



IQWiG-Berichte – Nr. 1065

Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-113

Version: 1.1

Stand: 16.09.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.12.2020

Interne Auftragsnummer

A20-113

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Karl Josef Osterziel, Praxis für Kardiologie und Kinderkardiologie, Amberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Moritz Felsch
- Marco Knelangen
- Sabine Ostlender
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdig
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Dapagliflozin, Herzinsuffizienz, Nutzenbewertung, NCT03036124

Keywords: Dapagliflozin, Heart Failure, Benefit Assessment, NCT03036124

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.1.1 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf: Änderung im Vergleich zur Version 1.0.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien.....	10
2.3.2 Studiencharakteristika.....	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	21
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	23
2.4.3 Ergebnisse.....	26
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	33
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	35
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	35
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	37
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	40
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	40
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	40
3.1.2 Therapeutischer Bedarf.....	40
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	40
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	45
3.2.1 Behandlungsdauer.....	46

3.2.2	Verbrauch	46
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	47
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	47
3.2.6	Versorgungsanteile	47
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	48
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	48
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	48
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	48
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50
5	Literatur	51
Anhang A	Kaplan-Meier-Kurven	55
Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	58
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	62

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin.....	3
Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	15
Tabelle 9: Angaben zu Herzinsuffizienz-Therapien – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	16
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	19
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	20
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	22
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	24
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	27
Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	29
Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	34
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie	36
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie	38
Tabelle 19: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39

Tabelle 20: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	41
Tabelle 21: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	48
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	48
Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	49
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	59
Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	60

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	55
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	55
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt renale Morbidität – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	56
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	56
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ARB	Angiotensin Rezeptorblocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
ESRD	End-Stage Renal Disease (Nierenerkrankung im Endstadium)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MRA	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NYHA	New York Heart Association
OSS	Overall Summary Score (Gesamtsummenscore)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dapagliflozin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.1.1 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf: Änderung im Vergleich zur Version 1.0

In Abschnitt 3.1.3 (Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) wurde in Schritt 6 die Beschreibung des Vorgehens des pU berichtigt.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dapagliflozin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt. Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin bzw. des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich zur optimierten Standardtherapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion wird die Studie DAPA-HF herangezogen.

Studiendesign

Bei der Studie DAPA-HF handelt es sich um eine placebokontrollierte randomisierte Parallelgruppenstudie zu Dapagliflozin. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit reduzierter Ejektionsfraktion, definiert als linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 40\%$. Die Patientinnen und Patienten sollten für den Einschluss in die Studie mindestens 4 Wochen vor Studieneinschluss mit einer unveränderten, optimierten Standardtherapie für Herzinsuffizienz behandelt werden. Sofern nicht kontraindiziert sollte diese Therapie Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensin Rezeptorblocker (ARB) oder Sacubitril/Valsartan in Kombination mit einem Betablocker und gegebenenfalls einem Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) umfassen.

Insgesamt wurden 4744 Patienten und Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Dapagliflozin (N = 2373) oder der Placebogruppe (N = 2371) zugeordnet.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie der eingeschlossenen Studie DAPA-HF ist nur mit Einschränkungen eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Maßgebliche Einschränkung in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist dabei, dass bei nicht allen Patientinnen und Patienten alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden.

In der Studie DAPA-HF sollten alle Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Therapie gemäß relevanter Leitlinien erhalten. Anpassungen der Therapie waren im Studienverlauf jederzeit möglich, jedoch sollte die Therapie ≥ 4 Wochen vor Studieneinschluss optimiert sein und möglichst stabil bleiben. Inwieweit der pU eine Optimierung der Standardtherapie gewährleistet hat, bleibt jedoch weitestgehend unklar.

Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion sollen nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie mit einer Kombination aus einem ACE-Hemmer oder einem ARB, einem Betablocker und einem MRA behandelt werden. Des Weiteren sollen Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern / ARBs, Betarezeptorenblockern und MRAs Symptome zeigen, ein Wechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden.

Obwohl die Patientinnen und Patienten der Studie DAPA-HF den Einschlusskriterien nach eine symptomatische Herzinsuffizienz haben sollten, bei gleichzeitig stabiler und individuell optimierter Therapie, erhielt nur ein geringer Anteil Sacubitril/Valsartan. Der empfohlene Therapiewechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf Sacubitril/Valsartan wurde nur bei wenigen

Patientinnen und Patienten durchgeführt. Die Nationale VersorgungsLeitlinie kommentiert dazu, dass aus heutiger Sicht bei einem Großteil der DAPA-HF-Studienpopulation nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden. Aus den vorliegenden Informationen geht jedoch nicht hervor, für wie viele Patientinnen und Patienten eine Umstellung auf Sacubitril/Valsartan tatsächlich angezeigt gewesen wäre.

Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nur eingeschränkt umgesetzt. Trotz dieser Einschränkungen wird die Studie DAPA-HF zur Nutzenbewertung herangezogen. Konsequenzen für die Aussagesicherheit der Studie werden weiter unten beschrieben.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Ebenso wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als niedrig eingestuft.

Einschätzung der Aussagesicherheit

Es ergeben sich verschiedene Aspekte welche die Aussagesicherheit der vorliegenden Studie DAPA-HF für die Nutzenbewertung einschränken.

Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt unklar, ob die in der Studie DAPA-HF eingesetzte Begleitbehandlung der Herzinsuffizienz eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie optimierte Standardtherapie darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich daraus, dass Angaben zu Therapieanpassungen fehlen und unklar ist, welchen Einfluss der geringe Anteil von Patientinnen und Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt wurden, auf die vorliegenden Effekte hat. Des Weiteren können die Nebenwirkungen nicht vollständig beurteilt werden, weil Angaben zu nicht schwerwiegenden UEs fehlen.

Insgesamt können aufgrund dieser Einschränkungen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Zusätzlich ist unklar, inwiefern sich der möglicherweise zu geringe Anteil an Patientinnen und Patienten, die auf eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan umgestellt wurden, auf die Effekte zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Studie DAPA-HF auswirkt. Daher lassen sich die Effekte zu den einzelnen Endpunkten nicht quantifizieren.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association (NYHA)-Klasse vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III / IV zeigt sich kein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Renale Morbidität

Für den kombinierten Endpunkt renale Morbidität, bestehend aus den Endpunkten anhaltende geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)-Abnahme um 50 %, Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) und renaler Tod, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkt, bestehend aus nicht tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Myokardinfarkt, sowie für die beiden Einzelkomponenten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Schlaganfall

Für den Endpunkt Schlaganfall, bestehend aus nicht tödlichem Schlaganfall und tödlichem Schlaganfall, sowie für die beiden Einzelkomponenten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über Patient Global Impression of Change (PGIC), Patient Global Impression of Severity (PGIS) und die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D), liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ist unklar wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich zu Monat 24 unter Beobachtung waren und in die Analysen zu Monat 24 eingeschlossen wurden. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den Gesamtsummenscore (OSS) des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) liegen keine verwertbaren Daten vor. Es ist unklar wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich zu Monat 24 unter Beobachtung waren und in die Analysen zu Monat 24 eingeschlossen wurden. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Harnwegsinfektion, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Diabetische Ketoacidose

Für die Endpunkte Harnwegsinfektion (bevorzugter Begriff [PT], UEs), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Systemorganklasse [SOC], UEs), Diabetische Ketoacidose (PT, UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das SUE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums hierbei auch Ereignisse umfasst, die potenziell auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind (z. B. Dyspnoe).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ausschließlich positive Effekte von Dapagliflozin im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Positive Effekte in der Kategorie Mortalität zeigen sich nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Schweregrad der NYHA-Klasse II. Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Hinzu kommen ebenfalls für die Gesamtpopulation positive Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Hier ergibt sich für die Gesamtrate der SUEs und für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs) jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das SUE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums hierbei auch Ereignisse umfasst, die potenziell auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind (z. B. Dyspnoe). Für Endpunkte zum Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber der optimierten Standardtherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dapagliflozin.

Tabelle 3: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dapagliflozin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	Optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal behandelt werden: es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz und Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt.</p> <p>Eine Anpassung der Basis-/Begleitmedikation an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin bzw. des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein.</p> <p>Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dapagliflozin (Stand zum 06.10.2020)
- bibliografische Recherche zu Dapagliflozin (letzte Suche am 06.10.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dapagliflozin (letzte Suche am 08.10.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dapagliflozin (letzte Suche am 23.10.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dapagliflozin (letzte Suche am 10.12.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Dapagliflozin ist neben der hier zu bewertenden Indikation auch für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Hierzu führte der pU die kardiovaskuläre Endpunktstudie DECLARE-TIMI 58 durch [3]. In dieser Studie wurde der Effekt von Dapagliflozin auf kardiovaskuläre Endpunkte bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Ein Teil der eingeschlossenen Patientenpopulation hatte neben Diabetes mellitus Typ 2 auch eine Herzinsuffizienz. Von 17160 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zeigten 451 eine symptomatische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (New York Heart Association [NYHA]-Klasse II und III) [4]. Zusätzlich zu Dapagliflozin + Metformin im Interventionsarm und Placebo + Metformin im Vergleichsarm wurde in beiden Studienarmen bei Bedarf Patientinnen und Patienten eine kardiovaskuläre Hintergrundtherapie nach lokalen Standards angeboten. Inwieweit diese Therapie bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz der zweckmäßigen Vergleichstherapie der vorliegenden Nutzenbewertung entsprach, ist unklar. Der pU schließt die Studie DECLARE-TIMI 58 nicht in seine Nutzenbewertung ein. Die potenziell relevante Patientenpopulation macht jedoch nur einen kleinen Teil (< 10 %) im Vergleich zur DAPA-HF (N = 4744) aus. Es wird deshalb nicht davon ausgegangen, dass mögliche Ergebnisse aus dieser Studie einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung haben. Der Ausschluss der Studie DECLARE-TIMI 58 für die vorliegende Nutzenbewertung ist somit ohne Konsequenz.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
D1699C00001 (DAPA-HF ^c)	ja	ja	nein	nein ^d	ja [5-8]	ja [9-20]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 d. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers.

