

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dapagliflozin (Forxiga®)

AstraZeneca Deutschland GmbH

Modul 3 A

*Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit
erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)*

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

Stand: 17.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	96
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	98
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	98
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	99
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz	15
Tabelle 3-2: Medikamentöse Therapie bei HFpEF gemäß deutscher NVL.....	26
Tabelle 3-3: Empfehlungen für die Behandlung von Patient:innen mit HFpEF gemäß ESC-Leitlinie.....	26
Tabelle 3-4: ICD-10-GM Codes zur Erfassung der Patient:innen mit Herzinsuffizienz	37
Tabelle 3-5: Ermittlung der Anzahl der Patient:innen mit Herzinsuffizienz	40
Tabelle 3-6: Gesamtprävalenz der Patient:innen mit symptomatischer Herzinsuffizienz unabhängig von der Ejektionsfraktion (NYHA Klassen II-IV) in den verschiedenen Kohorten.....	42
Tabelle 3-7: Prävalenz der symptomatischen HFpEF (entsprechend einer LVEF >40%) in der GKV	43
Tabelle 3-8: 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-Patient:innen aus Schritt 4 (ohne Einschränkung auf Vorbehandlung und ohne Ausschluss einer Nierenfunktionsstörung).....	44
Tabelle 3-9: 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	45
Tabelle 3-10: Abschätzung der Inzidenz der symptomatischen HFpEF (entsprechend einer LVEF >40%) in der GKV	46
Tabelle 3-11: Entwicklung der bundesweiten altersstandardisierten Prävalenz der Herzinsuffizienz in den Jahren 2009-2017.....	46
Tabelle 3-12: Prognose der Prävalenzentwicklung für die kommenden fünf Jahre	47
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	47
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	49
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65

Tabelle 3-19: Berechnung der GKV-Kosten auf Basis der gültigen Festbeträge bzw. den in der Lauer-Taxe angegebenen Preisen (Medikation zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen sowie der Begleitsymptome nach Wirkstoffklassen).....	66
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	73
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	74
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	75
Tabelle 3-24: Nebenwirkungen aus Placebo-kontrollierten klinischen Studien ^a und nach Markteinführung.....	88
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahme zur Risikominimierung	96
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	99

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Fibrotisch-inflammatorisches Remodeling bei HFpEF	20
Abbildung 2: Gesamtüberleben bei (A) Männern mit Prostata-, Lungen-, Kolorektal- oder Blasenkarzinom, oder Herzinsuffizienz und (B) Frauen mit Brust-, Kolorektal-, Lungen-, oder Ovarialkarzinom.....	24
Abbildung 3: Veränderung der alters- und geschlechtsstandardisierten vollstationären Hospitalisationsrate der Herzinsuffizienz nach Altersgruppen in den Jahren 2011 und 2019.....	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1,5-AG	1,5-Anhydroglucitol
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor
AGE	Fortgeschrittene Glykierungsendprodukte (Advanced Glycation End Products)
ALK5	TGF β Typ I Rezeptorkinase
AngII	Angiotensin II
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp 1
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AUC	Area under the curve
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CCL2	CC-Chemokin-Ligand-2
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CITP	Carboxy-terminales Telozeptid von Kollagen Typ I
COL	Kollagen
CSF	Kolonie-stimulierende Faktoren (Colony-stimulating factors)
CTGF	Bindegewebe-Wachstumsfaktor (Connective tissue growth factor)
DKA	Diabetische Ketoazidose
DMP	Disease-Management-Programm
EAT	Epikardiales Fettgewebe (Epicardial Adipose Tissue)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECM	Extrazelluläre Matrix (extracellular matrix)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D VAS	Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala
ERK	extrazelluläre signalregulierte Kinase (extracellular signal-regulated kinase)

Abkürzung	Bedeutung
ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
G _α	α-Untereinheit des trimeren G-Proteins
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate (Glomerular Filtration Rate)
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-macrophage Colony-Stimulating Factor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H2FPEF	Heavy, Hypertensive, Atrial Fibrillation, Pulmonary Hypertension, Elder, Filling Pressure
HDL	High-Density Lipoprotein
HF	Herzinsuffizienz (Heart Failure)
HFA-PEFF	Heart Failure Association Pre-test assessment, Echocardiography & natriuretic peptide, Functional testing, Final etiology
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)
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)
I. E.	Internationale Einheit
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
JAK	Janus-Kinase
JNK	c-Jun N-terminale Kinase
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KHK	Koronare Herzkrankheit

Abkürzung	Bedeutung
LDL	Low-Density Lipoprotein
LOX	Lysyl-Oxidase
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Left Ventricular Ejection Fraction)
LVFP	Linksventrikulärer Fülldruck (Left Ventricular Filling Pressure)
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
M-CSF	Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (Macrophage Colony Stimulating Factor)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MEK	Kinase der MAPK
mg	Milligramm
MMP	Matrixmetalloprotease
MR	Mineralokortikoidrezeptor
MT1-MMP14	Membran Typ 1 Matrix-Metalloproteinase 14
N	Anzahl Patient:innen
NFAT	Nukleärer Faktor aktivierter T-Zellen (Nuclear factor of activated T-cells)
NFκB	Nukleärer Faktor κB
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
PIIINP	Prokollagenpeptid Typ III
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor 1
PGIS	Patient Global Impression of Severity
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROCK	Rho-assoziierte Proteinkinase
RSA	Risikostrukturausgleich
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2)

Abkürzung	Bedeutung
SMAD	Suppressor of Mothers against Decapentaplegic (<i>Transkriptionsfaktor</i>)
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class
SPARC	Secreted protein acidic and rich in cysteine
sST2	Lösliches Protein ST2 (soluble protein ST2)
STAT	Signal transducer and activator of transcription (<i>Transkriptionsfaktor</i>)
SU	Sulfonylharnstoff (Sulfonylurea)
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TGFβ	Transformierender Wachstumsfaktor-β (Transforming growth factor-β)
TGFBR1	TGFβ Rezeptor Typ 1
TIMP	Metalloproteinase-Inhibitor (Tissue inhibitors of metalloproteinases)
TNF	Tumornekrosefaktor (Tumor Necrosis Factor)
TRPC	TRP-Kanal (Transient receptor potential channel)
UDP	Uridindiphosphat
VCAM	Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül-1 (Vascular cell adhesion molecule 1)
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.

Beim vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Indikationserweiterung von Dapagliflozin (Forxiga®) zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz bei Patient:innen mit New York Heart Association (NYHA)-Klasse II-IV und erhaltener Ejektionsfraktion (entsprechend einer linksventrikulären Ejektionsfraktion [Left Ventricular

Ejection Fraction, LVEF] >40%) (AstraZeneca GmbH, 2023). Bereits seit November 2020 ist Dapagliflozin zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction [HFrEF]; entsprechend einer LVEF \leq 40%) zugelassen. Das Anwendungsgebiet HFrEF war bereits Gegenstand einer frühen Nutzenbewertung, in der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit Beschluss vom 20. Mai 2021 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin festgestellt wurde (G-BA, 2021). Die nun vorliegende Zulassung für das Anwendungsgebiet symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) erweitert das Einsatzgebiet von Dapagliflozin auf alle Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz und einer LVEF >40%. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Erweiterung der Zulassung für alle Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), was im Kontext dieses Bewertungsverfahrens als LVEF >40% definiert ist.

AstraZeneca folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und wählt 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.

Hierzu wird die randomisierte kontrollierte Studie DELIVER (NCT03619213) herangezogen, welche Dapagliflozin zusätzlich zu einer leitliniengerechten patientenindividuellen Behandlung der Grunderkrankungen sowie der Begleitsymptome (Standard of Care) mit dieser Behandlung allein (+Placebo) vergleicht.

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 2019-B-108) mit dem G-BA fand am 11. Juli 2019 statt (G-BA, 2019). Gegenstand der Beratung war das geplante Anwendungsgebiet: „Forxiga[®] ist indiziert zur Reduktion des Risikos eines kardiovaskulären Todes und einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) und erhaltener Ejektionsfraktion (LVEF >40%)“. Im Rahmen dieses Dokuments werden alle Patient:innen mit einer LVEF >40% mit dem Terminus „HFpEF“ beschrieben (vgl. auch Nutzenbewertungsverfahren Empagliflozin (IQWiG, 2022)).

Als 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 (G-BA, 2019).

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.

Der G-BA erläutert, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet keine nicht-medikamentösen Behandlungen in Betracht kommen. Zum Stand der G-BA-Recherche (Juli 2019) waren keine Arzneimittel speziell für die Behandlung von Patient:innen mit HFpEF zugelassen. Für das Anwendungsgebiet „chronische Herzinsuffizienz“ generell sind folgende Wirkstoffklassen zugelassen: Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer, Betablocker, Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp 1 (AT1)-Antagonisten, Diuretika (G-BA, 2019). Seit März 2022 ist außerdem der Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2, SGLT-2)-Inhibitor Empagliflozin zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz zugelassen.

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

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 wurde die Fachinformation von Forxiga® (Dapagliflozin) und die Niederschrift des G-BA zur Beratungsanforderung 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. 2023. Fachinformation Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten (Dapagliflozin). Stand Februar 2023.
2. G-BA. 2019. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch 2019-B-108 am 11. Juli 2019.
3. G-BA. 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4846/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_BAnz.pdf [Zugriff am: 06.05.2022]
4. IQWiG. 2022. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion). IQWiG-Berichte – Nr. 1382. Stand: 29.06.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5653/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin-D-799.pdf [Zugriff am: 17.12.2022]

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 nicht in der Lage ist, den Körper ausreichend mit sauerstoffreichem Blut zu versorgen. Je nach Schweregrad tritt dies sowohl unter Belastungsbedingungen als auch in Ruhe auf. Es handelt sich bei der Herzinsuffizienz um ein komplexes klinisches Syndrom, das durch strukturelle und/oder funktionelle Veränderungen des Herzens verursacht wird. Die Herzinsuffizienz ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung, die mit zunehmendem Schweregrad den normalen Alltag und die Lebensqualität der Patient:innen stark einschränkt, zahlreiche Hospitalisierungen verursacht und eine hohe Sterblichkeit aufweist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a; McDonagh et al., 2021). Die 5-Jahres-Mortalität liegt bei 43% (Jones et al., 2019). Dabei ist die Herzinsuffizienz für mehr Todesfälle verantwortlich als die meisten Krebsarten (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2022).

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz nimmt überproportional mit dem Alter zu, da die Erkrankung meist erst im höheren Lebensalter auftritt. Typische Symptome sind Atemnot, Müdigkeit/Erschöpfung und Flüssigkeitsretention (oft in Form geschwollener Knöchel) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a; McDonagh et al., 2021).

Die Herzinsuffizienz kann nach der Ursache der funktionellen Störung anhand der gemessenen LVEF in zwei Hauptformen unterteilt werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a):

- Die **Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)** ist definiert durch eine LVEF $\leq 40\%$ (verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion).
- Die **Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)** ist definiert durch eine LVEF $>40\%$ (gestörte Füllung des Herzens bei erhaltener Pumpfunktion). Dabei wird teilweise der Grenzbereich mit einer LVEF von 41-49% als eigenständiger Phänotyp betrachtet und als Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF) bezeichnet.

Während die HFrEF bei Männern häufiger auftritt als bei Frauen, sind von der HFpEF tendenziell mehr Frauen betroffen (Pfeffer et al., 2019; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a; Pagel et al., 2021; Wintrich et al., 2022). Die LVEF kann sich im Laufe der Erkrankung in beide Richtungen ändern, beispielsweise erreichen bis zu 25% der behandelten Patient:innen mit HFrEF eine Verbesserung der LVEF (Triposkiadis et al., 2019).

Schweregradeinteilung

Das am weitesten etablierte System zur Einordnung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz geht auf Empfehlungen der NYHA zurück und orientiert sich ausschließlich an der Symptomatik bzw. der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patient:innen im Alltag (siehe Tabelle 3-1). Diese Klassifikation ermöglicht es, die Prognose der Patient:innen abzuschätzen sowie die Behandlung und Verlaufskontrollen stadiengerecht zu wählen. Ein mehrfacher Wechsel der NYHA-Stadien ist je nach Progression und Therapieerfolg möglich (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a). Eine symptomatische Erkrankung liegt ab NYHA-Klasse II vor.

Tabelle 3-1: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz

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: (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a) NYHA: New York Heart Association	

Diagnostik der Herzinsuffizienz

Bei Verdacht auf eine Herzinsuffizienz wird für die initiale Diagnostik die Bestimmung der Plasmakonzentration der B-Typ natriuretischen Peptide (BNP) empfohlen, die durch einen physiologischen Kompensationsmechanismus bei Herzschwäche vermehrt gebildet werden. Sind diese nicht über einen Normalwert erhöht, kann eine Herzinsuffizienz als unwahrscheinlich ausgeschlossen werden. Eine erhöhte BNP-Konzentration stützt die Diagnose, kann aber auch andere Ursachen (Nierenerkrankungen, höheres Alter, Vorhofflimmern) haben. Umgekehrt können adipöse Patient:innen unverhältnismäßig niedrige BNP-Konzentrationen aufweisen. Die kardiale Bildgebung schließlich hat eine Schlüsselrolle für Diagnose, Bestimmung der Ätiologie und Therapiesteuerung der Herzinsuffizienz (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK),

2021). So muss zur Diagnosestellung neben dem Untersuchungsbefund und der Bestimmung der BNP-Konzentration auch eine systolische oder diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels oder eine andere strukturelle Herzerkrankung (wie z. B. ein Herzklappen-defekt) nachgewiesen werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), 2021).

Diagnose der HFpEF

Die Diagnose der HFpEF ist angesichts der Vielzahl möglicher Ursachen und unterschiedlicher Pathophysiologien nicht immer eindeutig (McDonagh et al., 2021). In den letzten Jahren wurden zwei verschiedene punktwert-basierte Diagnosealgorithmen (H2FPEF und HFA-PEFF) postuliert, die sich nicht allein auf die LVEF stützen und nach Beurteilung verschiedener Charakteristika und klinischer Befunde die Abschätzung einer Wahrscheinlichkeit ermöglichen, ob eine HFpEF vorliegt (Reddy et al., 2018; Pieske et al., 2020). Die aktuelle European Society of Cardiology (ESC)-Guideline schlägt zur Diagnosestellung einen auf HFA-PEFF-basierenden, vereinfachten Algorithmus vor, der folgende Aspekte einbezieht (McDonagh et al., 2021; Wintrich et al., 2022):

- Symptome und Zeichen der HFpEF
- Diagnose der HFpEF anhand der LVEF
- Objektive Hinweise auf strukturelle und/oder funktionelle Herzanomalien, die auf eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion/erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke hindeuten (einschließlich erhöhter natriuretischer Peptide)

Ätiologie

Die häufigsten Ursachen der Herzinsuffizienz im Allgemeinen sind in 70-90% der Fälle das Vorliegen einer KHK oder einer arteriellen Hypertonie sowie deren Kombination (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a), welche strukturelle Veränderungen des Myokards mit resultierender Funktionseinschränkung bewirken. Die HFpEF wird inzwischen als eine multisystemische Erkrankung verstanden, bei der Pathologien diverser Organe und Systeme (Herz, Lunge, Niere, Skelettmuskulatur, Fettgewebe, Gefäßsystem, Immunsystem/inflammatorische Signalwege) zur Ausprägung des Syndroms beitragen (Mishra & Kass, 2021). Patient:innen mit HFpEF weisen häufiger diverse kardiovaskuläre als auch nicht-kardiovaskuläre Risikofaktoren auf (z. B. Vorhofflimmern, Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas, chronische Nierenerkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, Diabetes). Aber auch Erkrankungen, wie primäre Kardiomyopathien, Speicherkrankheiten (z. B. Morbus Fabry, Amyloidose) oder Erkrankungen des Perikards (z. B. konstriktive Perikarditis) können eine HFpEF verursachen (Lam et al., 2011; Pfeffer et al., 2019; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), 2021; Wintrich et al., 2022).

Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz

Die häufigsten Ursachen einer chronischen Herzinsuffizienz sind Bluthochdruck, KHK, Herzklappenfehler und - oft durch Infektionen ausgelöste - Myokarditis (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a; McDonagh et al., 2021). Bluthochdruck führt kompensatorisch zur Verdickung und geringerer Elastizität der Herzwand. Das Herz kann daher weniger Blut aufnehmen und auswerfen. KHK und Herzinfarkt führen aufgrund einer Unterversorgung mit Sauerstoff zu einer langfristigen Schädigung des Herzens. Bestehende Herzklappenfehler müssen durch eine gesteigerte Pumpleistung des Herzens ausgeglichen werden und führen somit langfristig zur Überlastung.

Die chronische Herzinsuffizienz ist ein heterogenes Syndrom, bei dem die Krankheitsprogression mit einer dynamischen Entwicklung von funktionellen und strukturellen Veränderungen des Myokards assoziiert ist, die zu individuellen Erkrankungsverläufen führen können. Die funktionellen und strukturellen Veränderungen werden häufig durch spezielle Mechanismen kompensiert, die kurzfristig das Herzzeitvolumen verbessern, langfristig aber zu einer weiteren myokardialen Zellschädigung und einer Manifestation der Herzinsuffizienz führen. Dazu gehören die Aktivierung des sympathoadrenergen Systems, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) sowie die Ausschüttung natriuretischer Peptide (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a).