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
DAPA-HF	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-IV ^b und reduzierter Ejektionsfraktion mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ LVEF ≤ 40 % und ▪ NT-proBNP <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 600 pg/ml oder ▫ ≥ 400 pg/ml bei Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss^c 	Dapagliflozin (N = 2373) Placebo (N = 2371)	Screening: 14 ± 7 Tage Behandlung: ereignisgesteuerte Studie: Studienende nach 844 Ereignissen im primären Endpunkt Nachbeobachtung ^d : 6 Wochen	Argentinien, Brasilien, Bulgarien, China, Dänemark, Deutschland, Großbritannien, Indien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Schweden, Slowakei, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vietnam 02/2017–07/2019	primär: kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder notfallmäßigem Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Herzinsuffizienz musste seit ≥ 2 Monaten bestehen. Die Therapie sollte individuell optimiert, ≥ 4 Wochen vor Studieneinschluss stabil sein und nach lokal anerkannten Leitlinien einen ACE-Hemmer oder ARB oder Sacubitril/Valsartan, einen Betablocker und ggf. MRA beinhalten (sofern nicht kontraindiziert oder nicht verträglich).</p> <p>c. Wenn gleichzeitig Vorhofflimmern oder -flattern bei Visite 1 vorliegt, muss NT-proBNP ≥ 900 pg/ml sein.</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 10 beschrieben.</p> <p>ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARB: Angiotensin Rezeptor Blocker; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NT-proBNP: N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Intervention	Vergleich
DAPA-HF	Dapagliflozin 10 mg 1-mal täglich, oral + optimierte Standardtherapie	Placebo 1-mal täglich, oral + optimierte Standardtherapie
<p>Dosisanpassungen wegen UEs</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei UEs, wie Volumenmangel, Hypotonie und / oder unerwarteter Verschlechterung der Nierenfunktion, die nicht durch Anpassung der Begleitbehandlung behoben werden können, kann die Dapagliflozin-Dosis auf 5 mg gesenkt werden. Nach Stabilisierung des Zustandes wieder Erhöhung der Dosis auf 10 mg. <p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach lokal anerkannten Leitlinien, patientenindividuell optimierte Standardtherapie der Herzinsuffizienz mit^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ACE-Hemmer oder ARB oder Sacubitril/Valsartan ▫ Betablocker ▫ ggf. MRA ▫ ggf. Diuretika ▪ Diabetes mellitus Typ 2 <ul style="list-style-type: none"> ▫ Therapie gemäß der ADA- und EASD-Leitlinien ▫ bei Therapie mit Insulin und Insulinsekretagoga soll die tägliche Dosis reduziert werden^b ▪ zusätzlich notwendige Medikationen können nach Maßgabe der Prüferärztin / des Prüferarztes verabreicht werden <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SGLT2-Inhibitoren ≤ 8 Wochen vor Studieneinschluss ▪ koronare Revaskularisation (PCI oder CABG) oder ein(e) Klappenrekonstruktion/-ersatz ≤ 12 Wochen vor Studieneinschluss ▪ CRT-Implantation ≤ 12 Wochen vor Studieneinschluss ▪ Herztransplantation oder Implantation einer ventrikuläres Unterstützungssystem <p>a. Die Therapie sollte individuell optimiert und ≥ 4 Wochen vor Studieneinschluss stabil sein. Dosisreduktionen oder Abbruch einer wirksamen Therapie sollten vermieden werden. Therapiewechsel und Dosisanpassungen sind im Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes möglich.</p> <p>b. Bei Patientinnen und Patienten mit HbA1c-Wert < 7 % bei Randomisierung soll eine Reduktion der täglichen Insulindosis um 10 %–20 % und der Insulinsekretagoga-Dosis um 25 %–50 % und eine häufigere Blutzuckermessung in Betracht gezogen werden.</p> <p>ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ADA: American Diabetes Association; ARB: Angiotensin Rezeptor Blocker; CABG: koronararterielle Bypassoperation; CRT: kardiale Resynchronisationstherapie; EASD: and European Association for the Study of Diabetes; HbA1c: Hämoglobin A1c; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; PCI: perkutane koronare Intervention; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT-2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Bei der Studie DAPA-HF handelt es sich um eine placebokontrollierte doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie zu Dapagliflozin. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit reduzierter Ejektionsfraktion, definiert als linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 40 %. Die Patientinnen und Patienten sollten für den Einschluss in die Studie mindestens 4 Wochen vor Studieneinschluss mit einer unveränderten, optimierten Standardtherapie für Herzinsuffizienz behandelt werden. Sofern nicht kontraindiziert sollte diese Therapie Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensin Rezeptorblocker (ARB) oder

Sacubitril/Valsartan in Kombination mit einem Betablocker und gegebenenfalls einem Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) umfassen. Eine detaillierte Diskussion zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich weiter unten.

Insgesamt wurden 4744 Patienten und Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Dapagliflozin (N = 2373) oder der Placebogruppe (N = 2371) zugeordnet. Die Randomisierung wurde durchgeführt stratifiziert nach dem gleichzeitigen Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2.

Dapagliflozin wurde in der Studie DAPA-HF zulassungskonform verabreicht [21]. Zusätzlich erhielten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine individuell angepasste Therapie der Herzinsuffizienz und anderen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus Typ 2.

Die Studie DAPA-HF war ereignisgesteuert und sollte nach 844 Ereignissen des primären Endpunkts beendet werden. Nach Studienende sollten alle Endpunkte bis zu 6 Wochen nachbeobachtet werden. Patientinnen und Patienten, welche die Studienmedikation nach Randomisierung vorzeitig abbrachen, wurden weiterbeobachtet und nach Studienende ebenfalls bis zu 6 Wochen nachbeobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie ist der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Dapagliflozin	Placebo
Charakteristikum	+ optimierte Standardtherapie	+ optimierte Standardtherapie
Kategorie	N ^a = 2373	N ^a = 2371
DAPA-HF		
Alter [Jahre], MW (SD)	66 (11)	67 (11)
Geschlecht [w / m], %	24 / 76	23 / 77
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	335 (14)	342 (14)
Südamerika	401 (17)	416 (18)
Asien / Pazifik	543 (23)	553 (23)
Europa	1094 (46)	1060 (45)
BMI, n (%)		
< 30 kg/m ²	1537 (65)	1533 (65)
≥ 30 kg/m ²	834 (35)	838 (35)
Diabetes mellitus Typ 2 zu Studieneinschluss, n (%)	993 (42)	990 (42)
Systolischer Blutdruck (mmHg), MW (SD)	122,0 (16,3)	121,6 (16,3)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)		
≥ 60	1410 (59)	1406 (59)
< 60	962 (41)	964 (41)
Fehlend	1	1
Ätiologie der Herzinsuffizienz, n (%)		
Ischämisch	1316 (55)	1358 (57)
Nicht ischämisch / unbekannt	1057 (45)	1013 (43)
NYHA-Klasse, n (%)		
II	1606 (68)	1597 (67)
III	747 (31)	751 (32)
IV	20 (1)	23 (1)
LVEF, MW (SD)	31,2 (6,7)	30,9 (6,9)
Therapieabbruch, n (%)	249 (10)	258 (11)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; k. A.: keine Angabe; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt, mehrheitlich männlich (77 %) und hatten ihre Herkunft überwiegend in Europa. Für 42 % lag bei Studieneinschluss eine Diabetes-mellitus-Typ-2-Diagnose vor. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten zeigte leichte

Leistungseinschränkungen durch ihre Erkrankung, wohingegen knapp 1 Drittel der Patientinnen und Patienten starke Leistungseinschränkungen (NYHA-Klasse III) und nur 1 % auch Einschränkungen in Ruhe (NYHA-Klasse IV) zeigten.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie der eingeschlossenen Studie DAPA-HF ist nur mit Einschränkungen eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Maßgebliche Einschränkung in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist dabei, dass möglicherweise bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden.

In der Studie DAPA-HF sollten alle Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle Therapie gemäß relevanter lokaler Leitlinien erhalten. Dies galt sowohl für die Behandlung der Herzinsuffizienz als auch für die Behandlung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie gegebenenfalls Diabetes mellitus Typ 2. Anpassungen der Therapie waren im Studienverlauf jederzeit möglich, jedoch sollte die Therapie ≥ 4 Wochen vor Studieneinschluss optimiert sein und möglichst stabil bleiben. Inwieweit in der Studie eine Optimierung der Standardtherapie gewährleistet war, bleibt jedoch weitestgehend unklar. Tabelle 9 zeigt die vorliegenden Angaben zur Vor- und Begleittherapie der Herzinsuffizienz sowie Anteile von Patientinnen und Patienten, bei denen die Therapie im Studienverlauf modifiziert wurde.

Tabelle 9: Angaben zu Herzinsuffizienz-Therapien – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Charakteristikum Kategorie	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N ^a = 2373	Placebo + optimierte Standardtherapie N ^a = 2371
DAPA-HF		
Modifikation der Herzinsuffizienz-Therapie, n (%)	1104 (47)	1183 (50)
Vorbehandlung mit ACE-Hemmer, n (%)	1332 (56)	1329 (56)
Vorbehandlung mit ARB, n (%)	675 (28)	632 (27)
Vorbehandlung mit Betablocker, n (%)	2278 (96)	2280 (96)
Vorbehandlung mit MRA, n (%)	1696 (71)	1674 (71)
Vorbehandlung mit Diuretika, n (%)	2216 (93)	2217 (94)
Vorbehandlung mit ARNI, n (%)	250 (11)	258 (11)
Vor- oder Begleitbehandlung mit ARNI, n (%)	354 (15)	389 (16)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; ARB: Angiotensin Rezeptor Blocker; ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor; MRA: Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Der pU berichtet zwar, dass etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Verlauf der Studie eine Anpassung der Herzinsuffizienz-Therapie erhielten (47 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 50 % im Vergleichsarm). Er gibt jedoch keine Informationen über die Art der Anpassungen, wie beispielsweise auf welche Wirkstoffe Patientinnen und Patienten wechselten oder bei wie vielen Patientinnen und Patienten Dosisanpassungen bei einzelnen Wirkstoffen erfolgt sind. Der pU stellt in Modul 4 A lediglich Gründe für die Nichtbehandlung oder Nichterreichen der in der Leitlinie empfohlenen Zieldosis für die einzelnen Wirkstoffe dar. Es ist daher unklar, ob alle Patientinnen und Patienten optimal therapiert wurden.

Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion sollen nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie [22] mit einer Kombination aus einem ACE-Hemmer oder einem ARB, einem Betablocker und einem MRA behandelt werden. Des Weiteren sollen Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern / ARBs, Betarezeptorenblockern und MRAs Symptome zeigen, ein Wechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf den Angiotensinrezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) Sacubitril/Valsartan empfohlen werden. Es soll jedoch aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bei Sacubitril/Valsartan bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten geachtet werden. Auch der G-BA weist auf diesen Therapiewechsel in seinen Hinweisen zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie hin.

Obwohl die Patientinnen und Patienten der Studie DAPA-HF den Einschlusskriterien nach eine symptomatische Herzinsuffizienz haben sollten, bei gleichzeitig stabiler und individuell optimierter Therapie, erhielt nur ein geringer Anteil Sacubitril/Valsartan. Insgesamt erhielten in der Studie DAPA-HF 83 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit ACE-Hemmern / ARB, ca. 96 % erhielten Betablocker und ca. 71 % zusätzlich MRAs. Der von der Nationalen VersorgungsLeitlinie empfohlene Therapiewechsel von ACE-Hemmern / ARBs auf Sacubitril/Valsartan wurde aber nur bei wenigen Patientinnen und Patienten durchgeführt: ca. 11 % der Patientinnen und Patienten waren zu Studieneinschluss mit Sacubitril/Valsartan vorbehandelt und ca. 16 % wurden im gesamten Studienverlauf mit Sacubitril/Valsartan behandelt. Der pU stellt in Modul 4 A Gründe für die Nichtbehandlung mit ARNI (Sacubitril/Valsartan) oder Nichterreichen der in der Leitlinie empfohlenen Zieldosis dar. Hauptgründe für eine nicht durchgeführte Behandlung mit ARNI sind demnach die Behandlung mit ACE-Hemmern (ca. 53 %) oder mit ARBs (ca. 25 %). Es ist jedoch nicht schlüssig warum eine Behandlung mit ACE-Hemmern / ARBs gegen eine Umstellung von ACE-Hemmern / ARBs auf Sacubitril/Valsartan spricht. Der pU legt keine weiteren Informationen zu dem geringen Anteil an mit Sacubitril/Valsartan behandelten Patientinnen und Patienten vor. Die Nationale VersorgungsLeitlinie [22] kommentiert dazu, dass aus heutiger Sicht bei einem Großteil der DAPA-HF-Studienpopulation nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden. Aus den vorliegenden Informationen geht jedoch nicht hervor, für wie

viele Patientinnen und Patienten eine Umstellung auf Sacubitril/Valsartan tatsächlich angezeigt gewesen wäre.

Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nur eingeschränkt umgesetzt. Trotz dieser Einschränkungen wird die Studie DAPA-HF zur Nutzenbewertung herangezogen. Konsequenzen für die Aussagesicherheit der Studie werden in Abschnitt 2.4.2 beschrieben.

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 2373	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2371
DAPA-HF		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	17,8 [13,5; 21,5]	17,6 [13,2; 21,3]
Mittelwert (SD)	16,8 (6,3)	16,6 (6,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	18,3 [14,3; 21,5]	18,2 [14,1; 21,5]
Mittelwert (SD)	17,7 (5,1)	17,5 (5,3)
kardio- / zerebrovaskuläre Morbidität ^a		
Median [Q1; Q3]	18,2 [14,3; 21,5]	18,2 [14,0; 21,4]
Mittelwert (SD)	17,6 (5,2)	17,4 (5,4)
Renale Morbidität		
Median [Q1; Q3]	17,8 [13,5; 21,2]	17,6 [13,3; 21,1]
Mittelwert (SD)	16,9 (5,8)	16,7 (6,0)
Gesundheitszustand		
PGIC		
Median [Q1; Q3]	18,2 [12,5; 21,7]	18,0 [12,4; 21,7]
Mittelwert (SD)	17,4 (5,5)	17,1 (5,7)
PGIS		
Median [Q1; Q3]	17,8 [12,2; 21,5]	17,5 [12,1; 21,5]
Mittelwert (SD)	16,5 (6,5)	16,2 (6,8)
EQ-5D VAS		
Median [Q1; Q3]	17,8 [12,2; 21,5]	17,5 [12,1; 21,5]
Mittelwert (SD)	16,5 (6,5)	16,2 (6,8)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ)		
Median [Q1; Q3]	17,8 [12,2; 21,5]	17,5 [12,1; 21,5]
Mittelwert (SD)	16,5 (6,5)	16,2 (6,8)
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	18,7 [14,7; 21,9]	18,6 [14,5; 21,9]
Mittelwert (SD)	18,0 (5,2)	17,9 (5,4)
a. beinhaltet alle Herzinsuffizienz-Endpunkte, Schlaganfälle und Myokardinfarkte		
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die Behandlungsdauer ist zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Die mediane Behandlungsdauer beträgt im Interventionsarm 17,8 Monate und im Vergleichsarm 17,6 Monate. Die Beobachtungszeiträume für die einzelnen Endpunktkategorien bzw. Endpunkten sind ebenfalls vergleichbar zwischen beiden Studienarmen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
DAPA-HF	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie DAPA-HF als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt aus, dass gemäß einer beauftragten Kassendatenanalyse das ermittelte mittlere Alter von ca. 71 Jahren von Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion recht gut dem Alter der Studienpopulation der Studie DAPA-HF entspreche. Der Frauenanteil der Studie DAPA-HF liege mit 23,4 % etwas unter dem Frauenanteil in der Zielpopulation der Kassendatenanalyse (42 %). Des Weiteren verweist der pU darauf, dass 70 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie DAPA-HF kaukasischer Herkunft seien und 45,4 % aus Europa stamme. Subgruppenanalysen zu den Faktoren Alter, Geschlecht, Religion und Ethnie hätten keine fazitrelevanten Effektmodifikationen gezeigt.

Die in der Studie patientenindividuelle Hintergrundtherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz, Komorbiditäten und Diabetes mellitus Typ 2 entspreche den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie [22,23] und der Zulassung von Dapagliflozin [21]. Insgesamt gehe der pU daher von einer robusten Übertragbarkeit seiner Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
 - renale Morbidität
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
 - Gesundheitszustand
 - Patient Global Impression of Change (PGIC)
 - Patient Global Impression of Severity (PGIS)
 - visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesamtsummenscore (OSS) des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Harnwegsinfektion (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
 - Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Systemorganklasse [SOC], UEs)
 - diabetische Ketoacidose (PT, UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Renale Morbidität ^a	Myokardinfarkt ^b	Schlaganfall ^c	Gesundheitszustand (PGIC, PGIS, EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Harnwegsinfektion (PT, UEs)	Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs)	Diabetische Ketoacidose (PT, UEs)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	
DAPA-HF	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a. Der kombinierte Endpunkt umfasst anhaltende eGFR-Abnahme um $\geq 50\%$, ESRD und renaler Tod. b. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und tödliche Myokardinfarkte. c. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und tödliche Schlaganfälle. d. Daten nicht verwertbar; unklar wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich zu Monat 24 unter Beobachtung waren und in die Analysen zu Monat 24 eingeschlossen wurden.</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS: Overall Summary Score; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>														

Primärer kombinierter Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität nicht eingeschlossen

Der kombinierte Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität wird in seiner vorliegenden Operationalisierung nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Der kombinierte Endpunkt umfasst die Komponenten kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und notfallmäßiger Arztkontakt aufgrund von Herzinsuffizienz. Diese Operationalisierung bildet die kardiovaskuläre Morbidität nur eingeschränkt ab. So werden nicht tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle von diesem Endpunkt nicht erfasst. Tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle sind im Gegensatz dazu über die kardiovaskuläre Mortalität abgebildet. Der primäre kombinierte Endpunkt zur kardiovaskulären Morbidität wird daher nicht zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten nicht verwertbar

Der pU legt für die Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität Ergebnisse der Instrumente EQ-5D VAS, PGIC, PGIS und KCCQ vor. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind nicht verwertbar, da sich für diese Endpunkte nicht erklärte Diskrepanzen hinsichtlich der in die Auswertung eingehenden Patientinnen und Patienten zeigen. Dies wird im Folgenden näher erläutert.