Man geht heute davon aus, dass sich die Pathophysiologie der HFpEF von derjenigen der HFrEF unterscheidet (Tromp et al., 2018). Während bei der HFrEF primär die systolische Funktion, also die Kontraktionsfähigkeit und damit das Schlagvolumen des Herzens aufgrund eines initialen Myokardschadens reduziert ist, ist bei der HFpEF primär die diastolische Funktion, also die Relaxation und Füllung des Herzens beeinträchtigt (Redfield, 2016; Mishra & Kass, 2021).

Die Pathophysiologie der HFpEF ist sehr heterogen und noch nicht umfassend aufgeklärt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a). Innerhalb des letzten Jahrzehnts sind entzündliche Prozesse als Ursache der HFpEF näher in den Fokus gerückt. Eine Schlüsselrolle wird der koronaren und der systemischen mikrovaskulären Inflammation sowie dem oxidativen Stress zugeschrieben, einhergehend mit einem chronischen, leichten Entzündungszustand des ganzen Körpers. Diese niedriggradigen systemischen Entzündungen werden durch eine Vielzahl an Erkrankungen (z. B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Adipositas oder chronisch-obstruktive Lungenerkrankung) induziert, die häufig bei HFpEF-Patient:innen vorliegen (Paulus & Tschöpe, 2013; Redfield, 2016; Pabel et al., 2021; Weerts et al., 2022). Im Folgenden werden dieser und weitere Aspekte der HFpEF-Pathophysiologie beschrieben.

Inflammatorische Prozesse

Man geht heute davon aus, dass die bei HFpEF-Patient:innen stattfindenden entzündlichen Prozesse zu mikrovaskulären Störungen führen, wodurch es zu kardialen Umbauprozessen mit Hypertrophie und Fibrose kommt (sogenanntes „kardiales Remodeling“). Dies schädigt das Myokard und schränkt vor allem die diastolische, teils auch die systolische linksventrikuläre

Funktion ein (Redfield, 2016; Tromp et al., 2018; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a; Weerts et al., 2022). Viele Untersuchungen von Entzündungsmarkern in Plasma- und Biopsie-Proben deuten darauf hin, dass sich HFpEF-Patient:innen in einem pro-inflammatorischen Zustand befinden (Mishra & Kass, 2021). Erhöhte Werte im Blut zirkulierender Entzündungsmarker korrelieren ferner mit akuter Dekompensation bei HFpEF-Patient:innen (Mishra & Kass, 2021). In humanen Myokardproben von HFpEF-Patient:innen wurde im Vergleich zu Proben von HFrEF-Patient:innen ein erhöhter oxidativer Stress mit geringerer Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) und einem gestörten NO-zyklisches Guanosinmonophosphat-Proteinkinase G-Signalweg nachgewiesen (Franssen et al., 2016). Während bei HFrEF-Patient:innen Proteine für Zellproliferation und Stoffwechsel hochreguliert sind, weisen die Biomarker-Profile von HFpEF-Patient:innen auf eine spezifische Hochregulierung von Proteinen der extrazellulären Matrix (extracellular matrix, ECM) sowie von Entzündungsmarkern hin (Tromp et al., 2018).

Diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels

Die linke Herzkammer von Patient:innen mit HFpEF weist eine verzögerte Relaxation und erhöhte myokardiale Steifheit auf, wodurch die Füllung des linken Ventrikels eingeschränkt ist und erhöhte Füllungsdrücke (left ventricular filling pressure, LVFP) nötig werden, um ein adäquates enddiastolisches linksventrikuläres Volumen zu erreichen. Patient:innen im Frühstadium der Erkrankung weisen in Ruhe oft noch normale und nur unter Belastung erhöhte LVFP-Werte auf, während Patient:innen mit fortgeschrittener Erkrankung bereits in Ruhe auffällig erhöhte Werte zeigen. Hohe LVFP-Werte gehen mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung und Tod einher (Pfeffer et al., 2019).

Ein relativ neues Forschungsgebiet stellt das epikardiale Fettgewebe (Epicardial Adipose Tissue, EAT) dar, welches zwischen dem Myokard und der viszeralen Schicht des Epikards liegt und durch die gemeinsame Mikrozirkulation eng mit dem Myokard verbunden ist. Es spielt eine Rolle bei der Entwicklung verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen, beeinflusst bei HFpEF die Herzfunktion über verschiedene Mechanismen (z. B. verstärkte Entzündung, Fibrose und autonome Dysregulation) und weist bei HFpEF-Patient:innen ein signifikant höheres Volumen auf. Erhöhtes EAT-Volumen korreliert stark mit einer verschlechterten linksventrikulären diastolischen Relaxation und Füllung (Iacobellis, 2022).

Systolische Dysfunktion des linken Ventrikels/Veränderungen des Myokards und der Skelettmuskulatur

Wenn auch die LVEF bei der HFpEF per Definition erhalten ist, kann die systolische Funktion trotzdem beeinträchtigt sein. Funktionseinschränkungen der Herzkammer und des Myokards sind bereits in Ruhe vorhanden und zeigen sich verstärkt unter Belastung. Dadurch ist das Herz schlechter in der Lage, das Herzzeitvolumen bei Anstrengung zu steigern; die systolische Reserve ist eingeschränkt (Pfeffer et al., 2019).

Bei HFpEF-Patient:innen weist nicht nur das Myokard Veränderungen auf, sondern auch die Skelettmuskulatur ist betroffen: So lassen sich Veränderungen der Skelettmuskulatur nachweisen, die dazu führen, dass die Muskulatur durch eingeschränkte Vasodilatation unter

Belastung nicht genügend Sauerstoff aus dem Blut extrahieren kann (Belastungsintoleranz) (Mishra & Kass, 2021).

Myokardiale Hypertrophie und Fibrose

Eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH), die lange als Hauptcharakteristikum der HFpEF, verantwortlich für die diastolische Dysfunktion und erhöhte LVFP, angesehen wurde, liegt bei 30-60% der HFpEF-Patient:innen in klinischen Studien vor. Die Hypertrophie ist eine der am besten untersuchten Veränderungen bei der HFpEF. Zu den Ursachen einer pathologischen Hypertrophie, die auch alle bei der HFpEF beobachtet werden, gehören auch die Fehlregulation der Calciumströme im Myokard, myokardiale Fibrose, oxidativer Stress, Apoptose, unzureichende Angiogenese, mitochondriale Dysfunktion, metabolische Reprogrammierung, abnormales Zellwachstum und Proteinsynthese und die Induktion fetaler Gene (Mishra & Kass, 2021).

Verschiedene pathophysiologische Mechanismen können bei HFpEF-Patient:innen zusammenwirken und ein pro-fibrotisches Umfeld schaffen: Bei diabetischer Herzerkrankung wird durch multiple Signalkaskaden und Veränderungen von Proteinen der ECM (z. B. durch fortgeschrittene Glykierungsendprodukte [Advanced Glycation End Products, AGE]) eine myokardiale Fibrose stimuliert, ebenso wie bei Adipositas. Auch kombinierter hämodynamischer und metabolischer Stress kann eine myokardiale Fibrose stimulieren. Dabei spielen nicht nur die vermehrt produzierten Proteine der ECM eine Rolle, die über eine erhöhte Steifheit die Herzfunktion beeinträchtigen, sondern ebenso die aktivierten Fibroblasten, die über sekretorische Signalwege Kardiomyozyten wie auch Gefäßzellen beeinflussen (Mishra & Kass, 2021). Zu den Signalmechanismen, die zu kardialer Fibrose beitragen, gehören die Aktivierung des RAAS, Insulinresistenz, oxidativer Stress, AGE, Tumor Growth Factor β , Endothelin 1, die Rho-assoziierte Proteinkinase und Leptin, sowie die Hochregulierung von Proteinen der ECM (siehe Abbildung 1) (Mishra & Kass, 2021).

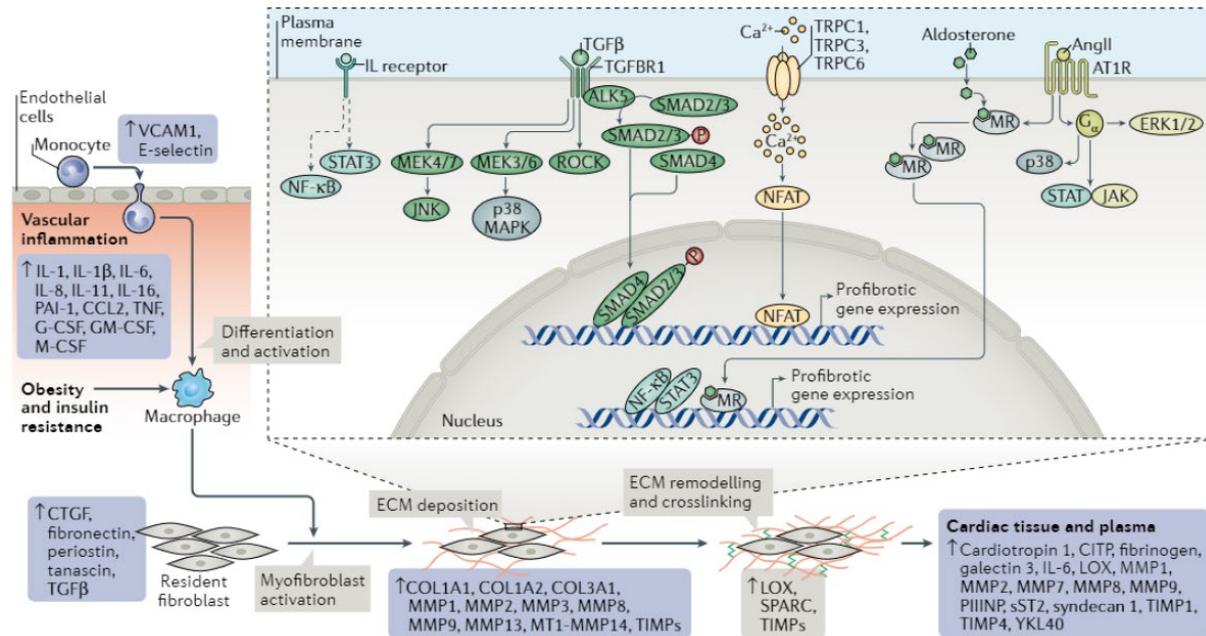


Abbildung 1: Fibrotisch-inflammatorisches Remodeling bei HFpEF

Quelle: (Mishra & Kass, 2021)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Häufige Begleiterkrankungen der HFpEF

Die HFpEF wird inzwischen als eine multisystemische Erkrankung verstanden, bei der Pathologien diverser Organe und Systeme (Herz, Lunge, Niere, Skelettmuskulatur, Fettgewebe, Gefäßsystem, Immunsystem/inflammatorische Signalwege) zur Ausprägung des Syndroms beitragen (Mishra & Kass, 2021). Patient:innen mit HFpEF weisen häufig diverse kardiovaskuläre als auch nicht-kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie Begleiterkrankungen auf. Diese sind teils mitverursachend für die Entstehung der HFpEF, teils können sie durch die vorliegenden pathophysiologischen Veränderungen auch gleichzeitig auftreten (z. B. Vorhofflimmern, Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas, chronische Nierenerkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, Diabetes). Im Folgenden wird von Begleiterkrankungen gesprochen.

Die hohe Prävalenz gleichzeitig vorliegender kardiovaskulärer Erkrankungen und kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patient:innen mit HFpEF ist gut belegt. Beim Großteil der Patient:innen mit HFpEF liegt eine Hypertonie vor, und auch die KHK kommt häufig vor (Pfeffer et al., 2019).

Vorhofflimmern, das ebenfalls häufig beobachtet wird, ist mit einer Dysfunktion des linken Vorhofs assoziiert, und prädisponiert die HFpEF-Patient:innen für die Entwicklung von pulmonaler Hypertonie sowie Remodeling (kardiale Umbauprozesse mit Hypertrophie und Fibrose) und Dysfunktion des rechten Ventrikels (Pfeffer et al., 2019). Weitere häufige Begleiterkrankungen, die die Pathophysiologie der HFpEF beeinflussen können, umfassen

Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM), chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) und Adipositas (Pfeffer et al., 2019; Mishra & Kass, 2021).

Chronische Nierenerkrankung (CKD)

Ein hoher Anteil der Patient:innen mit Herzinsuffizienz leidet auch an CKD, definiert durch das Vorliegen einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) von $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (Löfman et al., 2016). In der Studie DELIVER zur Behandlung der HFpEF mit Dapagliflozin hatten 50% der Patient:innen eine eGFR $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Eine verringerte Nierenfunktion geht mit einer erhöhten Mortalität einher (Löfman et al., 2016; Löfman et al., 2017). Die CKD ist eine der häufigsten Begleiterkrankungen bei Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz; umgekehrt treten bei vielen Patient:innen mit CKD auch kardiale Begleiterkrankungen auf (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a).

Herz- und Nierenerkrankungen haben einige Signalwege und Mechanismen gemeinsam, die zur Entwicklung der kardierenalen Dysfunktion beitragen: (neuro-)hormonelle Mechanismen, hämodynamische Mechanismen und Herz-Kreislauf-Erkrankungs-assoziierte Mechanismen. Diese Mechanismen hängen untereinander zusammen und wirken sich daher negativ sowohl auf die Nierenfunktion als auch auf die Funktion des Herzens aus (Schefold et al., 2016). Bei der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz sollte die Nierenfunktion überwacht und darauf geachtet werden, dass die eingesetzten Medikamente sich nicht über eine Schädigung der glomerulären Funktion negativ auf die Herzinsuffizienz auswirken (Mullens et al., 2020). Dapagliflozin ist seit August 2021 als erster und bisher einziger SGLT-2-Inhibitor auch zur gezielten Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz zugelassen (AstraZeneca GmbH, 2023). In der Studie DAPA-CKD konnte für Dapagliflozin in CKD-Patient:innen eine deutliche Verbesserung sowohl für die Mortalität als auch für eine ganze Reihe von Morbiditätsendpunkten (insbesondere Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen, sowie die Reduktion des Risikos für eine terminale Niereninsuffizienz) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt werden (Heerspink et al., 2020; AstraZeneca GmbH, 2021). Vom G-BA wurde Dapagliflozin für die Patient:innen der Studie Dapa-CKD ein beträchtlicher Zusatznutzen zugesprochen (G-BA, 2022b). Da sich eine CKD aufgrund der wechselseitigen Beeinflussung der Organsysteme negativ auf die Prognose der HFpEF auswirkt, ist es von größter Wichtigkeit, eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermeiden und somit der Entwicklung oder dem Fortschreiten der Niereninsuffizienz entgegenzuwirken. Hier bieten SGLT-2-Inhibitoren erfolgreiche therapeutische Ansätze, um die Prognose von HFpEF-Patient:innen zu verbessern (Méndez et al., 2022).

Typ-2-Diabetes mellitus

Häufig weisen Patient:innen mit HFpEF gleichzeitig auch einen Diabetes mellitus auf. Etwa 28-40% der HFpEF-Patient:innen sind vom gleichzeitigen Auftreten von T2DM und HFpEF betroffen, was mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen sowie von Mortalität aus jeglicher Ursache sowie kardiovaskulärer Mortalität einhergeht (MacDonald et al., 2008; Dal Canto et al., 2019). In der Studie DELIVER zur Behandlung der HFpEF mit Dapagliflozin hatten ca. 45% der Patient:innen einen T2DM (Solomon et al., 2022).

Das gleichzeitige Vorliegen eines T2DM, zusätzlich zur HFpEF, stellt einen wichtigen prognostischen Faktor hinsichtlich des Krankheitsverlaufs sowie für das Auftreten klinischer Ereignisse dar (Suskin et al., 2000; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a). Im Vergleich zu Patient:innen ohne Diabetes weisen Patient:innen mit Diabetes nicht nur das bereits erwähnte deutlich erhöhte Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz auf, auch das Risiko von Hospitalisierungen und kardiovaskulärem Tod ist signifikant höher (Suskin et al., 2000; Rørth et al., 2018). Bei bis zu 45% der mit Herzinsuffizienz hospitalisierten Patient:innen liegt ein T2DM vor (Ather et al., 2012; Kenny & Abel, 2019). Zudem konnte in zahlreichen Studien, die den Effekt von T2DM auf die Mortalität von ambulant behandelten Herzinsuffizienz-Patient:innen untersuchten, das erhöhte Mortalitätsrisiko auf das Vorliegen des T2DM zurückgeführt werden (Seferović et al., 2018). Diabetes war in HFpEF-Patient:innen mit einem erhöhten Risiko von kardiovaskulärem Tod und Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung assoziiert (MacDonald et al., 2008). Bei Patient:innen mit HFpEF und Diabetes ist die Gefahr von Tod aus jeglicher Ursache sowie kardiovaskulär bedingtem Tod, Tod aufgrund von Schlaganfall und plötzlichem Tod etwa doppelt so hoch wie bei HFpEF-Patient:innen ohne Diabetes, die Gefahr von Tod aufgrund von Myokardinfarkt ist bei Diabetes-Patient:innen sogar fast um das Vierfache erhöht (MacDonald et al., 2008).

Während sich die Behandlung der Herzinsuffizienz bei Patient:innen mit und ohne Diabetes nicht unterscheidet, ist zu beachten, dass die Wirkung antidiabetischer Medikamente bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz variieren kann und einige Antidiabetika das Risiko für Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen erhöhen (z. B. Thiazolidinedione und Saxagliptin). Deshalb sollen bevorzugt Medikamente eingesetzt werden, welche Herzinsuffizienz-bezogene Ereignisse günstig beeinflussen (Seferović et al., 2018; McDonagh et al., 2021). Entsprechend werden SGLT-2-Inhibitoren von der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) ausdrücklich zur Behandlung eines Diabetes bei Patient:innen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021b). Auch der G-BA hat 2019 Dapagliflozin für die Behandlung von Patient:innen mit T2DM und hohem kardiovaskulärem Risiko einen Zusatznutzen zugesprochen, insbesondere wegen einer Verringerung der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (G-BA, 2019).