Der pU berichtet, dass zu Monat 24 für 1561 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 1519 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Werte für die EQ-5D VAS vorliegen. Für den PGIC und PGIS würden Werte für 1569 (Interventionsarm) und 1525 (Vergleichsarm) Patientinnen und Patienten vorliegen und für den KCCQ für 1566 (Interventionsarm) und 1523 (Vergleichsarm) Patientinnen und Patienten. Betrachtet man jedoch die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtmortalität (siehe Abbildung 1 in Anhang A), sind zu Monat 24 nur 233 (Interventionsarm) bzw. 235 (Vergleichsarm) Patientinnen und Patienten unter Risiko und damit zu diesem Zeitpunkt unter Beobachtung. Die Angaben zu den Patientinnen und Patienten unter Risiko werden gestützt durch die mediane Beobachtungszeit für die EQ-5D VAS, den PGIS und KCCQ von 17,8 Monaten (Interventionsarm) und 17,5 Monaten (Vergleichsarm) und durch die mediane Beobachtungszeit für den PGIC von 18,2 Monaten (Interventionsarm) und 18,0 Monaten (Vergleichsarm) (siehe Tabelle 10). Der pU erklärt die Diskrepanz zwischen den Rückläufen zu Monat 24 und Patientinnen und Patienten unter Risiko zu Monat 24 in Modul 4 A nicht. Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten sind daher nicht verwertbar.

Erhebung von UEs unvollständig

UEs (unabhängig vom Schweregrad) wurden in der Studie DAPA-HF nicht systematisch erhoben. Es wurden nur nicht schwerwiegende UEs erhoben, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Durch dieses Vorgehen können häufige, patientenrelevante nicht schwerwiegende UEs in der Studie nicht systematisch identifiziert werden. Konsequenzen aus diesem Vorgehen werden in Abschnitt 2.4.2 beschrieben.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Renale Morbidität ^a	Myokardinfarkt ^b	Schlaganfall ^b	Gesundheitszustand (PGIC, PGIS, EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KCCQ-OSS)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Harnwegsinfektion (PT, UEs)	Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs)	Diabetische Ketoacidose (PT, UEs)	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	
DAPA-HF	N	N	N	N	N	N	- ^d	- ^d	N	N	N	N	N	N	
<p>a. Der kombinierte Endpunkt umfasst anhaltende eGFR-Abnahme um $\geq 50\%$, ESRD und renaler Tod. b. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und tödliche Myokardinfarkte. c. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und tödliche Schlaganfälle. d. Daten nicht verwertbar; unklar wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich zu Monat 24 unter Beobachtung waren und in die Analysen zu Monat 24 eingeschlossen wurden.</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; N: niedrig; OSS: Overall Summary Score; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>															

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller in die Nutzenbewertung eingeschlossener Endpunkte als niedrig bewertet. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

In der vorliegenden Nutzenbewertung können auf Basis der einzelnen Studie DAPA-HF zunächst nur Hinweise z. B. auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Es liegen aber verschiedene Aspekte vor, welche die Aussagesicherheit der vorliegenden Studie DAPA-HF für die Nutzenbewertung weiter einschränken.

Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt unklar, ob die in der Studie DAPA-HF eingesetzte Begleitbehandlung der Herzinsuffizienz eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer optimierten Standardtherapie darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich zum einen daraus, dass Angaben zu Therapieanpassungen fehlen. Zum anderen ist unklar, wie groß der Einfluss auf den Effekt von Dapagliflozin wäre, wenn, wie in der Nationalen VersorgungsLeitlinie [22] postuliert, ein größerer Anteil der Patientinnen und Patienten mit Sacubitril/Valsartan behandelt worden wäre. Des Weiteren können die Nebenwirkungen nicht vollständig beurteilt werden, weil Angaben zu UEs unabhängig vom Schweregrad fehlen.

Insgesamt können aufgrund dieser Einschränkungen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Zusätzlich ist unklar, inwiefern sich der möglicherweise zu geringe Anteil an Patientinnen und Patienten, die auf eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan umgestellt wurden, auf die Effekte zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Studie DAPA-HF auswirkt. Daher lassen sich die Effekte zu den einzelnen Endpunkten nicht quantifizieren.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin gegenüber der optimierten Standardtherapie ableitet. Er begründet die Ableitung eines Belegs damit, dass die Studie DAPA-HF die in den Allgemeinen Methoden Version 6.0 [24] zur Ableitung eines Belegs auf Grundlage 1 Studie beschriebenen Anforderungen erfülle. Die Ableitung eines Belegs auf Grundlage 1 Studie ist an bestimmte Bedingungen geknüpft und nur in Ausnahmefällen möglich [24]: So muss die vorliegende Studie multizentrisch sein, mit ≥ 10 Studienzentren und mindestens 1000 Patientinnen und Patienten in jedem Studienarm. Die p-Werte zu den beobachteten Effektschätzern müssen sehr klein sein ($< 0,001$). Des Weiteren müssen die Ergebnisse innerhalb der Studie Konsistenz zeigen. So muss die Auswertung relevanter Teilpopulationen jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Die Auswertungen für Teilpopulationen müssen für alle relevanten Endpunkte vorliegen. Für die Studie DAPA-HF ist unklar, ob alle Kriterien erfüllt sind. Der pU legt zum einen keine hinreichenden Daten vor, welche die Konsistenz der Effektschätzer für verschiedene Teilpopulationen für alle relevanten Endpunkte ausreichend begründet. Zum anderen sind

Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten (EQ-5D VAS, PGIC, PGIS, KCCQ) nicht verwertbar. Daher können grundsätzlich in der vorliegenden Situation für diese Endpunkte keine Aussagen zur Konsistenz der Ergebnisse getroffen werden.

Zusammenfassend können aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis dieser einzelnen Studie für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie mit Placebo + optimierte Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang A und die Ergebnisse zu häufigen SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
DAPA-HF					
Mortalität					
Gesamt mortalität	2373	k. A. 276 (11,6)	2371	k. A. 329 (13,9)	0,83 [0,71; 0,97]; 0,022
kardiovaskulärer Tod	2373	k. A. 227 (9,6)	2371	k. A. 273 (11,5)	0,82 [0,69; 0,98]; 0,029 ^b
Morbidität					
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	2373	k. A. 231 (9,7)	2371	k. A. 318 (13,4)	0,70 [0,59; 0,83]; < 0,001 ^b
renale Morbidität (kombi- nierter Endpunkt) ^c	2373	k. A. 28 (1,2)	2371	k. A. 39 (1,6)	0,71 [0,44; 1,16]; 0,168 ^d
anhaltende eGFR- Abnahme um 50 %	2373	k. A. 14 (0,6)	2371	k. A. 23 (1,0)	0,60 [0,31; 1,16] 0,126 ^d
ESRD	2373	k. A. 16 (0,7)	2371	k. A. 16 (0,7)	1,00 [0,50; 1,99] 0,995 ^d
renal Tod	2372	k. A. 0 (0)	2371	k. A. 1 (0)	– ^e
Myokardinfarkt (kombinierter Endpunkt) ^f	2373	k. A. 46 (1,9)	2371	k. A. 41 (1,7)	1,11 [0,73; 1,69]; 0,625
nicht tödlich	2373	k. A. 38 (1,6)	2371	k. A. 33 (1,4)	1,14 [0,71; 1,82]; 0,583
tödlich	2373	k. A. 8 (0,3)	2371	k. A. 8 (0,3)	0,99 [0,37; 2,63]; 0,982
Schlaganfall (kombi- nierter Endpunkt) ^g	2373	k. A. 42 (1,8)	2371	k. A. 46 (1,9)	0,90 [0,59; 1,37]; 0,629
nicht tödlich	2373	k. A. 36 (1,5)	2371	k. A. 37 (1,6)	0,96 [0,61; 1,52]; 0,865
tödlich	2373	k. A. 8 (0,3)	2371	k. A. 9 (0,4)	0,88 [0,34; 2,28]; 0,791
Gesundheitszustand (PGIC, PGIS, EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^h				

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
KCCQ-OSS		keine verwertbaren Daten ^h			
<p>a. Wenn nicht anders angegeben: Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test), stratifiziert nach Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Randomisierung</p> <p>b. Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test), stratifiziert nach Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Randomisierung, adjustiert nach früherer Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz</p> <p>c. Der kombinierte Endpunkt umfasst anhaltende eGFR-Abnahme um $\geq 50\%$, ESRD und renaler Tod.</p> <p>d. Cox-Proportional-Hazards-Modell (Score-Test), stratifiziert nach Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Randomisierung, adjustiert nach eGFR zu Studieneinschluss</p> <p>e. Da in einem Studienarm keine Todesfälle auftraten, kann das HR nicht sinnvoll geschätzt werden.</p> <p>f. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und tödliche Myokardinfarkte.</p> <p>g. Der kombinierte Endpunkt umfasst nicht tödliche und tödliche Schlaganfälle.</p> <p>h. Unklar wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich zu Monat 24 unter Beobachtung waren und in die Analysen zu Monat 24 eingeschlossen wurden.</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OSS: Overall Summary Score; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
DAPA-HF					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	Endpunkt nicht erhoben ^b				
SUEs ^c	2368	659 (27,8)	2368	728 (30,7)	0,90 [0,83; 0,99]; 0,025
Abbruch wegen UEs	2368	111 (4,7)	2368	116 (4,9)	0,96 [0,74; 1,23]; 0,733
Harnwegsinfektion (PT, UEs)	2368	44 (1,9)	2368	47 (2,0)	0,94 [0,62; 1,41]; 0,750
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs)	2368	33 (1,4)	2368	33 (1,4)	1,00 [0,62; 1,62]; 0,999
Diabetische Ketoacidose (PT, UEs)	2368	3 (0,1)	2368	0 (0)	7,00 [0,36; 135,44]; 0,097 ^d
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	2368	57 (2,4)	2368	88 (3,7)	0,65 [0,47; 0,90]; 0,010
<p>a. logistische Regression mit log-Link, adjustiert nach Diabetes-mellitus-Typ-2-Status zu Studieneinschluss</p> <p>b. Es wurden nur nicht schwerwiegende UEs erhoben, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten.</p> <p>c. ohne Ereignisse, die zu dem primären kardiovaskulären Endpunkt, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder zu den sekundären und explorativen renalen Endpunkten adjudiziert wurden</p> <p>d. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [25])</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund der oben beschriebenen Einschränkungen in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3.2 und 2.4.2) für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität bildet die Mortalität unabhängig von der Todesursache ab und gewährleistet somit ein umfassenderes Bild als der Endpunkt kardiovaskulärer Tod. Daher wird der Endpunkt Gesamtmortalität für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III / IV zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ableitet.

Morbidität

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie ableitet.

Renale Morbidität

Für den kombinierten Endpunkt renale Morbidität, bestehend aus den Endpunkten anhaltende geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)-Abnahme um 50 %, Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) und renaler Tod, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Myokardinfarkt

Für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkt, bestehend aus nicht tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem Myokardinfarkt, sowie für die beiden Einzelkomponenten, zeigt

sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schlaganfall

Für den Endpunkt Schlaganfall, bestehend aus nicht tödlichem Schlaganfall und tödlichem Schlaganfall, sowie für die beiden Einzelkomponenten, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen des PGIS einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie ableitet. Für die VAS des EQ-5D einen nicht klinisch relevanten Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab der jeweils auf der Basis von Responderanalysen für eine Verbesserung um 5 Punkte, wie auch für die Verschlechterung um 5 Punkte für den KCCQ-OSS und den KCCQ-Symptomscore einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie ableitet. Für die übrigen 3 validen Domänen des KCCQ (körperliche Einschränkung, soziale Einschränkung und psychische Lebensqualität) legt der pU keine Responderanalysen vor.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie ableitet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Harnwegsinfektion, Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Diabetische Ketoacidose

Für die Endpunkte Harnwegsinfektion (PT, UEs), Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs), Diabetische Ketoacidose (PT, UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab. Dieser zieht die Endpunkte Harnwegsinfektion (PT, UEs) und Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs) nicht zur Ableitung eines höheren bzw. geringeren Schadens heran. Für den Endpunkt Diabetische Ketoacidose leitet der pU keinen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie ab.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das SUE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums hierbei auch Ereignisse

umfasst, die potenziell auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind (z. B. Dyspnoe).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie ableitet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II vs. III / IV)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
DAPA-HF						
Mortalität						
Gesamtmortalität						
Schweregrad						
NYHA II	1606	k. A. 125 (7,8)	1597	k. A. 192 (12,0)	0,64 [0,51; 0,80]	< 0,001
NYHA III / IV	767	k. A. 151 (19,7)	774	k. A. 137 (17,7)	1,12 [0,89; 1,42]	0,326
Gesamt					Interaktion:	< 0,001
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion durch das Merkmal Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klasse.

Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klasse II ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III / IV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist für Patientinnen und Patienten der NYHA-Klassen III / IV für diese Endpunkte der Kategorie Mortalität daher nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [24].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz

Ereignisse die tödlich oder eine stationäre Behandlung erfordern sind als schwer bzw. schwerwiegend anzusehen. Daher wird der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität		
Schweregrad der Herzinsuffizienz NYHA II	k. A. vs. k. A. HR: 0,64 [0,51; 0,80] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
NYHA III / IV	k. A. vs. k. A. HR: 1,12 [0,89; 1,42] p = 0,326	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	k. A. vs. k. A. HR: 0,70 [0,59; 0,83] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
renale Morbidität	k. A. vs. k. A. HR: 0,71 [0,44; 1,16] p = 0,168	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Myokardinfarkt	k. A. vs. k. A. HR: 1,11 [0,73; 1,69] p = 0,625	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaganfall	k. A. vs. k. A. HR: 0,90 [0,59; 1,37] p = 0,629	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (PGIC, PGIS, EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
KCCQ-OSS	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. optimierte Standardtherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	27,8 % vs. 30,7 % RR: 0,90 [0,83; 0,99] p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Abbruch wegen UEs	4,7 % vs. 4,9 % RR: 0,96 [0,74; 1,23] p = 0,733	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Harnwegsinfektion (PT, UEs)	1,9 % vs. 2,0 % RR: 0,94 [0,62; 1,41] p = 0,750	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC, UEs)	1,4 % vs. 1,4 % RR: 1,00 [0,62; 1,62] p = 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diabetische Ketoacidose (PT, UEs)	0,1 % vs. 0,0 % RR: 7,00 [0,36; 135,44] p = 0,097	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	2,4 % vs. 3,7 % RR: 0,65 [0,47; 0,90] p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Auf Grundlage der Studie DAPA-HF können keine quantifizierbaren Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen (siehe Abschnitt 2.4.2). c. Unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich zu Monat 24 unter Beobachtung waren und in die Analysen zu Monat 24 eingeschlossen wurden. EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; NYHA: New York Heart Association; OSS: Overall Summary Score; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ■ Gesamtmortalität ▫ NYHA II Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
Morbidität schwerwiegende / schwere Folgeerkrankungen ■ Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar ■ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
Für Endpunkte zum Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. UEs unabhängig vom Schweregrad wurden in der Studie DAPA-HF nicht systematisch erhoben.	
NYHA: New York Heart Association; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion ausschließlich positive Effekte von Dapagliflozin im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Positive Effekte in der Kategorie Mortalität zeigen sich nur bei Patientinnen und Patienten mit einem Schweregrad der NYHA-Klasse II. Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Hinzu kommen ebenfalls für die Gesamtpopulation positive Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Hier ergibt sich für die Gesamtrate der SUEs und für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs) jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren geringeren Schaden von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das SUE Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums hierbei auch Ereignisse umfasst, die potenziell auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind (z. B. Dyspnoe). Für Endpunkte zum Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie gegenüber der optimierten Standardtherapie.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dapagliflozin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Gesamtpopulation einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der Herzinsuffizienz stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet der Fachinformation. Demnach ist Dapagliflozin jetzt auch indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [21].

Der G-BA spezifiziert weiterhin im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass die Gabe von Dapagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie erfolgen soll. Es wird eine leitliniengerechte patientenindividuelle Behandlung der Herzinsuffizienz sowie der Grunderkrankungen bzw. Risikofaktoren wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen oder Diabetes mellitus sowie der Begleitsymptome, beispielsweise Ödeme, vorausgesetzt.

Der G-BA führt weiterhin aus, dass gemäß Leitlinienempfehlungen den Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten symptomatisch sind, ein Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden soll.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU stellt dar, dass Dapagliflozin unabhängig vom Bestehen eines Diabetes mellitus die Prognose der Betroffenen mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion verbessern kann, da die Mortalität sowie die Hospitalisierungsrate verringert werden.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU legt die Ergebnisse einer beim Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung beauftragten Routinedatenanalyse zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zugrunde. Eine Übersicht findet sich in der folgenden Tabelle 20, die einzelnen Selektionsschritte werden im Folgenden näher beschrieben.

Tabelle 20: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Bestimmung der Ausgangspopulation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ durchgängig Versicherte im Indexzeitraum (01.04.2017 bis 31.03.2018) ▪ durchgängig Versicherte in den 24 Monaten vor sowie 6 Monaten nach dem jeweiligen Indexdatum ▪ 18 Jahre oder älter zum Indexdatum 	3 404 941 3 174 973 2 722 188
2	Diagnose einer Herzinsuffizienz entsprechend den Aufgreifkriterien	153 556 bis 171 798
3	medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz: Verordnung eines ACE-Hemmers ODER Angiotensin-II-Rezeptorblockers ODER Betarezeptorenblockers	136 759 bis 152 094
4	Ausschluss einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 4 oder 5	128 107 bis 143 129
5	Hochrechnung auf die GKV-Bevölkerung des Jahres 2017	3 429 961 bis 3 789 017
6	symptomatische Patientinnen und Patienten (NYHA-Klasse II bis IV)	3 031 908 bis 3 342 647
7	Anteil der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (68 %)	2 061 697 bis 2 273 000
ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NYHA: New York Heart Association		

Schritt 1: Bestimmung der Ausgangspopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation hat der pU seiner Aussage nach eine retrospektive Beobachtungsstudie mit einem Kohortendesign beim Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung beauftragt. Der Studien-Indexzeitraum erstreckte sich vom 01.04.2017 bis 31.03.2018. Die Studienkohorten wurden jeweils quartalsweise innerhalb des Studien-Indexzeitraums aufgegriffen, wobei der 1. Tag des Quartals als Indexdatum des Quartals zählte. Wurden Patientinnen und Patienten in verschiedenen Quartalen aufgegriffen, so wurde das früheste Indexdatum als patientenindividuelles Indexdatum innerhalb der Analyse verwendet. Eingeschlossen wurden initial ca. 3,4 Millionen Versicherte. Weiterhin mussten diese Personen

- vor dem jeweiligen Index-Datum 2 Jahre durchgängig versichert sein und
- nach dem jeweiligen Indexdatum mindestens 6 Monate durchgängig versichert sein sowie
- 18 Jahre oder älter zum Indexdatum sein.

Es verbleiben 2 722 188 Personen.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz

Aufgegriffen wurden zur Berechnung der Obergrenze (Kohorte A) Patientinnen und Patienten, die in den 12 Monaten vor dem Indexdatum mindestens einen der nachfolgend genannten Diagnose-Codes für Herzinsuffizienz aus dem stationären Bereich oder 2 Diagnose-Codes aus dem ambulanten Bereich nach ICD-10-GM (Internationale statistische Klassifikation der

Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation) aufwiesen:

- 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.- (Kardiomyopathie)
- I43.- (Kardiomyopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten)
- I50.- (Herzinsuffizienz)
- I51.5 (Myokarddegeneration)
- I51.7 (Kardiomegalie)

Bei der Auswahl der eingeschlossenen Diagnose-Codes orientiert sich der pU u. a. an den Aufgreifkriterien des Bundesversicherungsamtes für das Ausgleichsjahr 2017 [26].