Symptomatik und Prognose der Herzinsuffizienz

Die HFpEF ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung mit individuellen Krankheitsverläufen, die Episoden akuter Dekompensation umfasst und deren Symptomatik sich im Zeitverlauf immer weiter verschlechtert (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a; McDonagh et al., 2021).

Die Kardinalsymptome der Herzinsuffizienz (Dyspnoe [Atemnot] in Ruhe und/oder bei Belastung, Fatigue, Knöchel-Ödeme) können von bestimmten klinischen Untersuchungsbefunden begleitet sein, wie z. B. periphere Ödeme, Rasselgeräusche über der Lunge oder erhöhter Jugularvenendruck. Zu den weiteren möglichen Symptomen gehören schnelle Gewichtszunahme durch Wassereinlagerung, Nykturie, Aszites, Übelkeit und Völlegefühl sowie (insbesondere nächtlicher) trockener Husten. Diese Symptome sind zwar typisch, aber nicht spezifisch für die Herzinsuffizienz. Insbesondere bei älteren Patient:innen

können zudem neben oder auch anstelle der typischen Symptome eher atypische Beschwerden wie allgemeine Schwäche, Gedächtnisstörungen oder häufige Stürze auftreten. Die Schwere der Symptome korreliert dabei nicht mit dem Ausmaß der Einschränkung der linksventrikulären Funktion (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a).

Die körperliche Leistungsfähigkeit der Patient:innen mit Herzinsuffizienz ist mit zunehmendem Schweregrad erheblich gemindert, und die Lebensqualität wird durch die Erkrankung häufig eingeschränkt, insbesondere bei stärkerer Komorbidität sowie ausgeprägteren funktionellen Einschränkungen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a). Die erheblichen körperlichen Einschränkungen beeinträchtigen in hohem Maße die Alltagsaktivitäten, die Fähigkeit ein selbstbestimmtes Leben zu führen und die soziale Teilhabe. Die eingeschränkte Fähigkeit zu körperlichen Aktivitäten korreliert daher stark mit einer verminderten Lebensqualität (Reddy et al., 2020). Des Weiteren ist die Lebensqualität bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz ein starker prognostischer Faktor sowohl für den Tod aus jeglichem Grund als auch für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz (Johansson et al., 2021). Dabei ist diese prognostische Aussagekraft bei Patient:innen mit HFpEF noch stärker ausgeprägt als bei Patient:innen mit HFrEF. Obwohl dem Therapieziel einer Verbesserung der Lebensqualität ein hoher Stellenwert zukommt, waren bislang keine medikamentösen Optionen verfügbar, die eine relevante Verbesserung der Lebensqualität bei HFpEF-Patient:innen bewirken konnten (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a).

Weiterhin ist in Bezug auf die Lebensqualität anzuführen, dass Patient:innen im Verlauf einer chronischen Herzinsuffizienz häufig aufgrund einer kardialen Dekompensation im Krankenhaus behandelt werden müssen. Dies geht in der Regel mit einer akuten Verschlechterung der Symptomatik und der Lebensqualität der betroffenen Patient:innen einher.

Für Patient:innen mit Herzinsuffizienz sind wiederholte Hospitalisierungen typisch: Nach einmal erfolgter Hospitalisierung wird für HFpEF-Patient:innen innerhalb der folgenden fünf Jahre eine Rehospitalisierungsquote von etwa 85% berichtet (Shah et al., 2017; Huusko et al., 2020). Hospitalisierungen deuten auf die Progression der syndromalen Erkrankung hin und gehen nicht nur mit einem erhöhten Risiko für erneute Hospitalisierungen einher, sondern erhöhen auch das Mortalitätsrisiko der Patient:innen (Solomon et al., 2007; Swindle et al., 2016; Huusko et al., 2020; Lahoz et al., 2020; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a). Jede weitere Hospitalisierung verdoppelt etwa das Risiko, an jeglicher oder an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben (Huusko et al., 2020).

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 Personen versterben innerhalb von fünf Jahren (Mozaffarian et al., 2016), womit die Herzinsuffizienz eine häufigere Todesursache ist als beispielsweise Prostatakrebs beim Mann oder Brustkrebs bei der Frau (vgl. Abbildung 2) (Mamas et al., 2017). Allein im Jahr 2019 verstarben in Deutschland 35.297 Personen an Herzinsuffizienz (Kodierung I50 nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [International Statistical Classification of Diseases and

Related Health Problems, 10th Revision], ICD-10), womit die Herzinsuffizienz Platz fünf der häufigsten Todesursachen einnimmt, knapp hinter Demenz und Lungenkrebs (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2022).

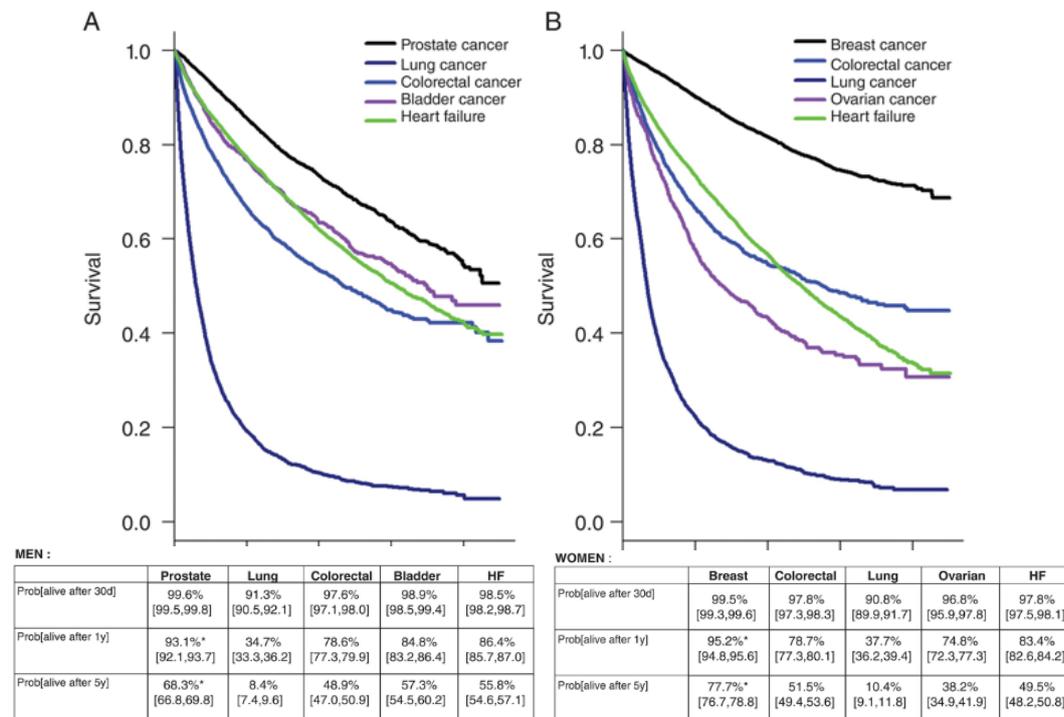


Abbildung 2: Gesamtüberleben bei (A) Männern mit Prostata-, Lungen-, Kolorektal- oder Blasenkarzinom, oder Herzinsuffizienz und (B) Frauen mit Brust-, Kolorektal-, Lungen-, oder Ovarialkarzinom

Quelle: (Mamas et al., 2017)

Behandlung

Die deutsche NVL nennt für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz folgende Therapieziele (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a):

- 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.

Die Behandlung der HFpEF ist aufgrund des heterogenen Erkrankungsbildes mit unterschiedlichen pathophysiologischen Prozessen besonders herausfordernd (Pabel et al., 2021). 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 (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a; McDonagh et al., 2021; Mishra & Kass, 2021; Pabel et al., 2021; Heath et al., 2022). SGLT-2-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 (Packer et al., 2021).

Daher existieren - anders als bei der HFrEF - für die HFpEF derzeit noch keine konkreten Empfehlungen zur spezifischen medikamentösen Therapie. Laut Leitlinien war die bisherige Evidenzlage zur medikamentösen Therapie für Patient:innen mit einer LVEF von 41-49% ähnlich unzureichend wie bei Patient:innen mit einer LVEF $\geq 50\%$.

So empfehlen die deutsche NVL (Entwicklungsstufe S3) sowie die europäischen Leitlinien der ESC für die HFpEF bisher nur eine symptomorientierte Behandlung mit Diuretika bei Vorliegen einer Flüssigkeitsretention sowie eine leitliniengerechte Behandlung der prognostisch relevanten Begleiterkrankungen (siehe auch Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3). Dabei spielt die arterielle Hypertonie die wichtigste Rolle (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), 2021; McDonagh et al., 2021).

Tabelle 3-2: Medikamentöse Therapie bei HFpEF gemäß deutscher NVL

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-25 Wenn bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion Komorbiditäten vorliegen, sollen diese gemäß der jeweiligen Leitlinie behandelt werden.	A (starke Positiv-Empfehlung)
6-26 Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion und Zeichen einer Flüssigkeitsretention sollen symptomorientiert Diuretika empfohlen werden.	A (starke Positiv-Empfehlung)
Quelle: (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a) HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie	

Tabelle 3-3: Empfehlungen für die Behandlung von Patient:innen mit HFpEF gemäß ESC-Leitlinie

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Bei Patienten mit HFpEF wird ein Screening auf Ätiologien sowie kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Komorbiditäten und deren Behandlung empfohlen (siehe die entsprechenden Abschnitte in dieser Leitlinie).	I	C
Diuretika werden bei HFpEF-Patienten mit Stauung empfohlen, um die Symptome und klinischen Untersuchungsbefunde zu lindern.	I	C
Quelle: (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), 2021; McDonagh et al., 2021) Empfehlungsgrad I: Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist. Evidenzgrad C: Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern ESC: European Society of Cardiology; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion		

Die SGLT-2-Inhibitoren stellen seit den positiven Ergebnissen von Dapagliflozin und Empagliflozin die erste vielversprechende Behandlungsoption und damit einen Durchbruch in der Behandlung der HFpEF dar (Anker et al., 2021; Solomon et al., 2022). Dapagliflozin zeigt auch einen Vorteil bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Modul 4 A, Abschnitte 4.3.1.3.1.7 und 4.4.2). Auch mit Blick auf die Leitlinienempfehlungen ist eine Aktualisierung der medikamentösen Therapieempfehlungen unter Einschluss der SGLT-2-Inhibitoren zu erwarten (McDonagh et al., 2021; Heath et al., 2022).

Zielpopulation

Zusammen mit der im Dezember 2020 erfolgten Zulassung von Dapagliflozin zur Behandlung der symptomatischen, chronischen HFpEF (LVEF \leq 40%) sind durch die nun erfolgte Indikationserweiterung alle Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz von der Zulassung umfasst und können unabhängig von der Ejektionsfraktion von einer Behandlung mit Dapagliflozin profitieren.

Das Anwendungsgebiet HF_rEF war bereits Gegenstand einer frühen Nutzenbewertung, die mit einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Mai 2021 abgeschlossen wurde (G-BA, 2021b). Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) und einer LVEF >40% (im vorliegenden Dossier als HF_pEF bezeichnet). Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die neu zugelassene Patientenpopulation mit einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und einer LVEF >40%.

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

Gemäß den Empfehlungen der deutschen NVL zielt die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz darauf ab, patientenrelevante Endpunkte zu verbessern (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a), wobei die Therapieziele für HF_rEF und HF_pEF identisch sind:

- 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.

In Abhängigkeit von individuellen Prioritäten sollten Patient:innen gemeinsam mit ihren Ärzt:innen zu Beginn und im Verlauf der Behandlung individuelle Therapieziele definieren. Neben der Reduktion der Mortalität stehen insbesondere die Vermeidung von Herzinsuffizienzbedingten Krankenhauseinweisungen und insbesondere auch von wiederkehrenden Hospitalisierungsereignissen, sowie auch der Erhalt und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Fokus der Therapieziele bei Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a). Bezogen auf die Therapieziele ergibt sich für die HF_pEF folgender therapeutischer Bedarf:

Therapeutischer Bedarf

Bei der HFpEF handelt es sich um ein multisystemisches Syndrom, dessen Behandlung aufgrund des heterogenen Erkrankungsbildes herausfordernd ist. Die Patient:innen weisen oftmals diverse Risikofaktoren und Begleiterkrankungen auf, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert sind (vgl. Abschnitt 3.2.1). Da – anders als bei der Behandlung der HFrEF – bis vor kurzem keine spezifischen medikamentösen Behandlungen zur gezielten Therapie der HFpEF verfügbar waren, stellte bisher die adäquate Behandlung häufiger Begleiterkrankungen und Risikofaktoren einen Eckpfeiler der Therapiestrategie dar (Mishra & Kass, 2021; Wintrich et al., 2022). Zudem kann eine konsequente Therapie von Begleiterkrankungen bei HFpEF im Vergleich zu HFrEF einen größeren prognostischen Einfluss haben (Ather et al., 2012). Angesichts des Mangels an effektiven Therapien wird die HFpEF innerhalb der kardiovaskulären Medizin als die größte Herausforderung mit dem höchsten therapeutischen Bedarf angesehen (Shah et al., 2020).

Der große Bedarf an neuen Therapien wird umso dringender, da die Prävalenz der Herzinsuffizienz stetig zunimmt. Dies liegt teilweise an einem längeren Überleben von Patient:innen mit kardialen Funktionsstörungen wie beispielsweise einem Myokardinfarkt oder Arrhythmien aufgrund der aktuell verfügbaren Therapiemöglichkeiten, aber auch an der demografischen Entwicklung (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a; McDonagh et al., 2021).

Die HFpEF geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher, wobei die 2-Jahres-Rate für HFpEF-bedingte Hospitalisierung oder Tod jeglicher Ursache bei 35% und die 2-Jahres-Mortalität bei 14% liegt (Mishra & Kass, 2021). Die 5-Jahres-Mortalität liegt bei 43% (Jones et al., 2019). Dies bedeutet, dass mit den bisherigen Therapieoptionen, d. h. ohne SGLT-2-Inhibitoren, jede:r siebte Patient:in innerhalb von zwei Jahren und beinahe jede:r zweite Patient:in innerhalb von fünf Jahren verstirbt.

Bei der chronischen Herzinsuffizienz kommt es durch den progredienten Verlauf der Erkrankung überdies zu einer zunehmenden Einschränkung der Leistungsfähigkeit. Die Patient:innen leiden u. a. an Atemnot (Dyspnoe) bei Belastung oder in Ruhe, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche, und die körperliche Aktivität bewegt sich auf einem ähnlich beeinträchtigten Niveau wie bei mittelschwerer bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (Shah et al., 2020). Durch die zunehmende Verschlechterung der Symptomatik und die damit einhergehende Zuordnung der Patient:innen zu einer höheren NYHA-Klasse ist auch die Lebensqualität der Patient:innen mit HFpEF stark eingeschränkt (Juenger et al., 2002; McDonagh et al., 2021). Folglich stellen sowohl die Reduktion von Mortalität und häufigen Hospitalisierungen als auch die Verlangsamung der Krankheitsprogression und Milderung von teils schwerwiegenden Symptomen, sowie auch die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wichtige Therapieziele bei der Behandlung der HFpEF dar.

Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz

Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz belasten die Patient:innen besonders, da sie mit einer drastischen Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptomatik und einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko in den Folgemonaten einhergehen. So verdoppelt jede weitere Hospitalisierung etwa das Risiko, an jeglicher oder an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben (Huusko et al., 2020). Jede zusätzliche Hospitalisierung bedeutet ein mindestens verdoppeltes 2,03-faches Risiko an jeglicher Ursache bzw. ein 2,24-faches Risiko an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben (Huusko et al., 2020; Lahoz et al., 2020). In einer Kohortenstudie lag die 1-Jahres-Rehospitalisierungsrate für HFpEF bei 66% (Nichols et al., 2015). Dies zeigt, dass aufgrund des fortschreitenden Verlaufs der Erkrankung die Patient:innen oft schon innerhalb kurzer Zeit erneut ins Krankenhaus eingewiesen werden müssen.

Mit 2,2% der Krankenhausfälle ist die Herzinsuffizienz in Deutschland nach wie vor der häufigste Grund für Krankenhauseinweisungen und die häufigste Einzeldiagnose stationär behandelter Patient:innen (Augurzky et al., 2021). Die Krankheitslast und Zahl der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz steigt dabei seit Jahren stetig an: Im Jahr 2020 wurden in Deutschland 429.104 stationäre Behandlungsfälle wegen Herzinsuffizienz berichtet. Damit waren mehr als doppelt so viele Menschen wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert als aufgrund eines Herzinfarkts (Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2022a). Patient:innen bleiben durchschnittlich zwischen 10,2 Tage im Krankenhaus (Dörr et al., 2021). Dies entspricht ca. 4,4 Millionen Krankenhaustagen. Nur bei depressiven Erkrankungen ist die stationäre Verweildauer höher. Die Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz in Deutschland steigt kontinuierlich an und hat sich in den Jahren 2000-2017 beinahe verdoppelt (Dörr et al., 2021). Die Herzinsuffizienz stellt somit auch eine immense finanzielle Belastung des Gesundheitssystems dar und bedingt etwa 2-3% (ca. 2.9 Milliarden €) aller Gesundheitskosten in Deutschland. Dabei ist mehr als die Hälfte dieser Kosten auf Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen zurückzuführen (Störk et al., 2017). Pro Patient fallen hierbei jährliche Kosten in Höhe von 8.417 € an, wovon der Großteil auf Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen zurückzuführen ist (Kaduszkiewicz et al., 2014).