Zur Berechnung der Untergrenze (Kohorte B) wurden nur Patientinnen und Patienten aufgegriffen, die in den 12 Monaten vor dem Indexdatum mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder mindestens 2 ambulante gesicherte Diagnosen nach den ICD-GM-Codes I11.0, I13.0, I13.2 oder I50.- aufwiesen. Es ergeben sich 153 556 bis 171 798 Patientinnen und Patienten.

Schritt 3: medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz

Weiterhin wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen im Indexquartal oder dem Quartal davor eine medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz identifiziert werden konnte. Hierbei mussten die Betroffenen beider Kohorten mindestens 1 Verordnung der folgenden anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)-Codes¹ aufweisen:

- C09A oder C09B (ACE-Inhibitoren),
- C09C oder C09D (Angiotensin-II-Rezeptorblocker) oder
- C07 (Betablocker).

Es verbleiben hierdurch 136 759 bis 152 094 Personen.

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2017. [Anmerkung der Redaktion: Das BfArM und wesentliche Funktionseinheiten des DIMDI wurden am 26. Mai 2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.]

Schritt 4: Ausschluss einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 4 oder 5

Ausgeschlossen wurden weiterhin Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 4 (ICD-GM-Code N18.4) oder im Stadium 5 (ICD-GM-Code N18.5), da laut Fachinformation für Dapagliflozin nur begrenzte Informationen zu Betroffenen mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min oder einer Nierenerkrankung im Endstadium vorliegen.

Nach Anwendung dieser Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich 128 107 bis 143 129 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5: Hochrechnung auf die GKV-Population

Der pU rechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 altersgruppenbezogen auf Basis der KM6-Statistik [27] auf die GKV-Versichertengemeinschaft hoch. Hochgerechnet ergaben sich 3 429 961 bis 3 789 017 Patientinnen und Patienten.

Schritt 6: symptomatische Patientinnen und Patienten

Der pU grenzt die Patientengruppe aus Schritt 5 weiterhin auf symptomatische Patientinnen und Patienten ein. Die Abgrenzung der asymptomatischen von den symptomatischen Betroffenen nimmt er auf Grundlage der Klassifizierung der New York Heart Association (NYHA, [22,23]) vor: Eingeschlossen wurden nur Patientinnen und Patienten mit Symptomen gemäß der NYHA-Stadien II bis IV. Diese wurden über die ICD-10-GM-Codes I50.03, I50.04 und I50.05 sowie I50.12, I50.13 und I50.14 im Datensatz identifiziert. Asymptomatische Betroffene mit einem NYHA-Stadium I wurden über die ICD-10-GM-Codes I50.02 sowie I50.11 identifiziert.

Da nur bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten Angaben zum NYHA-Stadium im Datensatz codiert waren, teilt der pU die Patientinnen und Patienten mit unspezifischen Codes nachträglich einem NYHA-Stadium zu. Hierzu wurde zunächst je Alters- und Geschlechtsgruppe die Verteilung der NYHA-Stadien unter den Betroffenen mit dokumentiertem NYHA-Stadium ermittelt und diese Verteilung anschließend auf diejenigen übertragen, bei denen keine Angaben zum NYHA-Stadium vorlagen.

Es ergaben sich 3 031 908 bis 3 342 647 Patientinnen und Patienten mit einem NYHA-Stadium II bis IV.

Schritt 7: Anteil der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion

Da auf Grundlage der ICD-10-GM-Codierung keine Differenzierung nach der Ejektionsfraktion möglich ist, legt der pU Publikationen zugrunde, um den Anteil der Betroffenen mit reduzierter Ejektionsfraktion zu bestimmen. Er definiert dabei basierend auf den Angaben in der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz [22] sowie der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC, [23]) eine reduzierte Ejektionsfraktion über das Vorliegen einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) < 40 %.

Der pU stellt 7 Publikationen mit Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion dar [28-34]. Die Angaben liegen in diesen Publikationen zwischen 56 % [31] bis 68,7 % [29]. Der erstgenannte Anteilswert wurde einer Auswertung des Swedish Heart Failure Registers mit über 42 000 Betroffenen aus dem Zeitraum von 1997 bis 2012 entnommen [31], der letztgenannte Anteilswert einer Auswertung dreier europäischer Register aus Norwegen, Deutschland und dem Vereinigten Königreich. Insgesamt wurden hier 10 312 ambulante Patientinnen und Patienten im Zeitraum von 1995 bis 2015 erfasst [29], wobei 59,4 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus Norwegen stammten, 23,0 % aus Deutschland und 17,7 % aus dem Vereinigten Königreich.

In der vom pU ebenfalls dargestellten Auswertung des aktuellen Langzeitregisters für Herzinsuffizienz der ESC [28] erfolgt eine Erfassung und Analyse von ambulanten und stationären Patientinnen und Patienten aus spezialisierten Herzzentren. Von April 2011 bis Januar 2015 wurden 16 354 Betroffene im ESC-Register erfasst, davon 9428 ambulante und 6926 hospitalisierte Patientinnen und Patienten. Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie innerhalb des Registers, in der 9134 ambulante Herzinsuffizienz-Betroffene eingeschlossen und über den Zeitraum von einem Jahr beobachtet wurden, wurden insgesamt 59,8 % der Herzinsuffizienz-Betroffenen als Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion klassifiziert. Die Klassifikation für Westeuropa (Frankreich und Österreich) ergab mit 68,2 % einen höheren Anteil an Betroffenen mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Insgesamt geht der pU vor dem Hintergrund dieser Publikationen davon aus, dass bei rund 68 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 6 eine chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion vorliegt.

Es ergeben sich somit insgesamt 2 061 697 bis 2 273 000 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU beschreibt sein Vorgehen bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation transparent und nachvollziehbar. Anzumerken sind folgende Aspekte:

Zu Schritt 4 „Ausschluss einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 4 oder 5“

Der Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung im Stadium 4 (ICD-GM-Code N18.4) oder im Stadium 5 (ICD-GM-Code N18.5) ist nicht nachvollziehbar, da laut Fachinformation [21] bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz bei Patientinnen und Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Zu Schritt 6 „symptomatische Patientinnen und Patienten“

Wie der pU selbst darstellt, liegt der Zuteilung der Patientinnen und Patienten mit einer unspezifischen NHYA-Klasse zu einer spezifischen NHYA-Klasse die Annahme zugrunde,

dass sich die Patientinnen und Patienten mit unspezifischen Codes im Hinblick auf die NHYA-Klasse nicht systematisch von denen mit spezifischem Code unterscheiden. Diese Annahme ist mit Unsicherheit versehen.

Zu Schritt 7 „Anteil der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion“

Der pU stellt 7 Publikationen mit Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion [28-34] dar und geht schließlich auf Basis von 2 ausgewählten Publikationen [28,29] davon aus, dass bei rund 68 % der Patientinnen und Patienten eine reduzierte Ejektionsfraktion vorliegt. Allerdings beinhaltet nur eine der beiden ausgewählten Publikationen Angaben zu deutschen Patientinnen und Patienten [29] und diese stellen insgesamt mit 23 % nur einen verhältnismäßig kleinen Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dar. Die andere Publikation bezieht sich auf Daten aus Frankreich und Österreich. Da den vom pU dargestellten Publikationen aus anderen europäischen Ländern auch geringere Anteilswerte entnommen werden können (z. B. 56 % mit Bezug auf Schweden [31]), besteht Unsicherheit hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion in Deutschland.

In der Gesamtschau können die hier dargestellten Aspekte gegenläufige Effekte auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aufweisen. Vor dem Hintergrund der gewählten Aufgreifkriterien liegt die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz in den nächsten Jahren zunehmen werden. Als Gründe hierfür nennt er die demografische Entwicklung sowie verbesserte Überlebenschancen durch neue Behandlungsoptionen, die zu einer Reduktion der Mortalität beitragen könnten. Er prognostiziert die Entwicklung der Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion in den NYHA-Stadien II bis IV bis zum Jahr 2025 und geht dabei von einer mittleren jährlichen Steigerungsrate 0,775 % aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 22 in Verbindung mit Tabelle 23.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Dapagliflozin eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen,

wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome vorgegeben.

Der pU stellt die Kosten für folgende Wirkstoffe dar:

- ACE-Hemmer: Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril und Ramipril
- Angiotensinrezeptorblocker: Candesartan, Losartan, Valsartan
- Betablocker: Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat, Nebivolol
- Mineralokortikoidrezeptorantagonisten: Eplerenon, Spironolacton
- Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor: Sacubitril/Valsartan
- If-Kanalblocker: Ivabradin
- Diuretika: Furosemid, Piretanid, Torasemid, Chlortalidon, Hydrochlorothiazid, Triamteren/Hydrochlorothiazid, Eplerenon, Spironolacton
- Digitalisglykoside: Digitoxin, Digoxin

Angaben zu den Wirkstoffen zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome macht der pU nicht.

Auf eine detaillierte Bewertung der einzelnen Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der Wirkstoffe zur Behandlung der Grunderkrankungen wird aufgrund der Vielschichtigkeit des Anwendungsgebietes und der Vielzahl an möglichen Arzneimitteln verzichtet. Es wird davon ausgegangen, dass die entstehenden Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht bei Dapagliflozin – in Übereinstimmung mit der Fachinformation [21] – von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [21].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt als Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe den 01.10.2020 an. Die Angaben des pU zu den Kosten von Dapagliflozin stimmen jedoch für diesen Stand der Lauer-Taxe nicht vollständig mit den Angaben in der Lauer-Taxe überein: Der pU berücksichtigt einen Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V, dieser fällt allerdings zu diesem Stand der Lauer-Taxe nicht an.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Dapagliflozin keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar, da keine regelhaften Unterschiede zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Dapagliflozin unter Berücksichtigung des seit dem 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 gesenkten Mehrwertsteuersatzes von 16 % mit 542,66 €. Dies stellt eine Unterschätzung dar, da ein Herstellerrabatt berücksichtigt wurde, welcher aber zum angegebenen Stand der Lauer-Taxe entfällt (siehe Abschnitt 3.2.3).