Für Patient:innen mit Herzinsuffizienz sind wiederholte Hospitalisierungen als Ausdruck des Fortschreitens der Erkrankung typisch (Swindle et al., 2016; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a). Durch jede Hospitalisierung verschlechtert sich dabei die Prognose der Patient:innen deutlich:

- Etwa ein Drittel der Herzinsuffizienz-Patient:innen muss bereits innerhalb der ersten 30 Tage nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erneut stationär aufgenommen werden (Dharmarajan et al., 2013; Cheng et al., 2014) und
- innerhalb eines Jahres nach dem ersten Krankenhausaufenthalt müssen über die Hälfte bis zu zwei Dritteln der Patient:innen erneut im Krankenhaus behandelt werden (Cheng et al., 2014; Nichols et al., 2015).
- Wiederholte Hospitalisierungen gehen mit einer statistisch signifikanten Zunahme sowohl der allgemeinen Mortalität als auch der kardiovaskulären Mortalität einher,

wobei jede zusätzliche Hospitalisierung ein 2,03-faches Risiko an jeglicher Ursache bzw. ein 2,24-faches Risiko an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben bedeutet (Huusko et al., 2020; Lahoz et al., 2020).

Nach wie vor ist die Herzinsuffizienz somit die häufigste Todesursache im Krankenhaus mit einer Krankenhaussterblichkeitsrate von 9,3%, mit großem Abstand gefolgt von Lungenentzündung und Herzinfarkt, deren Krankenhaussterblichkeitsrate um 28% bzw. 45% niedriger liegt (Christ et al., 2016).

Es besteht somit ein sehr hoher therapeutischer Bedarf an einer Reduzierung der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen.

Reduktion der Hospitalisierungen aus jeglichem Grund

Mit zunehmender LVEF steigt auch der proportionale Beitrag an nicht-kardialen und nicht-HF-Ereignissen zu Hospitalisierungen (Kataria & van Spall, 2022). Bei HFpEF-Patient:innen liegen in über einem Drittel der Re-Hospitalisierungen kardiovaskuläre Ursachen zugrunde, circa ein Viertel sind Herzinsuffizienz-bedingt (Cheng et al., 2014). Jegliche Hospitalisierung beeinflusst die Prognose negativ und stellt eine enorme Belastung der Patient:innen dar. Die Verringerung der Rate an Krankenhauseinweisungen wird entsprechend in der deutschen NVL als Therapieziel ausgewiesen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a)

Hemmung der Progression

Die Progression der Herzinsuffizienz führt zu einer fortschreitenden Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Daher ist die Verlangsamung der Progression der chronischen Herzinsuffizienz sowohl im Allgemeinen, als auch **in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein wichtiges Therapieziel (Chioncel et al., 2017; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a). Der progressive Charakter der HFpEF manifestiert sich meist in einer Zunahme von Hospitalisierungen, Symptomen, verminderter Lebensqualität und schließlich auch einer erhöhten Sterblichkeit.

Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität

Chronische Herzinsuffizienz geht mit einer Reihe belastender und schwächender Symptome einher, wie z. B. Atemnot, Ödemen, Erschöpfung, Appetitlosigkeit und ständigem Husten, und reduziert dadurch in hohem Maße die Lebensqualität der Patient:innen (Calvert et al., 2005). Die Lebensqualität korreliert dabei mit der körperlichen Leistungsfähigkeit (Reddy et al., 2020). Dementsprechend werden körperliche Einschränkungen als eine Domäne des validierten Lebensqualitäts-Fragebogens Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) erfasst (Faller et al., 2005). Auch das Vorliegen von Begleiterkrankungen der Herzinsuffizienz, wie beispielsweise eine chronische Niereninsuffizienz, kann zu einer verringerten Lebensqualität führen (Hill et al., 2016; Hakopian et al., 2019). Zudem tragen auch die häufigen Hospitalisierungen zum einen aufgrund des Krankenhausaufenthalts selbst zu einer Verschlechterung der Lebensqualität bei, zum anderen sind sie Ausdruck eines Fortschreitens der Erkrankung, die sich in einer Verschlechterung der Symptomatik äußert. Dementsprechend wird die Symptomatik ebenfalls als Domäne des KCCQ erfasst (Faller et al., 2005).

Eine verminderte Lebensqualität während einer Hospitalisierung ist ein Prognosefaktor für eine erhöhte 3-Jahres-Mortalität (Hoekstra et al., 2013). Die erheblichen körperlichen Einschränkungen beeinträchtigen in hohem Maße die Alltagsaktivitäten, die Fähigkeit ein selbstbestimmtes Leben zu führen und die soziale Teilhabe. Dementsprechend werden auch die psychische Lebensqualität und die soziale Einschränkung als Domänen des KCCQ erfasst (Faller et al., 2005). Des Weiteren ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein starker und unabhängiger Prädiktor für Tod aus jeglicher Ursache und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen in allen geografischen Regionen, bei leichter und schwerer symptomatischer Herzinsuffizienz und bei Patient:innen mit HFpEF (Johansson et al., 2021). Dabei ist diese prognostische Aussagekraft bei Patient:innen mit HFpEF noch stärker ausgeprägt als bei Patient:innen mit HFrEF.

Obwohl der Verbesserung der Lebensqualität als Therapieziel eine herausragende Bedeutung zukommt, waren bislang keine medikamentösen Optionen verfügbar, die eine relevante Verbesserung der Lebensqualität bei HFpEF-Patient:innen bewirken konnten.

Fazit zum therapeutischen Bedarf

Insgesamt besteht für HFpEF-Patient:innen ein sehr hoher ungedeckter Bedarf für neue Therapiemöglichkeiten, welche die hohe Sterblichkeit und die Rate an Krankenhauseinweisungen verringern, die Symptomatik lindern und die Lebensqualität erhalten/verbessern können und dabei sicher und gut verträglich sind.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Dapagliflozin

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie DELIVER herangezogen. Die Studie vergleicht Dapagliflozin mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Standardtherapie (Standard of Care, SoC) bei erwachsenen Patient:innen mit symptomatischer, chronischer HFpEF. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eindrucksvoll, dass wesentliche Therapieziele bei der HFpEF durch die Behandlung mit Dapagliflozin erreicht werden können (siehe Modul 4):

Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz

Für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und für die Gesamtanzahl an Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin. 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 nach 13 Tagen ein, eine statistisch signifikante Verringerung der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz nach 16 Tagen (Vaduganathan et al., 2022). Die Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz ist aufgrund der starken Beeinträchtigung der Lebensqualität und der maßgeblichen Verschlechterung der Prognose mit jeder weiteren Hospitalisierung von hoher klinischer Relevanz für die Patient:innen. Hospitalisierungen,

insbesondere auch die wiederkehrenden Ereignisse, sind zudem ein wesentlicher Kostentreiber für das Gesundheitssystem in Deutschland (vgl. Ausführungen in Abschnitt 3.2.1, und in Abschnitt 3.2.2 weiter oben). Durch Dapagliflozin können diese klinisch relevanten und einschneidenden Ereignisse signifikant reduziert und gleichzeitig potenziell relevante Kosteneinsparungen erzielt werden.

Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität

Die Linderung der Symptome und die Verbesserung der Lebensqualität und der sozialen Teilhabe der Patient:innen stellen zentrale Therapieziele der NVL dar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a).

Die Verbesserung der Symptomatik durch Dapagliflozin zeigt sich durch statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin+SoC bei den Endpunkten Patient Global Impression of Severity (PGIS) und Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala (EQ-5D VAS). Für den PGIS beurteilen die Patient:innen die Schwere ihrer Symptome anhand einer sechsstufigen Skala. Für die EQ-5D VAS beurteilen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100.

Die Verbesserung der Lebensqualität zeigt sich an dem validierten Fragebogen KCCQ, bei dem sich über alle Domänen und über alle betrachteten Operationalisierungen konsistente, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dapagliflozin zeigen. Diese Vorteile sind in der vorliegenden Indikation aufgrund der Schwere der Erkrankung und Symptomatik und aufgrund der damit verbundenen Einschränkungen aller körperlichen Aktivitäten und der Belastbarkeit der Patient:innen besonders relevant.

Die Verbesserung der Lebensqualität ist besonders relevant, da die HFpEF eine progrediente Erkrankung ist, deren Symptomatik sich stetig weiter verschlechtert. Insbesondere häufig wiederkehrende Hospitalisierungen haben dabei einen besonders negativen Einfluss auf die Prognose, aber auch auf die Symptomatik und Lebensqualität der Patient:innen. Die gezielt für die Behandlung der HFpEF zugelassenen und wirksamen Therapieoptionen sind nach wie vor stark limitiert, so dass ein hoher therapeutischer Bedarf existiert. Mit Dapagliflozin verbessert sich die Prognose der Patient:innen durch die Reduktion von Hospitalisierungen, was auch maßgeblich die Lebensqualität und Symptomatik positiv beeinflusst.

Fazit zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

Mit Dapagliflozin können die maßgeblichen Therapieziele der Leitlinie bei der Behandlung der HFpEF gezielt positiv beeinflusst werden. Dapagliflozin deckt den therapeutischen Bedarf über das gesamte Spektrum der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz ab. In der Metaanalyse der Studien DAPA-HF und DELIVER, die Patient:innen über das gesamte Spektrum der Ejektionsfraktion einschließt, wurde nachgewiesen, dass Dapagliflozin unabhängig von der Ejektionsfraktion wirksam ist (Jhund et al., 2022). Dapagliflozin kann damit auch eingesetzt werden, wenn die LVEF noch nicht bekannt ist. Darüber hinaus können auch Patient:innen, die an Begleiterkrankungen leiden, mit Dapagliflozin behandelt werden. Dapagliflozin ist zur Behandlung der Begleiterkrankungen der HFpEF, T2DM und CKD

ebenfalls zugelassen (AstraZeneca GmbH, 2023) und wird in diesen Indikationen bereits erfolgreich eingesetzt.

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.

Somit deckt Dapagliflozin bei guter Verträglichkeit 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.

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.

In den folgenden Abschnitten 3.2.3-3.2.5 wird auf die Beschreibung der Epidemiologie im bereits erfolgten Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin in der Behandlung der HFpEF Bezug genommen (AstraZeneca GmbH, 2020). Die dort hergeleiteten Patientenzahlen inklusive des Anteils der Patient:innen mit HFpEF an allen Patient:innen mit Herzinsuffizienz wurden vom G-BA als „weitgehend plausible Größenordnung“ eingeschätzt und im Beschluss vom 20. Mai 2021 herangezogen (G-BA, 2021a). Die Patientenzahlen wurden darüber hinaus dem nachfolgenden Verfahren zu Empagliflozin in derselben Indikation zugrunde gelegt (G-BA, 2022a). Auch im Verfahren zur Indikationserweiterung von Empagliflozin um die HFpEF auf das gesamte LVEF-Spektrum der Herzinsuffizienz wurde auf die Kassendatenerhebung im Dapagliflozin-HFrEF-Dossier Bezug genommen und dieses Vorgehen vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als grundsätzlich nachvollziehbar beurteilt. Auch ließen sich die Patientenzahlen vor Veranschlagung eines Anteils der Patient:innen mit einer reduzierten Ejektionsfraktion auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022; G-BA, 2022c; IQWiG, 2022).

Das Vorgehen im damaligen Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin bei HFrEF wird hier rekapituliert und zugeschnitten auf die für das vorliegende Dossier relevante Abschätzung der Anzahl der Patient:innen mit HFpEF.

Zu beachten ist, dass anhand der ICD-10-Kodierung bislang keine Unterscheidung zwischen HFrEF und HFpEF anhand der Ejektionsfraktion möglich ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a). Wie im vorangegangenen Verfahren zu Dapagliflozin in der Behandlung der HFrEF werden deshalb im Folgenden Angaben zu Prävalenz und Inzidenz sowie alters- und geschlechtsabhängiger Unterschiede für die Herzinsuffizienz allgemein (über das gesamte Spektrum der LVEF) zusammengefasst. Der Herleitung der Patientenzahlen wird die im bereits im HFrEF-Dossier präsentierte retrospektive Routinedatenanalyse des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) zugrunde gelegt, um die Anzahl der Patient:innen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz zu quantifizieren (vgl. (AstraZeneca GmbH, 2020)). In einem nachgeschalteten Schritt wird basierend auf dem Beschluss zu Dapagliflozin in der Indikation HFrEF (Patient:innen mit einer LVEF von $\leq 40\%$) (G-BA, 2021a) der Anteil der Patient:innen mit HFpEF (entsprechend einer LVEF $> 40\%$) auf 32% geschätzt und damit die Größe der Zielpopulation für das vorliegende Dossier abgeleitet.

Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland aus publizierten Daten

Angaben zur Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland variieren in verschiedenen Publikationen, was sich vermutlich auf Unterschiede bei den angewandten Methoden, den untersuchten Zeiträumen oder den Risikoprofilen eingeschlossener Studienpopulationen zurückführen lässt (Holstiege et al., 2018). Weitere Limitationen ergeben sich aus einer möglichen unzureichenden Erfassung chronischer Erkrankungen, insbesondere wenn bei multimorbiden Patient:innen nicht alle konkurrierenden Diagnosen aufgeführt werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a).

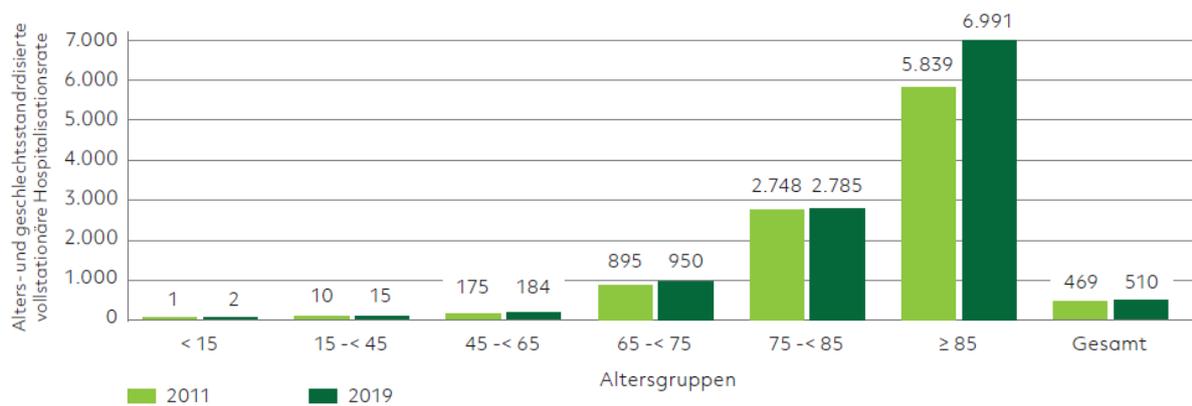
In einer retrospektiven Studie, die im Jahr 2017 von Störk et al. publiziert wurde, und die auf anonymisierten Daten von Betriebskrankenkassen des deutschen Health Risk Institute beruht, zeigte sich eine für das Jahr 2011 auf die Bevölkerung standardisierte Prävalenz der Herzinsuffizienz (unabhängig von der Ejektionsfraktion) von 3,9% (Störk et al., 2017). Im Rahmen der Studie wurde aus einer Stichprobengröße von 4.088.854 Patient:innen eine 3.132.337 Patient:innen umfassende Analysepopulation rekrutiert, die einen ununterbrochenen Versicherungsstatus über vier Jahre – vom 1. Januar 2009 bis zum 31. Dezember 2013 – aufwies. Daraus wurden die Patient:innen mit Herzinsuffizienz identifiziert, denen im Jahr 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 Patient:innen 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 Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Bevölkerung ergab eine standardisierte Prävalenz von 3,9% (Störk et al., 2017).

Weitere Angaben zur Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland können dem Versorgungsatlas entnommen werden, einer bundesweiten, pseudonymisierten Auswertung krankenkassenübergreifender vertragsärztlicher Abrechnungsdaten (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 2009-2017 auf Bundesebene und pro Krankenversicherungsbereich ermittelt. Als prävalent galten Patient:innen, 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 Millionen 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 (Holstiege et al., 2018).

Dem 32. Deutschen Herzbericht 2020, einer sektorenübergreifenden Versorgungsanalyse, zufolge war die Herzinsuffizienz im Jahr 2019 die häufigste Einzeldiagnose von vollstationär behandelten Patient:innen. Die alters- und geschlechtsstandardisierte Hospitalisationsrate der stationär versorgten Patient:innen mit Herzinsuffizienz (ICD-10-Code I50) als Hauptdiagnose war im Jahr 2019 mit 510 pro 100.000 Einwohner:innen um 4,8% gegenüber dem Vorjahr mit 487 pro 100.000 Einwohner:innen gestiegen (Deutsche Herzstiftung [Hrsg.], 2021).



Berechnung auf Grundlage von Daten des Statistischen Bundesamtes

Abbildung 3: Veränderung der alters- und geschlechtsstandardisierten vollstationären Hospitalisationsrate der Herzinsuffizienz nach Altersgruppen in den Jahren 2011 und 2019

Quelle: (Deutsche Herzstiftung [Hrsg.], 2021)

Während die Morbidität gemessen anhand der alters- und geschlechtsstandardisierten vollstationären Hospitalisationsrate seit 2011-2019 um insgesamt 8,8% gestiegen ist (siehe Abbildung 3), ist bei der Mortalität ein rückläufiger Trend zu beobachten. Als mögliche Ursachen für den Mortalitätsrückgang werden die Fortschritte in der Therapie und eine bessere Umsetzung der Leitlinienempfehlungen bei Patient:innen mit HF/rEF genannt (Deutsche Herzstiftung [Hrsg.], 2021).

Weitere Angaben zur Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland finden sich in einem Artikel von Störk et al. zur Sektorenübergreifenden Versorgung bei Herzinsuffizienz (in: Klauber et al. 2021 Krankenhaus-Report). Der Artikel basiert auf einer Routinedatenanalyse auf Grundlage bundesweiter Abrechnungsdaten von über 26 Millionen (Anzahl Patient:innen [N]=26.503.928 im Jahr 2018) Versicherten der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) aus den Jahren 2018-2019. Als prävalent wurden 1.063.267 volljährige, in den Jahren 2018 und 2019 durchgängig AOK-versicherte Patient:innen mit einer Herzinsuffizienzdiagnose (ambulant gesichert oder stationäre Hauptdiagnose: 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) identifiziert, wodurch sich eine Prävalenz von 5,3% (1.063.267/19.988.224) ergab. 41% der Patient:innen hatten 2018 mindestens einen Krankenhausaufenthalt jedweder Ursache und 9,4% mindestens einen Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz. Die Mortalitätsrate betrug in 2018 8% und in 2019 9% (Störk et al., 2021).

Bestimmung der Zielpopulation anhand einer retrospektiven Beobachtungsstudie (WIG2-Routinedatenanalyse)

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 Dapagliflozin-Dossier im Anwendungsgebiet HF_rEF eine retrospektive Beobachtungsstudie beim WIG2 in Auftrag gegeben. Die Methodik der Datenerhebung wurde bereits im vorangegangenen Dossier ausführlich dargestellt (AstraZeneca GmbH, 2020). Im vorliegenden Dossier wird hierauf Bezug genommen, da nicht davon ausgegangen wird, dass sich die Datenbasis seitdem entscheidend verändert hat (vielmehr wäre bei neueren Daten eine Verzerrung durch die Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Pandemie und eine dadurch veränderte Häufigkeit von Arztbesuchen und Diagnosen nicht auszuschließen). Zudem hat auch das IQWiG in der Dossierbewertung zu Empagliflozin im selben Anwendungsgebiet die Zahlen vor der Veranschlagung eines Anteils der Patient:innen mit reduzierter Ejektionsfraktion grundsätzlich als plausibel beurteilt und bestätigt, dass sich diese auf das vorliegende Anwendungsgebiet der HF_pEF übertragen lassen (IQWiG, 2022). Der G-BA folgt dieser Einschätzung (G-BA, 2022c).

Für die Analysen wurde ein retrospektives Kohortendesign gewählt. Der Studien-Indexzeitraum erstreckte sich gemäß Studiendesign vom 01. April 2017-31. März 2018 (WIG2 GmbH, 2020b). Ausgehend von der Stichprobe von ca. 3,4 Millionen Versicherten galt als Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie, dass die Patient:innen 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 Patient:innen ≥ 18 Jahre einbezogen, da die Anwendung von Forxiga[®] auf erwachsene Patient:innen beschränkt ist. Die Analysepopulation umfasste nach Berücksichtigung dieser Voraussetzungen 2.722.188 Patient:innen.

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 Patient:innen aus dieser Analysepopulation, die mindestens eine Diagnose der Herzinsuffizienz aus dem stationären Bereich oder zwei aus dem ambulanten Bereich gemäß des ICD-10-GM Codes aus Tabelle 3-4 aufwiesen.

Tabelle 3-4: ICD-10-GM Codes zur Erfassung der Patient:innen 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

ICD-10-GM	Krankheitsbezeichnung
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
I50.19	Linksherzinsuffizienz: Nicht näher bezeichnet
I50.9	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
I51.5	Myokarddegeneration
I51.7	Kardiomegalie
<p>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).</p> <p>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)</p>	

Einschlusskriterien zur Selektion der Studienkohorten:

1. Durchgehend versichert in den 24 Monaten vor Indexdatum
2. Durchgehend versichert in den sechs 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 3-4
 - 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 zwölf Monaten vor Indexdatum.

5. Patient:innen mit einer bestehenden Behandlung der Herzinsuffizienz identifiziert anhand mindestens einer Verordnung eines ACE-Inhibitors (Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation [ATC] C09A, C09B) oder Angiotensin-II-Rezeptorblockers (ATC C09C, C09D) oder eines Betablockers (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 Patient:innen anhand dieser Selektionsschritte in verschiedenen Quartalen aufgegriffen, so wurde das früheste Indexdatum als patientenindividuelles Indexdatum innerhalb der Analyse verwendet.

Die Selektionsschritte 1 bis 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 (BMG), 2018). Prävalente Patient:innen werden dabei als inzidente Fälle interpretiert, wenn in den drei Jahren vor Indexdatum keine Diagnose der Herzinsuffizienz gemäß Tabelle 3-4 vorlag.

Ausgeschlossen wurden Patient:innen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, da laut Fachinformation für Forxiga® aufgrund begrenzter Informationen zu Patient:innen mit einer

eGFR <25 mL/min der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin nicht empfohlen wird (AstraZeneca GmbH, 2023). Dies entspricht weitgehend den Stadien CKD 4 (eGFR <30 mL/min) und CKD 5 (eGFR <15 mL/min).

Die Zulassung von Dapagliflozin umfasst nur symptomatische Patient:innen. Da die NYHA-Klassen in der Erhebung teilweise erfasst wurden, ist eine Abschätzung der Anzahl der Patient:innen mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II-IV möglich (vgl. Schritt 6 der Herleitung).

Die Art der kardialen Dysfunktion, gemessen anhand der LVEF kann allerdings, analog zu den Kassendaten-Auswertungen von Holstiege (Holstiege et al., 2018) und Störk (Störk et al., 2017), im Rahmen von Routinedaten nicht erhoben werden. Der Anteil an Patient:innen mit HFrEF, die nicht vom hier relevanten Anwendungsgebiet von Dapagliflozin umfasst sind, muss deshalb in einem nachgeschalteten Schritt von der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation von Dapagliflozin abgezogen werden, um die Anzahl der Patient:innen mit HFpEF in der Zielpopulation von Dapagliflozin zu bestimmen.

Die Herleitungsschritte wurden in Modul 3 des Dapagliflozin-HFrEF-Verfahrens ausführlich beschrieben (AstraZeneca GmbH, 2020) und sind in Tabelle 3-5 zusammengefasst (vgl. auch Nutzenbewertung des IQWiG (IQWiG, 2021)).

Tabelle 3-5: Ermittlung der Anzahl der Patient:innen mit Herzinsuffizienz

Schritt	Vorgehen	untere Grenze	obere Grenze
1	Ausgangspopulation	2.722.188	
2	Diagnose einer Herzinsuffizienz entsprechend den Aufgreifkriterien	153.556	171.798
3	Medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz: Verordnung eines ACE-Hemmers ODER Angiotensin-II-Rezeptorblockers ODER Betarezeptorblockers	136.759	152.094
4	Ausschluss einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 4 oder 5	128.107	143.129
5	Hochrechnung auf die GKV-Bevölkerung des Jahres 2017	3.429.961	3.789.017
6	Symptomatische Patient:innen mit Herzinsuffizienz (entsprechend NYHA-Klasse II-IV)	3.031.908	3.342.647

basierend auf (AstraZeneca GmbH, 2020)
ACE: Angiotensin Converting Enzym; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NYHA: New York Heart Association

Obere Grenze für die Anzahl symptomatischer Patient:innen mit Herzinsuffizienz

Zielpopulation (obere Grenze) = Kohorte A (abzüglich der asymptomatischen Patient:innen; NYHA-Klasse 1-Anteil)

Als Obergrenze der Zielpopulation für Dapagliflozin werden alle Patient:innen gemäß der ICD-10-GM gemäß Tabelle 3-4 erfasst, mit Ausnahme der Patient:innen der NYHA-Klasse I.

Die Spezifizierung auf die Zielpopulation gemäß der Ejektionsfraktion erfolgt separat in einem nachgeschalteten Schritt.

Gemäß der Aufgreifkriterien in Tabelle 3-4 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 Risikostrukturausgleich (RSA) (Bundesversicherungsamt (BVA), 2020). Damit wird der vom IQWiG in der Nutzenbewertung von Entresto[®] geäußerten Forderung nachgekommen, die Herzinsuffizienz analog der Aufgreifkriterien zum RSA zu ermitteln (IQWiG, 2016).

Untere Grenze für die Anzahl symptomatischer Patient:innen mit Herzinsuffizienz

Zielpopulation (untere Grenze) = Kohorte B (abzüglich der asymptomatischen Patient:innen; NYHA-Klasse 1-Anteil)

Kohorte B entspricht 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-Patient:innen erhält man auf diesem Weg eine untere Grenze für die Zahl der Patient:innen mit Herzinsuffizienz der NYHA Klassen II-IV.

Wie in der bundesweiten Erfassung und Analyse durch das Zentralinstitut für Kassendaten angemerkt, 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 den spezifischen Diagnosen mit der anschließenden Subtraktion des errechneten Anteils für die NYHA-Klasse I. Die diesbezügliche methodische Vorgehensweise wird im hinterlegten Studienbericht näher erläutert (WIG2 GmbH, 2020b).

Fazit zur Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz

Als finales Ergebnis für die Ermittlung der Patient:innen mit symptomatischer Herzinsuffizienz (mit Vorbehandlung, ohne Niereninsuffizienz im Stadium 4 oder 5) innerhalb der retrospektiven Kassendatenanalyse von WIG2 ergibt sich als Obergrenze aus der Kohorte A abzüglich der Patient:innen 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 Patient:innen (entsprechend 4.947 Patient:innen je 100.000 bzw. 4,9%) (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Gesamtprävalenz der Patient:innen mit symptomatischer Herzinsuffizienz unabhängig von der Ejektionsfraktion (NYHA Klassen II-IV) in den verschiedenen Kohorten

Kohorte	Frauen		Männer		Gesamt		
	Anzahl Patientinnen GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patient:innen 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	5,45
B (Untergrenze)	1.551.827	4.818	1.480.081	5.089	3.031.908	4.947	4,95

Quelle: (WIG2 GmbH, 2020a)
 Obergrenze (Kohorte A): ICD-10-Codes gemäß Tabelle 3-4 ; 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; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems, 10th revision) ; NYHA: New York Heart Association; N: Anzahl Patient:innen

Bestimmung des Anteils der Patient:innen mit HFpEF

Die im bereits erfolgten Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin in der Behandlung der HFrEF hergeleiteten Patientenzahlen inklusive des Anteils der Patient:innen mit HFrEF an allen Patient:innen mit Herzinsuffizienz wurden vom G-BA als „weitgehend plausible Größenordnung“ eingeschätzt und dem Beschluss vom 20. Mai 2021 zugrunde gelegt (G-BA, 2021a).

Generell ist die Datenlage zur Prävalenz der verschiedenen Phänotypen der Herzinsuffizienz nach Ejektionsfraktion limitiert, da diese in vielen Quellen nicht erfasst ist (Savarese et al., 2022). Die in der Literatur zu findenden Angaben zur Prävalenz der HFpEF variieren stark – bedingt durch fehlende standardisierte Diagnostikkriterien bzw. unterschiedliche Definitionen/Schwellenwerte für die HFpEF in Bezug auf die LVEF, Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung, Unterschiede beim Studientyp (epidemiologische Studie oder Register), Charakteristika der betrachteten Patient:innen wie auch die geographische Lage – sodass die Zuverlässigkeit der Auswertung limitiert ist (Oktay et al., 2013; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a). Daher wird entsprechend des im HFrEF-Verfahren zugrunde gelegten Anteils von 68% für Patient:innen mit HFrEF (LVEF \leq 40%) (AstraZeneca GmbH, 2020; G-BA, 2021a) im vorliegenden Dossier ein Anteil von 100% -68%=32% für Patient:innen mit erhaltener Ejektionsfraktion (LVEF >40%) veranschlagt. Der Anteil der HFrEF-Patient:innen von 68% ergibt sich 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.

Bei Annahme eines 32%igen Anteils der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion ergeben sich für die Zielpopulation von Dapagliflozin (Patient:innen mit chronischer symptomatischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion [LVEF >40%]) als Obergrenze 1.069.647 Patient:innen, entsprechend 1,75% der GKV-Population, und als Untergrenze 970.211 Patient:innen, entsprechend 1,58% (vergleiche Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prävalenz der symptomatischen HFpEF (entsprechend einer LVEF >40%) in der GKV

Kohorte	Frauen		Männer		Gesamt		
	Anzahl Patientinnen GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patient:innen GKV	N je 100.000 Versicherte	% in GKV
A (Obergrenze)	536.700	1.666	532.947	1.833	1.069.647	1.745	1,75%
B (Untergrenze)	496.585	1.542	473.626	1.628	970.211	1.583	1,58%

Quelle: Eigene Berechnung (AstraZeneca GmbH, 2022)

Die Zahlen ergeben sich aus der Multiplikation der Zahlen in Tabelle 3-6 mit dem Faktor 0,32.

Obergrenze (Kohorte A): ICD-10-Codes gemäß Tabelle 3-4 ; Untergrenze: Kohorte B

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems, 10th revision); LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association; N: Anzahl Patient:innen

Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz der symptomatischen Herzinsuffizienz

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

Wie bei der Ermittlung der Prävalenz wurden auch für die Inzidenz die Selektionsschritte 1-3 zugrunde gelegt, um die Untersuchungspopulation aufzugreifen. Innerhalb dieser Untersuchungspopulation wurden die Patient:innen mit Herzinsuffizienz gemäß der Aufgreifkriterien identifiziert und unter der Voraussetzung als inzidente Fälle identifiziert, wenn in den drei Jahren vor Indexdatum keine Diagnose der Herzinsuffizienz gemäß Tabelle 3-4 vorlag.

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

Tabelle 3-8: 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-Patient:innen aus Schritt 4 (ohne Einschränkung auf Vorbehandlung und ohne Ausschluss einer Nierenfunktionsstörung)

Kohorte	Frauen		Männer		Gesamt		
	Anzahl Patientinnen GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patient:innen GKV	N je 100.000 Versicherte	% in GKV
A	602.975	1.872	598.988	2.060	1.201.963	1.961	1,96
B	563.068	1.748	551.939	1.898	1.115.008	1.819	1,82
HF-Patient:innen ^a	734.870	2.281	718.581	2.471	1.453.451	2.371	2,37

Quelle: (WIG2 GmbH, 2020a)

a: 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 (Heart Failure); ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems, 10th revision); N: Anzahl Patient:innen

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 wurden auf die nicht-spezifizierten Diagnosen übertragen und nur die NYHA-Klassen II-IV berücksichtigt ((WIG2 GmbH, 2020a), Final Results: Reiter „Kohorte A“ und „Kohorte B“).

Tabelle 3-9: 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

Kohorte	Frauen		Männer		Gesamt		
	Anzahl Patientinnen GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patient:innen GKV	N je 100.000 Versicherte	% in GKV
A	518.078	1.608	517.007	1.778	1.035.085	1.689	1,69
B	484.456	1.504	480.176	1.651	964.631	1.574	1,57

Quelle: (WIG2 GmbH, 2020a)

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; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems, 10th revision); NYHA: New York Heart Association; N: Anzahl Patient:innen

Demnach erkrankten 1,45 Millionen GKV-versicherte Patient:innen (2,37%) jährlich an einer Herzinsuffizienz, davon 734.870 Frauen (2,28%) und 718.581 Männer (2,47%).

Eine symptomatische Herzinsuffizienz tritt jährlich bei 964.631-1.035.085 Patient:innen (1,57-1,69%) auf, davon sind 484.456-518.078 Frauen (1,50-1,60%) und 480.176-517.007 Männer (1,65-1,78%) betroffen.

Zur Abschätzung der Inzidenz der HFpEF werden die Werte, unter der Annahme eines 32%-Anteils an allen Herzinsuffizienz-Patient:innen, jeweils mit dem Faktor 0,32 multipliziert (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Abschätzung der Inzidenz der symptomatischen HFpEF (entsprechend einer LVEF >40%) in der GKV

Kohorte	Frauen		Männer		Gesamt		
	Anzahl Patientinnen GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Anzahl Patient:innen GKV	N je 100.000 Versicherte	% in GKV
A	165.785	515	165.442	569	331.227	540	0,54%
B	155.026	481	153.656	528	308.682	504	0,50%

Quelle: Eigene Berechnung (AstraZeneca GmbH, 2022)

Die Zahlen ergeben sich aus der Multiplikation der Zahlen in Tabelle 3-9 mit dem Faktor 0,32.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion;
LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; N: Anzahl Patient:innen

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.

Aufgrund der demographischen Entwicklung und der verbesserten Überlebenschancen durch neue Therapieoptionen bei akutem Herzinfarkt, Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien oder sekundären Myokarderkrankungen ist von einer steigenden Prävalenz der Herzinsuffizienz auszugehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021a). Diese Entwicklung wird durch den demografischen Wandel verstärkt, der insbesondere die Zahl älterer Patient:innen mit Herzinsuffizienz in den kommenden Jahren erhöhen wird.