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht u. a. aufgrund des Einflusses von nationalen und regionalen Steuerungsinstrumenten (z. B. frühe Nutzenbewertung, Disease-Management-Programme) sowie aufgrund der erwarteten Patientenpräferenzen zunächst von einer geringeren Marktdurchdringung aus, erwartet dann aber einen zügigen Anstieg der Marktdurchdringung.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dapagliflozin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Dapagliflozin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen, wie z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie der Begleitsymptome	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Dapagliflozin	Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.	2 061 697 bis 2 273 000 ^a	Vor dem Hintergrund der gewählten Aufgreifkriterien liegt die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Dapagliflozin	Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	542,66 ^b	0	0	542,66 ^b	Die Angabe des pU stellt eine Unterschätzung dar, da ein Herstellerrabatt berücksichtigt wurde, welcher zum angegebenen Stand der Lauer-Taxe entfällt.
optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen ^c sowie der Begleitsymptome	Ejektionsfraktion	42,38–3115,13 ^{b, d}	0	0	42,38–3115,13 ^{b, d}	Die entstehenden Jahrestherapiekosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
optimierte Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz und der zugrunde liegenden Erkrankungen ^c sowie der Begleitsymptome	Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	42,38–3115,13 ^{b, d}	0	0	42,38–3115,13 ^{b, d}	Die entstehenden Jahrestherapiekosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angaben des pU b. Die Angaben beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %. c. z. B. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie d. Dies beinhaltet die Kosten folgender Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe: ACE-Hemmer (Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Ramipril), Angiotensinrezeptorblocker (Candesartan, Losartan, Valsartan), Betablocker (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprololsuccinat, Nebivolol), Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (Eplerenon, Spironolacton), Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (Sacubitril/Valsartan), If-Kanalblocker (Ivabradin), Diuretika (Furosemid, Piretanid, Torasemid, Chlortalidon, Hydrochlorothiazid, Triamteren/Hydrochlorothiazid, Eplerenon, Spironolacton), Digitalisglykoside (Digitoxin, Digoxin).</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

Dapagliflozin ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile.

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

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. AstraZeneca. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58) [online]. 2019 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01730534>.
4. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019; 139(22): 2528-2536.
5. AstraZeneca. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction [online]. [Zugriff: 14.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003897-41.
6. AstraZeneca. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction [online]. 2019 [Zugriff: 14.12.2020]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-173524>.
7. AstraZeneca. A clinical trial to determine if the test drug (Dapagliflozin) is better than placebo (Dummy drug) when used along with the standard therapy in patients with chronic heart failure in reducing incidence of worsening of this condition [online]. 2020 [Zugriff: 14.12.2020]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19044>.
8. AstraZeneca. Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure (DAPA-HF) [online]. 2020 [Zugriff: 14.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124>.
9. Dewan P, Solomon SD, Jhund PS et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(7): 1247-1258. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1867>.
10. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J* 2020; 41(25): 2379-2392. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa183>.

11. Docherty KF, Jhund PS, Anand I et al. Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of DAPA-HF. *Circulation* 2020; 04: 04.
<https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047480>.
12. Jackson AM, Dewan P, Anand IS et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation* 2020; 142(11): 1040-1054. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047077>.
13. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation* 2020; 141(2): 90-99.
<https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138>.
14. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation* 2020; 141(2): 100-111.
<https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133>.
15. Petrie MC, Verma S, Docherty KF et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA* 2020; 323(14): 1353-1368. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1906>.
16. Serenelli M, Bohm M, Inzucchi SE et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J* 2020; 41(36): 3402-3418.
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa496>.
17. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail* 2020; 8(10): 811-818. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2020.04.008>.
18. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail* 2019; 21(5): 665-675. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1432>.
19. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(11): 1402-1411. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1548>.
20. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995-2008.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
21. AstraZeneca. Fachinformation Forxiga 10 mg (Dapagliflozin), Stand November 2020. 2020.

22. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. 2019.
23. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(8): 891-975. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.592>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 29.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
25. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
26. Bundesversicherungsamt. Festlegung der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2017, Anlage 01b_Festlegungen [online]. 2016. URL: https://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2020/20190523_Krankheitsauswahl_AJ2020.zip.
27. Bundesministerium für Gesundheit. 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) [online]. 2018. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2018.xlsx.
28. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM et al. 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* 2017; 19(12): 1574-1585. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.813>.
29. Fröhlich H, Rosenfeld N, Tager T et al. Epidemiology and long-term outcome in outpatients with chronic heart failure in Northwestern Europe. *Heart* 2019; 105(16): 1252-1259. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314256>.
30. Farre N, Lupon J, Roig E et al. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ Open* 2017; 7(12): e018719. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018719>.
31. Koh AS, Tay WT, Teng THK et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(12): 1624-1634. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.945>.

32. Johansson I, Dahlstrom U, Edner M et al. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res* 2018; 15(6): 494-503. <https://dx.doi.org/10.1177/1479164118794619>.
33. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* 2017; 3(1): 7-11. <https://dx.doi.org/10.15420/cfr.2016:25:2>.
34. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 2013; 34(19): 1424-1431. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh066>.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