Während für die HFrEF aufgrund verbesserter Behandlungsoptionen eine stabile Prävalenz erwartet wird, ist hinsichtlich der HFpEF von einem kontinuierlichen Anstieg über die kommenden Jahre auszugehen.

Tabelle 3-11: Entwicklung der bundesweiten altersstandardisierten Prävalenz der Herzinsuffizienz in den Jahren 2009-2017

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Prävalenz (%)	2,93	2,82	2,94	2,91	2,95	3,05	3,05	3,09	3,11

Quelle: (Holstiege et al., 2018)

Anhand der in Tabelle 3-11 angegebenen Prävalenzen wurde die mittlere jährliche Steigerungsrate mit 0,775% bestimmt.

Ausgehend von der in der WIG2-Analyse bestimmten Prävalenz (Untergrenze: 1,58%, Obergrenze: 1,75% im Jahr 2017) (vgl. Tabelle 3-7) wurde diese mittlere Steigerungsrate herangezogen, um die künftige Prävalenzentwicklung zu prognostizieren. Die geschätzte Fortschreibung bis zum Jahr 2028 ist in Tabelle 3-13 dargestellt.

Tabelle 3-12: Prognose der Prävalenzentwicklung für die kommenden fünf Jahre

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Prävalenz (%)	1,65-1,83	1,67-1,85	1,68-1,86	1,69-1,88	1,71-1,89	1,72-1,91
Quelle: Eigene Berechnung (AstraZeneca GmbH, 2022)						

Die Datenlage zur Inzidenzentwicklung der HFpEF ist noch begrenzter als zur Prävalenz. Es wird von einer weitgehend stabilen bis leicht steigenden Inzidenz ausgegangen (Savarese et al., 2022).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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®)	1.112.627– 1.226.659	970.211 - 1.069.647
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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.

Bezugnehmend auf das bereits erfolgte Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin in der Behandlung der HFrEF wurden die dort hergeleitete und dem Beschluss aus dem Jahr 2021 zugrunde gelegte WIG2-Analyse verwendet, um die Prävalenz der Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz abzuschätzen (AstraZeneca GmbH, 2020; G-BA, 2021a).

Der zugrunde gelegte Anteil der Patient:innen mit HFpEF (LVEF >40%) von 32% ergibt sich aus den Publikationen mit Angaben zum Anteil der Patient:innen mit erhaltener Ejektionsfraktion, die auch im Verfahren zu Dapagliflozin bei HFrEF (LVEF ≤40%) zugrunde gelegt wurden (Chioncel et al., 2017; Fröhlich et al., 2019), sodass das Ergebnis der WIG2-Auswertung entsprechend mit dem Faktor 0,32 multipliziert wurde (vgl. Tabelle 3-7) (AstraZeneca GmbH, 2020; G-BA, 2021a).

Da aus methodischen Gründen im Rahmen der WIG2-Analyse eine Hochrechnung der Anzahl der Patient:innen 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 2022 anteilig 87,2% der Einwohner:innen (73.294.000 Personen von insgesamt 84.079.811 Personen in Deutschland) GKV-versichert waren (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2022; Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2022b), wurden die Patientenzahlen in der GKV mit dem Faktor 1,15 (Kehrwert von 87,2%) multipliziert, um auf die absolute Anzahl der Patient:innen der Zielpopulation in der deutschen Bevölkerung zu gelangen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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	Patient:innen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion	Beträchtlich	970.211–1.069.647
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patient:innen in der GKV ergibt sich aus den Berechnungen in Abschnitt 3.2.3.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird in Modul 4 hergeleitet. Für die Behandlung mit Dapagliflozin ergibt sich im Vergleich zur zVT insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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 Abschnitts 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.

Zur Ermittlung von Prävalenz und Inzidenz der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion wurden, analog zum bereits abgeschlossenen Bewertungsverfahren zu Dapagliflozin bei der HFrEF aus dem Jahr 2021, Analysen basierend auf der anonymisierten Forschungsdatenbank des WIG2 verwendet. 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, 2020b). Auf die Beschlüsse des G-BA zu Dapagliflozin und Empagliflozin im Anwendungsgebiet HFrEF und zu Empagliflozin im Anwendungsgebiet HFpEF wird Bezug genommen.

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 3.2.6 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. Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Bocchi, E., Böhm, M., et al. 2021. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 385(16), 1451-61.
2. AstraZeneca GmbH. 2020. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dapagliflozin (Forxiga® 5 und 10 mg Filmtabletten) - Zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion bei erwachsenen Patienten. Modul 3 A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4190/2020-11-30_Modul3A_Dapagliflozin.pdf [Zugriff am: 08.06.2022]
3. AstraZeneca GmbH. 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dapagliflozin (Forxiga® 5 und 10 mg Filmtabletten) - Behandlung erwachsener Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD). Modul 4 A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5036/2021_08_25_Modul4A_Dapagliflozin.pdf [Zugriff am: 17.12.2022]
4. AstraZeneca GmbH. 2022. Herleitung der Patientenzahlen. Modul 3A - symptomatische chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion.
5. AstraZeneca GmbH. 2023. Fachinformation Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten (Dapagliflozin). Stand Februar 2023.
6. Ather, S., Chan, W., Bozkurt, B., Aguilar, D., Ramasubbu, K., Zachariah, A. A., et al. 2012. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 59(11), 998-1005.
7. Augurzky, B., Decker, S., Leber, R. & Mensen, A. 2021. BARMER Krankenhausreport 2021. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/resource/blob/1031882/ff2b0b22a57702364f9e208ced270f86/barmer-krankenhausreport-2021-band-30-bifg-data.pdf> [Zugriff am: 17.08.2022]
8. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2022. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Empagliflozin (Jardiance®) - Symptomatische, chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Modul 3 A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5650/2022_03_28_Modul3_Empagliflozin.pdf [Zugriff am: 20.12.2022]
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2021a. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage, Version 3. DOI: 10.6101/AZQ/000482. <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2021-09_01.pdf [Zugriff am: 16.12.2022]
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2021b. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Teilpublikation, 2. Auflage Verfügbar unter:

- <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-2aufl-vers1.pdf> [Zugriff am: 22.06.2022]
11. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2018. 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).
 12. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2022. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (KF22Bund). Stand: Juni 2022.
 13. Bundesversicherungsamt (BVA). 2016. Festlegung der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2017, Anlage 01b_Festlegungen.
 14. Bundesversicherungsamt (BVA). 2020. Festlegung der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2020. Anlage_3_Berechnungsergebnisse_Krankheitsauswahl - "Auswahlkrankheiten".
 15. Calvert, M. J., Freemantle, N. & Cleland, J. G. 2005. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail*, 7(2), 243-51.
 16. Cheng, R. K., Cox, M., Neely, M. L., Heidenreich, P. A., Bhatt, D. L., Eapen, Z. J., et al. 2014. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*, 168(5), 721-30.
 17. 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.
 18. Christ, M., Störk, S., Dörr, 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.
 19. Dal Canto, E., Ceriello, A., Rydén, L., Ferrini, M., Hansen, T. B., Schnell, O., et al. 2019. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*, 26(2_suppl), 25-32.
 20. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). 2021. ESC Pocket Guidelines. Akute und chronische Herzinsuffizienz. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/24_2021_pocket-leitlinien_herzinsuffizienz_.pdf [Zugriff am: 30.01.2023]
 21. Deutsche Herzstiftung [Hrsg.]. 2021. 32. Deutscher Herzbericht - Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland 2020. Verfügbar unter: <https://www.herzstiftung.de/system/files/2021-06/Deutscher-Herzbericht-2020.pdf> [Zugriff am: 20.12.2022]
 22. Dharmarajan, K., Hsieh, A. F., Lin, Z., Bueno, H., Ross, J. S., Horwitz, L. I., et al. 2013. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *Jama*, 309(4), 355-63.
 23. Dörr, M., Riemer, U., Christ, M., Bauersachs, J., Bosch, R., Laufs, U., et al. 2021. Hospitalizations for heart failure: still major differences between East and West Germany 30 years after reunification. *ESC Heart Fail*, 8(4), 2546-55.
 24. Faller, H., Steinbüchel, T., Schowalter, M., Spertus, J. A., Störk, S. & Angermann, C. E. 2005. [The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) -- a new disease-

- specific quality of life measure for patients with chronic heart failure]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 55 3-4, 200-8.
25. Franssen, C., Chen, S., Unger, A., Korkmaz, H. I., De Keulenaer, G. W., Tschöpe, C., et al. 2016. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 4(4), 312-24.
 26. 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.
 27. G-BA. 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)). Vom 19. Dezember 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6237/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_TrG.pdf [Zugriff am: 18.10.2022]
 28. G-BA. 2021a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf [Zugriff am: 08.06.2022]
 29. G-BA. 2021b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4846/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_BAnz.pdf [Zugriff am: 06.05.2022]
 30. G-BA. 2022a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 06. Januar 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8161/2022-01-06_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-704_TrG.pdf [Zugriff am: 15.06.2022]
 31. G-BA. 2022b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz). Vom 17. Februar 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8265/2022-02-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-713_TrG.pdf [Zugriff am: 14.10.2022]
 32. G-BA. 2022c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 %). Vom 15. September 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8821/2022-09-15_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-799_TrG.pdf [Zugriff am: 20.12.2022]
 33. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2022. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998).

- Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=5128823&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=516&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid= [Zugriff am: 30.08.2022]
34. Hakopian, N. N., Gharibian, D. & Nashed, M. M. 2019. Prognostic Impact of Chronic Kidney Disease in Patients with Heart Failure. *Perm J*, 23.
 35. Heath, R., Johnsen, H., Strain, W. D. & Evans, M. 2022. Emerging Horizons in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Role of SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Ther*, 13(2), 241-50.
 36. Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., et al. 2020. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 383(15), 1436-46.
 37. Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., et al. 2016. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 11(7), e0158765.
 38. Hoekstra, T., Jaarsma, T., van Veldhuisen, D. J., Hillege, H. L., Sanderman, R. & Lesman-Leegte, I. 2013. Quality of life and survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 15(1), 94-102.
 39. 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). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/09. Verfügbar unter: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/97/VA_18-09_BerichtHerzinsuffizienz_2018-12-20_V2.pdf [Zugriff am: 08.06.2022]
 40. Huusko, J., Tuominen, S., Studer, R., Corda, S., Proudfoot, C., Lassenius, M., et al. 2020. Recurrent hospitalizations are associated with increased mortality across the ejection fraction range in heart failure. *ESC Heart Fail*, 7(5), 2406-17.
 41. Iacobellis, G. 2022. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol*, 1-14.
 42. IQWiG. 2016. 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: 07.07.2022]
 43. IQWiG. 2021. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dapagliflozin (Herzinsuffizienz). IQWiG-Berichte – Nr. 1065. Stand: 16.09.2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4195/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-613.pdf [Zugriff am: 10.12.2022]
 44. IQWiG. 2022. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion). IQWiG-Berichte – Nr. 1382. Stand: 29.06.2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5653/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin-D-799.pdf [Zugriff am: 17.12.2022]
 45. Jhund, P. S., Kondo, T., Butt, J. H., Docherty, K. F., Claggett, B. L., Desai, A. S., et al. 2022. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med*, 28(9), 1956-64.
 46. Johansson, I., Joseph, P. G., Balasubramanian, K., McMurray, J. J. V., Lund, L. H., Ezekowitz, J. A., et al. 2021. Health-Related Quality of Life and Mortality in Heart Failure. The Global Congestive Heart Failure Study of 23 000 Patients From 40 Countries. *Circulation*, 143, 2129 - 42.

47. Jones, N. R., Roalfe, A. K., Adoki, I., Hobbs, F. D. R. & Taylor, C. J. 2019. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*, 21(11), 1306-25.
48. Juenger, J., Schellberg, D., Kraemer, S., Haunstetter, A., Zugck, C., Herzog, W., et al. 2002. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart*, 87(3), 235-41.
49. 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.
50. Kataria, R. & van Spall, H. G. 2022. *Pharmacologic Treatment For HFpEF: Role of Drug Therapies at the Higher End of LVEF Spectrum - Expert Analysis* [Online]. American College of Cardiology (ACC). Adresse: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2022/03/08/18/51/pharmacologic-treatment-for-hfpef> [Aufgerufen am 08.06.2022].
51. Kenny, H. C. & Abel, E. D. 2019. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res*, 124(1), 121-41.
52. Lahoz, R., Fagan, A., McSharry, M., Proudfoot, C., Corda, S. & Studer, R. 2020. Recurrent heart failure hospitalizations are associated with increased cardiovascular mortality in patients with heart failure in Clinical Practice Research Datalink. *ESC Heart Fail*, 7(4), 1688-99.
53. Lam, C. S., Donal, E., Kraigher-Krainer, E. & Vasan, R. S. 2011. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 13(1), 18-28.
54. 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.
55. Löfman, I., Szummer, K., Dahlström, U., Jernberg, T. & Lund, L. H. 2017. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 19(12), 1606-14.
56. MacDonald, M. R., Petrie, M. C., Varyani, F., Ostergren, J., Michelson, E. L., Young, J. B., et al. 2008. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*, 29(11), 1377-85.
57. Mamas, M. A., Sperrin, M., Watson, M. C., Coutts, A., Wilde, K., Burton, C., et al. 2017. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail*, 19(9), 1095-104.
58. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumhach, A., Böhm, M., et al. 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 42(36), 3599-726.
59. Méndez, A. B., Azancot, M. A., Olivella, A. & Soler, M. J. 2022. New aspects in cardiorenal syndrome and HFpEF. *Clin Kidney J*, 15(10), 1807-15.
60. Mishra, S. & Kass, D. A. 2021. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*, 18(6), 400-23.

61. 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.
62. Mullens, W., Damman, K., Testani, J. M., Martens, P., Mueller, C., Lassus, J., et al. 2020. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 22(4), 584-603.
63. Nichols, G. A., Reynolds, K., Kimes, T. M., Rosales, A. G. & Chan, W. W. 2015. Comparison of Risk of Re-hospitalization, All-Cause Mortality, and Medical Care Resource Utilization in Patients With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*, 116(7), 1088-92.
64. Novartis Pharma GmbH. 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sacubitril/Valsartan (Entresto®). Erwachsene Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Modul 3 A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1311/2015-12-21_Modul3A_Sacubitril-Valsartan.pdf [Zugriff am: 09.06.2022]
65. Oktay, A. A., Rich, J. D. & Shah, S. J. 2013. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*, 10(4), 401-10.
66. Pabel, S., Hamdani, N., Singh, J. & Sossalla, S. 2021. Potential Mechanisms of SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Physiol*, 12, 752370.
67. Packer, M., Butler, J., Zannad, F., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Pocock, S. J., et al. 2021. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*, 144(16), 1284-94.
68. Pagel, P. S., Tawil, J. N., Boettcher, B. T., Izquierdo, D. A., Lazicki, T. J., Crystal, G. J., et al. 2021. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Comprehensive Review and Update of Diagnosis, Pathophysiology, Treatment, and Perioperative Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 35(6), 1839-59.
69. Paulus, W. J. & Tschöpe, C. 2013. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 62(4), 263-71.
70. Pfeffer, M. A., Shah, A. M. & Borlaug, B. A. 2019. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*, 124(11), 1598-617.
71. Pieske, B., Tschöpe, C., de Boer, R. A., Fraser, A. G., Anker, S. D., Donal, E., et al. 2020. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*, 22(3), 391-412.
72. Reddy, Y. N. V., Carter, R. E., Obokata, M., Redfield, M. M. & Borlaug, B. A. 2018. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, 138(9), 861-70.
73. Reddy, Y. N. V., Rikhi, A., Obokata, M., Shah, S. J., Lewis, G. D., AbouEzzedine, O. F., et al. 2020. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity. *Eur J Heart Fail*, 22(6), 1009-18.
74. Redfield, M. M. 2016. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1868-77.

75. 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.
76. Savarese, G., Becher, P. M., Lund, L. H., Seferovic, P., Rosano, G. M. C. & Coats, A. 2022. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*.
77. 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.
78. Seferović, 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.
79. Shah, K. S., Xu, H., Matsouaka, R. A., Bhatt, D. L., Heidenreich, P. A., Hernandez, A. F., et al. 2017. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 70(20), 2476-86.
80. Shah, S. J., Borlaug, B. A., Kitzman, D. W., McCulloch, A. D., Blaxall, B. C., Agarwal, R., et al. 2020. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation*, 141(12), 1001-26.
81. Solomon, S. D., Dobson, J., Pocock, S., Skali, H., McMurray, J. J., Granger, C. B., et al. 2007. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 116(13), 1482-7.
82. Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Claggett, B., de Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F., et al. 2022. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 387(12), 1089-98.
83. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2022a. Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie). Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=23131-0001&bypass=true&levelindex=0&levelid=1660739451444#abreadcrumb> [Zugriff am: 17.08.2022]
84. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 2022b. Bevölkerungsstand, Stichtag 30.06.2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> [Zugriff am: 16.12.2022]
85. 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.
86. Störk, S., Peters-Klimm, F., Bleek, J., Ninic, R. & Klöss, A. 2021. Sektorübergreifende Versorgung bei Herzinsuffizienz. In: Klauber, J., Wasem, J., Beivers, A. & Mostert, C. (Hrsg.) *Krankenhaus-Report 2021: Versorgungsketten – Der Patient im Mittelpunkt*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
87. Suskin, N., McKelvie, R. S., Burns, R. J., Latini, R., Pericak, D., Probstfield, J., et al. 2000. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*, 21(16), 1368-75.
88. 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.

89. Triposkiadis, F., Butler, J., Abboud, F. M., Armstrong, P. W., Adamopoulos, S., Atherton, J. J., et al. 2019. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J*, 40(26), 2155-63.
90. Tromp, J., Westenbrink, B. D., Ouwerkerk, W., van Veldhuisen, D. J., Samani, N. J., Ponikowski, P., et al. 2018. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 72(10), 1081-90.
91. Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Jhund, P., de Boer, R. A., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., et al. 2022. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Secondary Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*.
92. Weerts, J., Mourmans, S. G. J., Barandiarán Aizpurua, A., Schroen, B. L. M., Knackstedt, C., Eringa, E., et al. 2022. The Role of Systemic Microvascular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Biomolecules*, 12(2).
93. WIG2 GmbH. 2020a. DapaApplicabilityHFrEF_Final_Results Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung.
94. WIG2 GmbH. 2020b. 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.
95. Wintrich, J., Abdin, A. & Böhm, M. 2022. Management strategies in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz*, 1-8.

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 3-15 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 3.2). 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.

Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patient:innen indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz (AstraZeneca GmbH, 2023). Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Zulassungserweiterung zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener

Ejektionsfraktion (LVEF >40%). Bei einem Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (Beratungsanforderung 2019-B-108) vom 12. Juni 2019 wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

„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“ (G-BA, 2019).

Da die zugrundeliegenden Begleiterkrankungen sowie deren Symptome sich patientenindividuell unterscheiden, setzt eine solche patientenindividuelle Therapie somit auch eine gemäß den Leitlinien optimierte Behandlung der vorgenannten Grund- und Begleiterkrankungen voraus. Da die zVT patientenindividuell unterschiedlich ist, werden in den folgenden Abschnitten keine Angaben zum Behandlungsmodus, der Behandlungsdauer sowie zu den Kosten der zVT auf Jahrestherapiekostenebene getätigt. Die Kosten der im Rahmen der zVT einsetzbaren Medikamente auf Ebene der GKV-Packungskosten werden der Vollständigkeit halber in einer zusätzlichen Tabelle aufgeführt (Tabelle 3-19). Hierbei wurden die medikamentösen Optionen der Hintergrundmedikation zur Therapie von Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie des Begleitsymptoms Flüssigkeitsretention berücksichtigt, im Einklang mit der Definition der zVT des G-BA.

Tabelle 3-15: 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 (Forxiga®)	Erwachsene Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)	kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Filmtablette à 10 mg	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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	Patientenindividuell unterschiedlich			
<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>Quelle: (AstraZeneca GmbH, 2023) HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; KHK: Koronare Herzkrankheit; mg: Milligramm</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Fachinformation entnommen. Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Dapagliflozin 10 Milligramm (mg) einmal täglich oral (AstraZeneca GmbH, 2023). Da alle Patient:innen mit einer chronischen symptomatischen HFpEF Dapagliflozin als Dauertherapie erhalten, wurde eine Therapiedauer von 365 Tagen als Bezugswert verwendet.

Auch die Behandlung mit der zVT erfolgt kontinuierlich. Angesichts der Vielzahl möglicher Therapien und Arzneimittelkombinationen wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Die zVT ist aufgrund der individuell zu betrachtenden Therapiesituation und verschiedener Begleiterkrankungen der Patient:innen als patientenindividuell unterschiedlich zu betrachten.

Die Zielpopulation von Dapagliflozin im vorliegenden Bewertungsverfahren sind erwachsene Patient:innen mit einer symptomatischen, chronischen HFpEF. Dies entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Die Bezeichnung und Herleitung der Patientenpopulation ist Abschnitt 3.2.4 zu entnehmen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: 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 Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)	Kontinuierlich oral: 1x täglich 1 Filmtablette à 10 mg	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
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	Patientenindividuell unterschiedlich		
<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>Quelle: (AstraZeneca GmbH, 2023)</p> <p>HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; KHK: Koronare Herzkrankheit; mg: Milligramm</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage 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 Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)	365	1 Film-tablette à 10 mg täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten (FI: 10 mg/Tag)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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	Patientenindividuell unterschiedlich			
Quelle: (AstraZeneca GmbH, 2023) HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; KHK: Koronare Herzkrankheit; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Dapagliflozin (Forxiga®) wurde auf Grundlage der Fachinformation berechnet (AstraZeneca GmbH, 2023). Der Jahresverbrauch von Dapagliflozin von 3.650 mg pro Patient:in und Jahr ergibt sich durch die tägliche Dosis von 10 mg, bezogen auf 365 Behandlungstage.

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dapagliflozin (Forxiga®)	10 mg; 98 Stück 269,73 € Packung mit 98 Filmtabletten à 10 mg Dapagliflozin	253,65 € (269,73 € -14,31 € ^a -1,77 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
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	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>Quelle: Der Preis gibt den Stand der Lauer-Taxe vom 15. Dezember 2022 wieder.</p> <p>a: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V</p> <p>b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KHK: Koronare Herzkrankheit; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-18 stellen die Apothekenverkaufspreise zu den patient:innen- 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 Preisabfrage für Dapagliflozin erfolgte am 21. Dezember 2022 (Datenstand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2022). Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Für das zu bewertende Arzneimittel Dapagliflozin (Forxiga®) sind die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19% 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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die chronische, symptomatische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion mittels leitliniengerechter Standardtherapie behandelt (Tabelle 3-19). Wie zuvor erwähnt, enthalten die deutsche NVL (Entwicklungsstufe S3) sowie die europäischen Leitlinien der ESC bislang keine konkrete Empfehlung zur spezifischen medikamentösen Therapie der HFpEF, da es bis zur Zulassung der SGLT-2-Inhibitoren Dapagliflozin und Empagliflozin keine Therapiemöglichkeiten gab, welche die Morbidität, insbesondere die Hospitalisierungen, und die Lebensqualität überzeugend verbessern konnten. Bislang wird lediglich eine symptomorientierte und leitliniengerechte Behandlung prognostisch relevanter Begleiterkrankungen empfohlen (Tabelle 3-2; Tabelle 3-3). Diese ist patientenindividuell unterschiedlich und umfasst verschiedene Kombinationsvarianten der in Tabelle 3-19 aufgeführten Arzneimittel.

Derzeit ist in Deutschland nur Empagliflozin spezifisch auch für die HFpEF zugelassen. In den Leitlinien wird bislang noch ausschließlich die adäquate Behandlung der Begleiterkrankungen empfohlen, sowie bei Flüssigkeitsretention Gabe von Diuretika. Der G-BA hat als zVT eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome vergeben (G-BA, 2019). Entsprechend werden im Folgenden die Kosten für Wirkstoffe zur Behandlung der häufigen zugrundeliegenden Erkrankungen und Komorbiditäten der HFpEF dargestellt.

Tabelle 3-19: Berechnung der GKV-Kosten auf Basis der gültigen Festbeträge bzw. den in der Lauer-Taxe angegebenen Preisen (Medikation zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen sowie der Begleitsymptome nach Wirkstoffklassen)

Wirkstoff	Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag	GKV-Kosten pro Packung ^a
Medikation zur Behandlung des Hypertonus				
Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer ^b				
Benazepril	20 mg	98 Stück	17,24 €	15,47 €
Captopril	100 mg	100 Stück	16,49 €	14,72 €
Cilazapril	5 mg	100 Stück	16,84 €	15,07 €
Enalapril	20 mg	98 Stück	16,92 €	13,38 €
Fosinopril	10 mg	100 Stück	14,90 €	12,05 €
Lisinopril	20 mg	100 Stück	16,84 €	15,07 €
Perindopril	5 mg	100 Stück	15,67 €	13,90 €
Quinapril	10 mg	100 Stück	15,16 €	13,39 €
Ramipril	10 mg	100 Stück	15,89 €	12,68 €
Angiotensinrezeptorblocker (ARB) ^b /Sartane				

Wirkstoff	Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag	GKV-Kosten pro Packung ^a
Candesartan	8 mg	98 Stück	22,35 €	14,64 €
Losartan	100 mg	98 Stück	28,58 €	22,48 €
Valsartan	80 mg	98 Stück	21,43 €	13,22 €
Betablocker^b				
Bisoprolol	10 mg	100 Stück	16,10 €	12,58 €
Carvedilol	50 mg	100 Stück	26,51 €	24,74 €
Metoprolol	100 mg	100 Stück	14,07 €	12,30 €
Nebivolol	5 mg	100 Stück	14,28 €	11,82 €
Calciumkanalblocker				
Amlodipin	5 mg	100 Stück	14,28 €	8,69 €
Felodipin	5 mg	100 Stück	37,62 €	32,69 €
Verapamil	120 mg	100 Stück	20,65 €	18,14 €
Diuretika				
Schleifendiuretika				
Furosemid	40 mg	100 Stück	14,17 €	12,40 €
Piretanid	3 mg	100 Stück	20,44 €	18,67 €
Torasemid	5 mg	100 Stück	14,78 €	13,01 €
Thiazid-Diuretika				
Chlortalidon	25 mg	100 Stück	16,31 €	14,54 €
Hydrochlorothiazid	12,5 mg	500 Stück	-	26,17 €
Indapamid	2,5 mg	100 Stück	31,31 €	29,54 €
Xipamid	10 mg	100 Stück	16,31 €	14,54 €
Kaliumsparende Diuretika				
Amilorid ^c	5 mg	100 Stück	-	13,38 €
Triamteren ^c	50 mg	100 Stück	17,54 €	15,70 €
Spironolacton	50 mg	100 Stück	21,29 €	18,83 €
Renininhibitoren				
Aliskiren	150 mg	98 Stück	-	104,93 €
Behandlung von Herzrhythmusstörungen / Antiarrhythmika				
Klasse II (Betablocker)				
Metoprolol	100 mg	100 Stück	14,07 €	12,30 €
Sotalol	80 mg	100 Stück	24,78 €	21,94 €
Nebivolol	5 mg	100 Stück	14,28 €	11,82 €
Klasse III (Kaliumkanalblocker)				
Amiodaron	200 mg	100 Stück	49,22 €	38,78 €

Wirkstoff	Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag	GKV-Kosten pro Packung ^a
Sotalol (auch Klasse II)	80 mg	100 Stück	24,78 €	21,94 €
Klasse IV (Calciumkanalblocker)				
Verapamil	120 mg	100 Stück	20,65	18,14 €
Andere Antiarrhythmika				
Digoxin	0,25 mg	100 Stück	17,20 €	14,96 €
Digitoxin	0,1 mg	100 Stück	17,30 €	14,97 €
Behandlung der KHK				
Thrombozytenaggregationshemmer				
Acetylsalicylsäure	100 mg	98 Stück	3,33 €	2,89 €
Clopidogrel	75 mg	100 Stück	32,39 €	4,08 €
Prasugrel	10 mg	98 Stück	160,21 €	136,59 €
Betablocker				
Siehe oben				
Statine				
Atorvastatin	80 mg	100 Stück	30,42 €	14,41 €
Fluvastatin	80 mg	100 Stück	23,60 €	20,07 €
Lovastatin	20 mg	100 Stück	16,91 €	15,14 €
Pitavastatin	2 mg	30 Stück	17,27 €	15,50 €
Pravastatin	40 mg	100 Stück	21,67 €	19,90 €
Rosuvastatin	20 mg	100 Stück	22,96 €	20,27 €
Simvastatin	20 mg	100 Stück	16,91 €	11,69 €
Hemmer des RAA-Systems				
ACE-Hemmer (siehe oben)				
AT1-Antagonisten (siehe oben)				
Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina pectoris /Antianginosa				
Calciumkanalblocker (siehe oben)				
Betablocker (siehe oben)				
Ivabradin	5 mg	98 Stück	43,16 €	39,08 €
Langsamwirksame Nitrate				
Isosorbidmononitrat	40 mg	100 Stück	25,60 €	23,83 €
Isosorbiddinitrat	40 mg	100 Stück	18,43 €	16,66 €
Molsidomin	4 mg	100 Stück	24,34 €	21,62 €
Piperazinderivate				
Ranolazin	500 mg	100 Stück	-	128,13 €

Wirkstoff	Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag	GKV-Kosten pro Packung ^a
Behandlung eines Diabetes mellitus / Antidiabetika				
SGLT-2-Inhibitoren				
Empagliflozin	10 mg	100 Stück	-	180,83 €
Ertugliflozin	5 mg	98 Stück	-	119,62 €
Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer				
Saxagliptin	5 mg	98 Stück	-	94,07 €
Sitagliptin	100 mg	98 Stück	-	135,89 €
Vildagliptin	50 mg	90 Stück	-	46,63 €
Glucagon-like Peptide 1-Analoga				
Liraglutid	18 mg	5 Stück	-	273,85 €
Dulaglutid	1,5 mg	12 Stück	-	270,65 €
Exenatid Fertigspritzen (Bydureon)	2 mg	12 Stück	-	363,47 €
Semaglutid (s.c.)	4x1 mg	3 Stück	-	217,37 €
Sulfonylharnstoffe				
Glibenclamid	1,75 mg	180 Stück	14,79 €	13,02 €
Glimepirid	1 mg	180 Stück	17,17 €	15,40 €
Insulin				
Humaninsulin				
Humaninsulin (basal) Fertigpen	300 I. E.	10 Stück	89,94 €	86,62 €
Humaninsulin (kombiniert) Fertigpen	300 I. E.	10 Stück	89,94 €	86,62 €
Humaninsulin (normal) Fertigpen	300 I. E.	10 Stück	89,94 €	81,95 €
Insulinanaloga				
langwirksam				
Insulin glargin	300 Einheiten	10 Stück	-	202,34 €
Insulin detemir	300 Einheiten	10 Stück	-	150,14 €
Insulin degludec	600 Einheiten	5 Stück	-	96,95 €
kurzwirksam				
Insulin aspart	300 Einheiten	10 Stück	-	92,87 €
Insulin lispro	300 Einheiten	10 Stück	-	103,26 €
Insulin glulisin	300 Einheiten	10 Stück	-	119,80 €
Biguanide				

Wirkstoff	Wirkstärke	Packungsgröße	Festbetrag	GKV-Kosten pro Packung ^a
Metformin	1.000 mg	180 Stück	19,08 €	17,25 €
Behandlung einer Hypercholesterinämie				
Statine				
(siehe oben)				
Adenosintriphosphat-Citrat-Lyase-Inhibitor/Cholesterinresorptionshemmer				
Bempedoinsäure	180 mg	28 Stück	-	76,66 €
Ezetimib	10 mg	100 Stück	34,05 €	32,28 €
Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitoren				
Alirocumab	75 mg	6 Stück	-	1.432,10 €
Evolocumab	140 mg	6 Stück	-	1.353,34 €
Inclisiran	284 mg	1 Stück	-	2.727,59 €
Ionenaustauscher				
Colesevelam	625 mg	180 Stück	-	193,08 €
Quelle: Die Preise geben den Stand der Lauer-Taxe vom 15. August 2022 wieder.				
a: GKV-Kosten pro Packung = Kosten nach Abzug der Rabatte, also Apothekenverkaufspreis abzgl. gesetzlicher Apothekenabschlag und ggf. Herstellerrabatt.				
b: Gemäß der deutschen NVL gibt es bei Patient:innen mit LVEF 41-49% eine Kann-Empfehlung für ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker (ARB), Betablocker, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und Sacubitril/Valsartan (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021).				
c: Fixkombination mit Hydrochlorothiazid				
ACE: Angiotensin Converting Enzyme; ACL: ATP-Citrat-Lyase; ARB: Angiotensinrezeptorblocker ;				
AT1: Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp 1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; I. E.: Internationale Einheit;				
KHK: Koronare Herzkrankheit; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion				
(Left Ventricular Ejection Fraction); mg: Milligramm; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; RAA: Renin-Angiotensin-Aldosteron; s.c.: Subkutan SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2				

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-17) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-18) werden die jährlichen Gesamtkosten der Therapie ermittelt (siehe Tabelle 3-23).

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 3-20 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 3.2). 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 3-20: 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 Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfallen	Entfallen
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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	Patientenindividuell unterschiedlich			
Quelle: (AstraZeneca GmbH, 2023) KHK: Koronare Herzkrankheit; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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, 2021a). Das zu bewertende Arzneimittel Dapagliflozin (Forxiga®) wird einmal täglich oral eingenommen. Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfallen
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für das zu bewertende Arzneimittel fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (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 3-22: 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 Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
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	Patientenindividuell unterschiedlich		
Quelle: (AstraZeneca GmbH, 2023) KHK: Koronare Herzkrankheit; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion;			

Für das zu bewertende Arzneimittel Dapagliflozin (Forxiga®) fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-23: 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 Patient:innen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)	944,72 €	Entfallen	Entfallen	944,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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	Patientenindividuell unterschiedlich				
Quelle: Der Preis für Dapagliflozin gibt den Stand der Lauer-Taxe vom 15. Dezember 2022 wieder. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KHK: Koronare Herzkrankheit; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion					

In der Tabelle 3-18 sind die Gesamtkosten der Therapie des zu bewertenden Arzneimittels Dapagliflozin (Forxiga®) pro Jahr für die GKV dargestellt. Die Angabe basiert dabei auf der empfohlenen Dosierung von Dapagliflozin von 10 mg täglich, der preisgünstigsten verfügbaren Packungsgröße mit 98 Filmtabletten à jeweils 10 mg und den GKV-Kosten abzüglich aller anwendbaren Rabatte. Im Jahr werden 3,72 Packungen à 98 Filmtabletten Dapagliflozin (Forxiga®) benötigt, was sich aus der Packungsgröße und dem Behandlungszeitraum berechnet: 365 Tage/98 Filmtabletten/Packung=3,72 Packungen. Daraus folgend betragen die Gesamtkosten der Therapie 944,72 € 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

Bis vor kurzem waren keine Arzneimittel speziell für die Behandlung von Patient:innen mit HFpEF zugelassen. Zur Behandlung des Anwendungsgebietes der „chronischen Herzinsuffizienz“ sind die Wirkstoffklassen der ACE-Hemmer, Betablocker, AT1-Antagonisten und Diuretika (G-BA, 2019) zugelassen, es existieren noch weitere Behandlungsoptionen, die in Tabelle 3-19 gelistet sind. Sämtliche Therapieoptionen sind vielfältigen Regulierungsmechanismen unterworfen. Diese sind sowohl auf nationaler als auch auf regionaler Ebene im deutschen Gesundheitswesen implementiert.