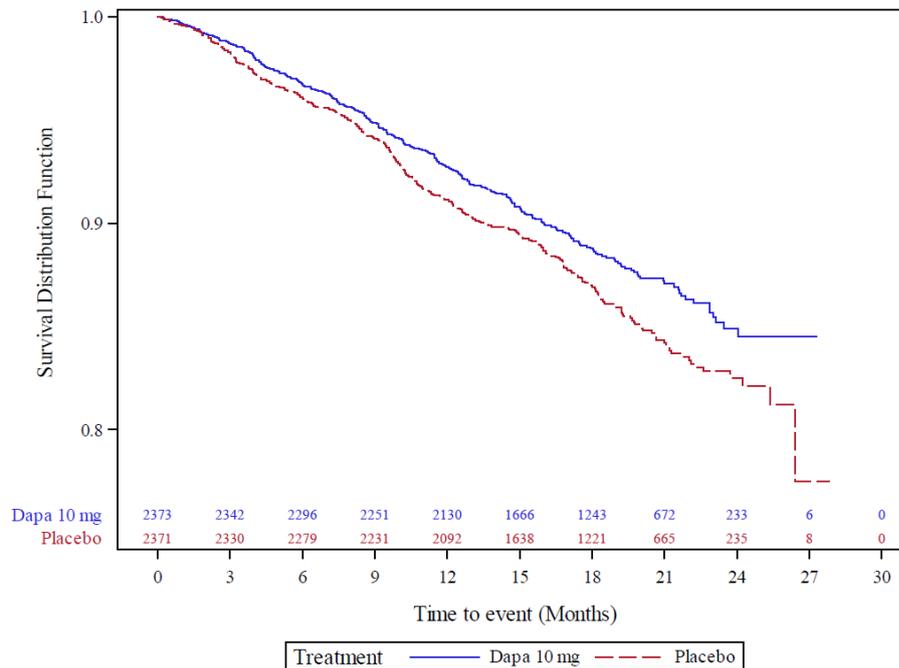


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

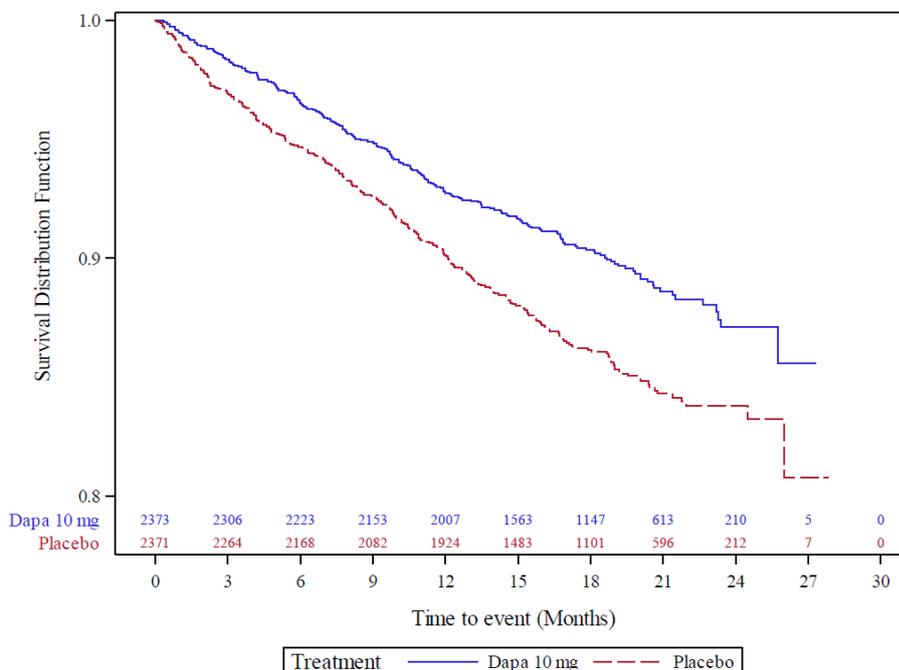


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

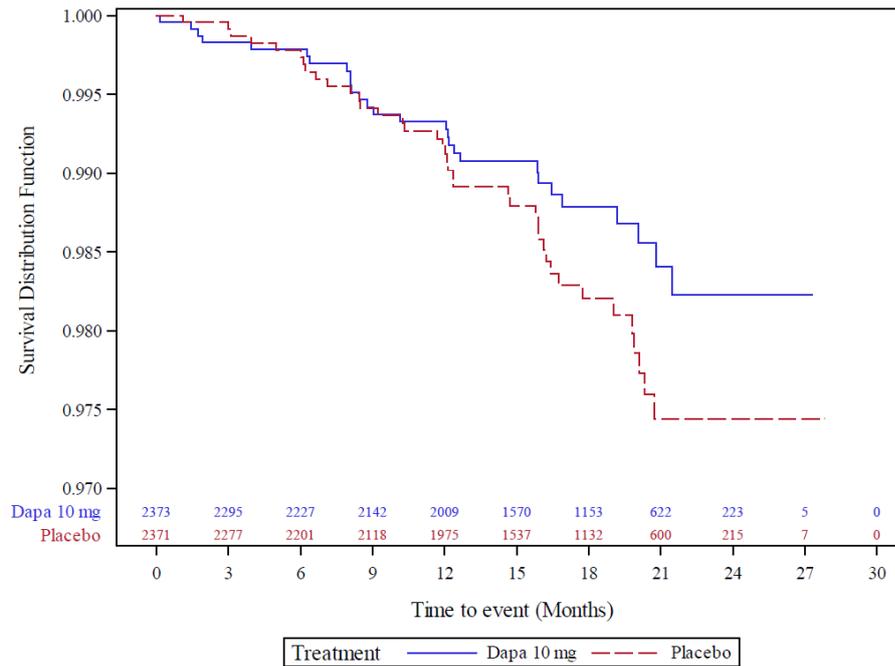


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den kombinierten Endpunkt renale Morbidität – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

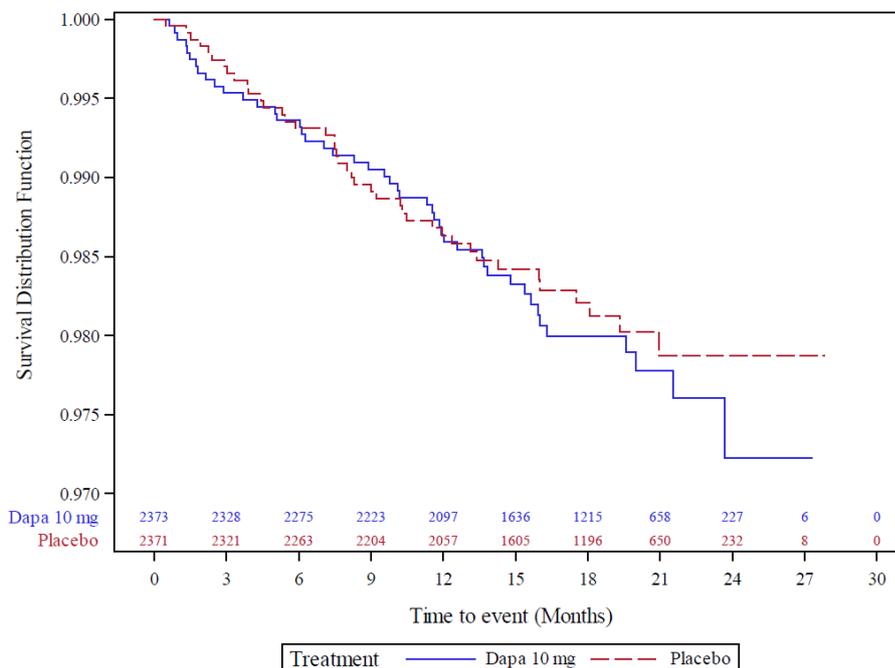


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

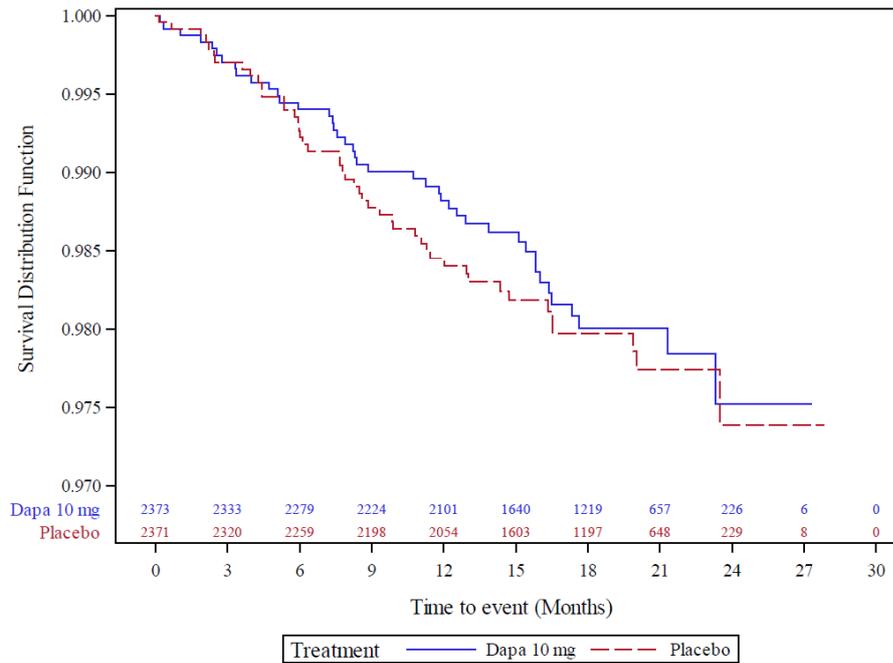


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaganfall – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

UEs (unabhängig vom Schweregrad) wurden nicht erhoben. Es wurden nur nicht schwerwiegende UEs erhoben, welche zum Therapieabbruch oder einer Dosisanpassung führten oder zu einer vom pU prädefinierten Auswahl von UEs gehörten.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 2368	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2368
DAPA-HF		
Gesamtrate SUEs^c	659 (27,8)	728 (30,7)
Herzerkrankungen	520 (22,0)	634 (26,8)
Herzinsuffizienz	262 (11,1)	351 (14,8)
Stauungsinsuffizienz	65 (2,7)	70 (3,0)
Herzinsuffizienz akut	42 (1,8)	59 (2,5)
Tachykardie ventrikulär	34 (1,4)	54 (2,3)
Akuter Myokardinfarkt	37 (1,6)	38 (1,6)
Vorhofflimmern	26 (1,1)	39 (1,6)
Herzinsuffizienz chronisch	27 (1,1)	33 (1,4)
Angina pectoris instabil	21 (0,9)	30 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	185 (7,8)	199 (8,4)
Pneumonie	76 (3,2)	82 (3,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	102 (4,3)	115 (4,9)
Tod	48 (2,0)	48 (2,0)
Plötzlicher Herztod	18 (0,8)	27 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	81 (3,4)	87 (3,7)
Ischämischer Schlaganfall	24 (1,0)	26 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	57 (2,4)	88 (3,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	54 (2,3)	82 (3,5)
Akute Nierenschädigung	23 (1,0)	46 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65 (2,7)	65 (2,7)
Gefäßerkrankungen	47 (2,0)	60 (2,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	55 (2,3)	52 (2,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	52 (2,2)	44 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	44 (1,9)	43 (1,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	28 (1,2)	32 (1,4)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind ODER Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind ODER Ereignisse, die bei $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 A übernommen		
c. ohne Ereignisse der kardiovaskulären Morbidität, Myokardinfarkt, Schlaganfall und renalen Endpunkten		

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 2368	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2368
SOC ^b PT ^b		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 2368	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2368
DAPA-HF		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	111 (4,7)	116 (4,9)
Herzerkrankungen	24 (1,0)	34 (1,4)
Herzinsuffizienz	17 (0,7)	15 (0,6)
Stauungsinsuffizienz	1 (0)	6 (0,3)
Tachykardie ventrikulär	1 (0)	3 (0,1)
Herzinsuffizienz akut	0	3 (0,1)
Herzinsuffizienz chronisch	1 (0)	2 (0,1)
Akuter Myokardinfarkt	2 (0)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (0,8)	15 (0,6)
Harnwegsinfektion	4 (0,2)	2 (0,1)
Zystitis	1 (0)	3 (0,1)
Urosepsis	0	3 (0,1)
Pneumonie	1 (0)	1 (0)
Septischer Schock	2 (0,1)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (0,6)	13 (0,5)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	2 (0,1)	5 (0,2)
Akute Nierenschädigung	3 (0,1)	3 (0,1)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0)	2 (0,1)
Haematurie	3 (0,1)	0
Nierenversagen	2 (0,1)	1 (0)

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dapagliflozin + optimierte Standardtherapie N = 2368	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 2368
Erkrankungen des Nervensystems	6 (0,3)	15 (0,6)
Schwindelgefühl	4 (0,2)	4 (0,2)
Ischaemischer Schlaganfall	0	3 (0,1)
Hirnfarkt	0	2 (0,1)
Synkope	0	2 (0,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (0,4)	6 (0,3)
Uebelkeit	3 (0,1)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (0,3)	7 (0,3)
Ermuedung	1 (0)	3 (0,1)
Unwohlsein	2 (0,1)	1 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	8 (0,3)	5 (0,2)
Hypovolaemie	3 (0,1)	1 (0)
Appetit vermindert	2 (0,1)	0
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (0,2)	6 (0,3)
Neubildung der Lunge boesartig	2 (0,1)	1 (0)
Pankreaskarzinom	0	2 (0,1)
Gefaesserkrankungen	6 (0,3)	4 (0,2)
Hypotonie	4 (0,2)	4 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (0,2)	2 (0,1)
Pruritus	3 (0,1)	1 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (0,1)	2 (0,1)
Untersuchungen	2 (0,1)	3 (0,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (0,1)	2 (0,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0)	3 (0,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,1)	1 (0)

a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Osterziel, Karl Josef	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?