Erst seit März 2022 ist Empagliflozin für alle Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz unabhängig von der Ejektionsfraktion zugelassen. Ein steigender Einfluss der SGLT-2-Inhibitoren ist sehr wahrscheinlich. Eine Quantifizierung dieses Einflusses auf die Versorgungsanteile ist derzeit jedoch (noch) nicht möglich.

Frühe Nutzenbewertung/Arzneimittel-Richtlinie/Praxisverwaltungssoftware

Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung, unter anderem auch zu SGLT-2-Inhibitoren, gehen in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie ein und sollen somit bei der Therapieauswahl durch die Ärzt:innen berücksichtigt werden. Mit Inkrafttreten des GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetzes sollen diese Informationen in der Praxisverwaltungssoftware der Ärzt:innen abgebildet werden, sodass diese künftig noch unmittelbarer beim Verordnungsvorgang zur Verfügung stehen.

DMP chronische Herzinsuffizienz

Insofern eine Ärztin oder ein Arzt sich für die Teilnahme am Disease-Management-Programm (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. Das DMP chronische Herzinsuffizienz wird allerdings derzeit überarbeitet, die laufenden Beratungen zur Aktualisierung des DMP Herzinsuffizienz werden voraussichtlich 2023 beendet (G-BA, 2021b).

Therapieabbrüche

In der Zulassungsstudie DELIVER für Dapagliflozin lag die Abbruchquote aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 5,9% im Vergleich zu 5,8% in der Placebo-Gruppe (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.8). Aufgrund dieser Daten lässt sich keine wesentliche Verminderung der Versorgungsanteile wegen Therapieabbruchs erwarten.

Patient:innenpräferenzen

Die wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung von Patient:innen mit HFpEF sind die Reduktion der Mortalität, das Vermeiden von Hospitalisierungen, die Verbesserung der Symptomatik und Belastbarkeit, sowie die Verbesserung der Lebensqualität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021). Diese Therapieziele werden durch Dapagliflozin erfüllt, das in den Zusatznutzenkategorien Morbidität, 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, 2023). Es sind daher nur geringe Einschränkungen der Versorgungsanteile aufgrund von Kontraindikationen zu erwarten.

Unterscheidung ambulante/stationäre Diagnosen

Die Dauertherapie der chronischen Herzinsuffizienz wird vorwiegend ambulant durchgeführt.

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 Versorgungsanteile ist zunächst mit deutlich niedrigeren als den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten zu rechnen. Aufgrund der überzeugenden Studienergebnisse in den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit ist jedoch von einer zügigen Marktdurchdringung von Dapagliflozin bei der HFpEF auszugehen. Gleichzeitig kann Dapagliflozin durch die Reduktion Herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen zu relevanten Kosteneinsparungen beitragen.

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 und die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Einnahme dieser Medikamente wurden der Fachinformation entnommen (AstraZeneca GmbH, 2023).

Da es sich bei Herzinsuffizienz um eine chronische Erkrankung handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung des Arzneimittels ausgegangen. Da bis März 2022 keine Arzneimittel spezifisch für die Behandlung von HFpEF-Patient:innen zugelassen waren, wird in Einklang mit der Festlegung der zVT durch den G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet von einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen, wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, KHK, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome ausgegangen (G-BA, 2019). Diese erfolgt patientenindividuell unterschiedlich.

Arzneimittelpreise für Dapagliflozin wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe-Einträge (Stand 15.12.2022), 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 (<https://www.g-ba.de>), auf den Ergebnissen der Studie DELIVER 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 3.3.7 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. 2023. Fachinformation Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten (Dapagliflozin). Stand Februar 2023.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2021. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage, Version 3. DOI: 10.6101/AZQ/000482. <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0061_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2021-09_01.pdf [Zugriff am: 16.12.2022]
3. G-BA. 2019. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch 2019-B-108 am 11. Juli 2019.
4. 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
5. G-BA. 2021a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). Vom 20. Mai 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf [Zugriff am: 08.06.2022]
6. G-BA. 2021b. Disease-Management-Programme. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/disease-management-programme/>

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.

Die Fachinformation von Forxiga® (AstraZeneca GmbH, 2023) nennt die folgenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung:

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.

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.

Chronische Niereninsuffizienz

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Basierend auf der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit einer GFR <25 ml/min nicht empfohlen.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist die glucosesenkende Wirksamkeit von Dapagliflozin reduziert, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <45 ml/min beträgt. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bleibt sie wahrscheinlich aus. Wenn die GFR unter 45 ml/min fällt, sollte daher bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eine zusätzliche

glucosesenkende Behandlung in Betracht gezogen werden, falls eine weitere glykämische Kontrolle erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.4, 4.8, 5.1 und 5.2).

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).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es wird keine Dosisanpassung aufgrund des Alters empfohlen.

Kinder und Jugendliche

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.

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)

Allgemein

Dapagliflozin sollte nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus angewendet werden (siehe „Diabetische Ketoazidose“ in Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund begrenzter Erfahrung wird der Beginn einer Behandlung mit Dapagliflozin bei Patienten mit einer GFR <25 ml/min nicht empfohlen.

Die glucosesenkende Wirksamkeit von Dapagliflozin ist von der Nierenfunktion abhängig und bei Patienten mit einer GFR <45 ml/min reduziert und sie bleibt wahrscheinlich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aus (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2).

In einer Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit moderater Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min) hatte ein höherer Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Patienten Nebenwirkungen im Sinne eines Anstiegs von Kreatinin, Phosphor, Parathormon (PTH) und Hypotonie im Vergleich zu Placebo.

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, dies kann zu einer mäßigen Abnahme des Blutdrucks führen, welches in klinischen Studien beobachtet wurde (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)

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

Das Risiko einer DKA 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.

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

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 Ketonkörper-Konzentration empfohlen. Die Ermittlung der Ketonkörper-Konzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. Die Behandlung mit Dapagliflozin kann fortgesetzt werden, wenn die Ketonkörper-Konzentration normal ist und sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

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

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-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. SGLT-2-Inhibitoren sollten bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

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.

In Studien zu Typ-1-Diabetes mellitus mit Dapagliflozin wurde eine DKA häufig berichtet. Dapagliflozin 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 SGLT-2-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.

Infiltrative Kardiomyopathie

Patienten mit infiltrativer Kardiomyopathie wurden nicht untersucht.

Chronische Niereninsuffizienz

Es gibt keine Erfahrungen mit Dapagliflozin zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bei Patienten ohne Diabetes, die keine Albuminurie haben. Patienten mit Albuminurie profitieren möglicherweise mehr von einer Behandlung mit Dapagliflozin.

Amputationen der unteren Gliedmaßen

Eine erhöhte Anzahl von Amputationen der unteren Gliedmaßen (in erster Linie von Zehen) sind in klinischen Typ-2-Diabetes-mellitus-Langzeitstudien mit SGLT-2-Inhibitoren beobachtet worden. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt, ist nicht bekannt. Es ist wichtig, Patienten mit Diabetes 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

Dapagliflozin kann die renale Lithiumausscheidung erhöhen und den Lithiumspiegel im Blut senken. Die Serumkonzentration von Lithium sollte nach Beginn der Behandlung mit Dapagliflozin und nach Dosisänderungen häufiger überwacht werden. Bitte überweisen Sie den Patienten an den Arzt, der Lithium verschrieben hat, um die Serumkonzentration von Lithium zu überwachen.

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 Patientenjahren.

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. In der kardiovaskulären Dapagliflozin *Outcome*-Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion $>40\%$ (DELIVER) wurden 3.126 Patienten mit Dapagliflozin 10 mg und 3.127 Patienten mit Placebo über eine mediane Expositionszeit von 27 Monaten behandelt. Die Patientenpopulation schloss Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und ohne Diabetes ein sowie Patienten mit einer eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m².

Insgesamt stimmte das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Dapagliflozin überein.

Chronische Niereninsuffizienz

In der renalen Dapagliflozin *Outcome*-Studie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (DAPA-CKD) wurden 2.149 Patienten mit Dapagliflozin 10 mg und 2.149 Patienten mit Placebo über eine mediane Expositionszeit von 27 Monaten behandelt. Die Patientenpopulation schloss Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und ohne Diabetes, mit einer eGFR ≥ 25 bis ≤ 75 ml/min/1,73 m² und Albuminurie (Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis [UACR] ≥ 200 und

≤5.000 mg/g) ein. Die Behandlung wurde fortgesetzt, wenn die eGFR auf Werte unter 25 ml/min/1,73 m² fiel.

Insgesamt stimmte das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz 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 (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-24: Nebenwirkungen aus Placebo-kontrollierten klinischen Studien^a und nach Markteinführung

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig*	Gelegentlich**	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs ^{*,b,c} Harnwegsinfektionen ^{*,b,d}	Pilzinfektionen ^{**}		Nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän) ^{b,i}
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (bei Anwendung mit SU oder Insulin) ^b		Volumenmangel ^{b,c} Durst ^{**}	Diabetische Ketoazidose (bei Typ-2-Diabetes mellitus) ^{b,i,k}	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Verstopfung ^{**} Mundtrockenheit ^{**}		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag ^j			Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen [*]			

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig*	Gelegentlich**	Selten	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege		Dysurie Polyurie ^{*,f}	Nykturie**		Tubulo- interstitielle Nephritis
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.

k Berichtet in der kardiovaskulären *Outcome*-Studie mit Typ-2-Diabetes-Patienten (DECLARE). Die Häufigkeit basiert auf der jährlichen Rate.

*Berichtet bei $\geq 2\%$ der Personen und $\geq 1\%$ 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 (0,3%) Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die aufgrund von Genitalinfektionen zu Abbrüchen führten, und keinen Patienten in der Placebo-Gruppe. In der DELIVER-Studie berichtete ein (<0,1%) Patient in jeder Behandlungsgruppe über ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von Genitalinfektionen. In der Dapagliflozin-Gruppe gab es 3 (0,1%) Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die aufgrund von Genitalinfektionen zu Abbrüchen führten, und keinen Patienten in der Placebo-Gruppe.

In der DAPA-CKD-Studie traten bei 3 (0,1%) Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Genitalinfektionen auf und bei keinem in der Placebo-Gruppe.

In der Dapagliflozin-Gruppe traten bei 3 (0,1%) Patienten unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch aufgrund von Genitalinfektionen führten, und bei keinem in der Placebo Gruppe. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Genitalinfektionen oder unerwünschte Ereignisse, die aufgrund von Genitalinfektionen zum Abbruch führten, wurden bei keinem Patienten ohne Diabetes berichtet.

Nekrotisierende Fasziiitis 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 klinischen Diabetes-mellitus-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. In der DELIVER-Studie wurden schwere Hypoglykämie-Ereignisse bei 6 (0,2%) Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe und 7 (0,2%) in der Placebo-Gruppe berichtet. Schwere Hypoglykämie Ereignisse wurden nur bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beobachtet.

In der DAPA-CKD-Studie wurden schwere Hypoglykämie-Ereignisse bei 14 (0,7%) Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe und 28 (1,3%) Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet und wurden nur bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beobachtet.

Volumenmangel

Auf einen Volumenmangel hinweisende Reaktionen (einschließlich Berichte 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. In der DELIVER-Studie betrug die Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden Ereignissen mit Symptomen, die auf einen Volumenmangel hinweisen, 35 (1,1%) in der Dapagliflozin-Gruppe und 31 (1,0%) in der Placebo-Gruppe.

In der DAPA-CKD-Studie betrug die Anzahl an Patienten mit Ereignissen, die auf einen Volumenmangel hinweisen, 120 (5,6%) in der Dapagliflozin-Gruppe und 84 (3,9%) in der Placebo-Gruppe. Es gab bei 16 (0,7%) Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe und bei 15 (0,7%) Patienten in der Placebo-Gruppe schwere Ereignisse mit Symptomen, die auf einen Volumenmangel hinweisen.

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. In der

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

In der DAPA-CKD-Studie wurden DKA-Ereignisse bei keinem Patienten in der Dapagliflozin-Gruppe und bei 2 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus 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. In der DELIVER-Studie betrug die Anzahl an Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen von Harnwegsinfektionen 41 (1,3%) in der Dapagliflozin-Gruppe und 37 (1,2%) in der Placebo-Gruppe. In der Dapagliflozin-Gruppe traten bei 13 (0,4%) Patienten unerwünschte Ereignisse von Harnwegsinfektionen auf, die zu Abbrüchen führten, und bei 9 (0,3%) in der Placebo-Gruppe.

In der DAPA-CKD-Studie betrug die Anzahl an Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen von Harnwegsinfektionen 29 (1,3%) in der Dapagliflozin-Gruppe und 18 (0,8%) in der Placebo-Gruppe. In der Dapagliflozin-Gruppe traten bei 8 (0,4%) Patienten unerwünschte Ereignisse von Harnwegsinfektionen auf, die zu Abbrüchen führten, und bei 3 (0,1%) in der Placebo-Gruppe. Die Anzahl der Patienten ohne Diabetes, die über schwere unerwünschte Ereignisse von Harnwegsinfektionen oder unerwünschte Ereignisse, die aufgrund von Harnwegsinfektionen zum Abbruch führten, berichtete, war zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich (6 [0,9%] versus 4 [0,6%] für schwere unerwünschte Ereignisse und 1 [0,1%] versus 0 für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten, in der Dapagliflozin- bzw. Placebo-Gruppe).

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 Serumkreatinin-Änderungen von ≤ 44 Mikromol/l ($\leq 0,5$ 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 Dapagliflozin-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe etwas höher.

In den Studien DAPA-HF und DELIVER nahm die eGFR sowohl in der Dapagliflozin- als auch in der Placebo-Gruppe mit der Zeit ab. In DAPA-HF betrug die initiale Abnahme der mittleren eGFR -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. In DELIVER betrug die Abnahme der mittleren eGFR nach einem Monat -3,7 ml/min/1,73 m² in der Dapagliflozin-Gruppe und -0,4 ml/min/1,73 m² in der Placebo-Gruppe. Zum Zeitpunkt 24 Monate war die Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: -4,2 ml/min/1,73 m² in der Dapagliflozin-Gruppe und -3,2 ml/min/1,73 m² in der Placebo-Gruppe.

In der DAPA-CKD-Studie nahm die eGFR sowohl in der Dapagliflozin- als auch in der Placebo-Gruppe mit der Zeit ab. Die initiale (Tag 14) Abnahme der mittleren eGFR betrug -4,0 ml/min/1,73 m² in der Dapagliflozin-Gruppe und -0,8 ml/min/1,73 m² in der Placebo-Gruppe. Zum Zeitpunkt 28 Monate war die Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert -7,4 ml/min/1,73 m² in der Dapagliflozin-Gruppe und -8,6 ml/min/1,73 m² in der Placebo-Gruppe.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Dapagliflozin, das in einer klinischen Studie bei Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.1), war ähnlich wie das in den Studien mit Erwachsenen beobachtete.

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 Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <https://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.

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:

„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.

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 3-25 aufgeführt (European Medicines Agency (EMA), 2022).

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahme zur Risikominimierung

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Diabetische Ketoazidose einschließlich Ereignisse mit atypischem Erscheinungsbild	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine zusätzlichen Maßnahmen

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potenzielle Risiken		
Blasenkrebs	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Brustkrebs	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Prostatakrebs	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Amputationen der unteren Gliedmaßen	Routinemaßnahmen (Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation)	Keine zusätzlichen Maßnahmen
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit NYHA-Klasse IV	Routinemaßnahmen (Angabe in der Fachinformation)	Keine zusätzlichen Maßnahmen
Langzeitsicherheit in der pädiatrischen Population (10 Jahre und älter)	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Pharmakovigilanz: Langzeit-Sicherheitsdaten incl. Wachstums- und Reife-Parameter und Tanner-Stadien und Marker der Knochengesundheit werden bis zu 104 Wochen lang erhoben werden. D1680C00019 (CV181375) T2NOW

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, 2023).

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, 2023) sowie dem CHMP Assessment Report (European Medicines Agency (EMA), 2022).

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. 2023. Fachinformation Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten (Dapagliflozin). Stand Februar 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). 2022. CHMP extension of indication variation assessment report vom 15. Dezember 2022 für Forxiga. EMA/CHMP/933705/2022.

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 3-11 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 3-11 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 3-26: 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 mit Stand Februar 2023 sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Forxiga[®] erforderlich sind (AstraZeneca GmbH, 2023).

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. 2023. Fachinformation Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten (Dapagliflozin). Stand Februar 2023.