

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Wirkstoffe Dapagliflozin/Metformin + Dapagliflozin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. November 2019  
von 12:30 Uhr bis 13:40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner  
Herr Lützelberger  
Frau Rohwedder  
Herr Schulze

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Mehlburger  
Frau Minarzyk

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Görgens  
Frau Schloot

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Pilz  
Herr Dr. Simang

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Brozek  
Herr Schwedler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Bornholdt  
Frau Bubanj

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Teva GmbH:**

Frau Dr. Glinzer  
Frau Ladicke

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz  
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK):**

Herr Prof. Dr. Frantz

Angemeldeter Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN):**

Herr Prof. Dr. Menne

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Schönen guten Tag, meine Damen und Herren! Ich darf Sie zur mündlichen Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V zum Wirkstoff Dapagliflozin herzlich willkommen heißen. Es geht hierbei um eine Anhörung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Dazu ist bei uns eine ganze Reihe schriftlicher Stellungnahme eingegangen, zunächst von Astra-Zeneca, dem Hersteller, weiter von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Diabetes Gesellschaft und folgender Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Bundesverband der niedergelassenen Diabetologen, Forschergruppe Diabetes am Helmholtz-Institut München, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin. Ferner haben Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, MSD Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, Teva und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Wie Sie wissen, erstellen wir hier ein Wortprotokoll. Deshalb bin ich verpflichtet, hier einzeln die Anwesenheit festzustellen. Ich darf Sie ganz herzlich bitten, wenn Sie sich hier gleich zu Wort melden, dass Sie jeweils bitte immer Ihren Namen und Ihr Herkommen sagen, damit wir im Wortprotokoll das jeweils genau nachvollziehen können.

Zur Anwesenheitsliste: Vom pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Dr. Büchner, Herr Lützelberger, Frau Rohwedder und Herr Schulze anwesend, weiter Herr Professor Gallwitz und Herr Professor Müller-Wieland von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Herr Professor Frantz von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie sowie Herr Professor Menne von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. Von Boehringer sind Herr Dr. Mehlburger und Frau Minarzyk anwesend, von Lilly Herr Görgens und Frau Schloot, von MSD Sharp & Dohme Frau Pilz und Herr Dr. Simang, von Novo Nordisk Frau Brozek und Herr Schwedler, von Sanofi-Aventis Herr Dr. Bornholdt und Frau Bubanj, ferner von Teva Frau Dr. Glinzer und Frau Ladicke sowie vom vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner, die bereits in der vorherigen Anhörung dabei waren.

Meine Damen und Herren, wir beginnen wie immer mit dem Eingangsstatement des pharmazeutischen Unternehmers. An ihn habe ich aber auch gleich eine Frage: Warum berücksichtigen Sie in Ihrem Dossier ausschließlich Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und weichen dabei natürlich von Ihrem Antrag und den G-BA-Beschlüssen ab, die eine erneute Nutzenbewertung des gesamten zugelassenen Anwendungsgebietes einschließlich der bereits bewerteten Patienten vorsehen? Dies müssten wir von Ihnen begründet bekommen.

Aber ich würde Ihnen zuerst einmal die Gelegenheit zum Eingangsstatement geben. Wer macht das von Ihnen? – Frau Dr. Büchner, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Vielen Dank, Herr Zahn, für die einleitenden Worte. Sehr geehrtes Gremium, bevor ich ein paar Dinge sage, möchte ich kurz das Team vorstellen. Wir sind heute hier mit Frau Rohwedder aus der Medizin sowie Herrn Lützelberger und Herrn Schulze, die alle drei die Dossiererstellung maßgeblich begleitet haben.

Wie bereits von Ihnen dargelegt, ist Anlass für die heutige Diskussion unser Antrag auf erneute Bewertung zu Dapagliflozin und der Fixkombination Dapagliflozin/Metformin zur Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes auf Basis der Ergebnisse der DECLARE-Studie. Ich werde in meinen Eingangsworten auch etwas zu der von Ihnen adressierten Fragestellung sagen. Ich werde direkt damit beginnen, erstens kurz auf die Bewertungshistorie und den formalen Rahmen dieser Bewertung zu sprechen zu

kommen. Zweitens werde ich die Bewertungsrelevanz der Studie noch einmal aufzeigen. Drittens komme ich auf die leitliniengerechte Hintergrundtherapie in der DECLARE-Studie zu sprechen, und viertens möchte ich noch einmal kurz die Ergebnisse der Studie aufzeigen und diese in den Kontext ihrer Versorgungsrelevanz stellen.

Starten wir direkt mit der Bewertungshistorie: Dapagliflozin war in Deutschland der erste SGLT-2-Inhibitor auf dem Markt und ist mittlerweile seit nunmehr sieben Jahren im deutschen Markt verfügbar. Aktuell sind rund 300 000 Patienten auf Dapa, davon ungefähr zwei Drittel auf der freien Kombination und ungefähr ein Drittel auf der Fixkombination Dapa/Met. Wenn ich im Folgenden von Dapa spreche, meine ich immer sowohl die freie als auch die fixe Kombination.

Die gesamte bis dato vorliegende Evidenz zum Anwendungsgebiet von Dapa wurde bereits in vorausgegangenen Nutzenbewertungen vollumfänglich dargelegt und vom G-BA auch bewertet. Auf Basis diverser Zulassungsstudien – das waren die Studien 04, 05, 06, 18 und 19 – wurde mit dem Beschluss vom 6. Juni 2013 vom G-BA kein Zusatznutzen festgestellt. 2018 folgte eine erneute Nutzenbewertung, basierend auf der DapaZu-Studie – einige von Ihnen erinnern das vielleicht –, einer Studie, die maßgeblich für diese G-BA-Bewertung durchgeführt wurde. Hier ließ sich aus Sicht des G-BA ebenfalls kein Zusatznutzen ableiten. Vielmehr wurde damals von G-BA und IQWiG bei der Bewertung sämtlicher Evidenz festgestellt, dass die vorgelegten Studien für eine Nutzenbewertung gänzlich ungeeignet seien. Die daraus folgenden Beschlüsse berücksichtigen dementsprechend die jeweils vorgelegten Studien bzw. deren Ergebnisse in keinerlei Form.

Die hier und heute zu diskutierende Nutzenbewertung bezieht sich nunmehr auf die jetzt neu vorliegende Studie, DECLARE-TIMI 58; ich werde im Folgenden einfach DECLARE-Studie sagen. Basierend auf dieser Studie, leiten wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ab. Für die Subgruppe ohne erhöhtes kardiovaskuläres Risiko liegt keine neue und, folgt man der bisherigen Bewertung von IQWiG und G-BA aus den vorangegangenen Dapa-AMNOG-Verfahren, ja auch gar keine alte Evidenz vor, die bewertungsrelevant wäre. Ich möchte noch einmal unterstreichen, dass alle bisher vorgelegte Evidenz aus formal-methodischen und/oder inhaltlichen Gründen von diesem Gremium als nicht bewertungsrelevant eingestuft wurde, wobei wir einige Studien, wie zum Beispiel die 04er-Studie, sogar zweimal eingereicht haben und sie zweimal abgelehnt wurde. Eine entsprechend durchgeführte Literaturrecherche bestätigt dies ebenfalls. Für diese Gruppe der Patienten ohne erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beanspruchen wir auch keinen Zusatznutzen; das haben wir auch im Dossier in Modul 4 unter 4.2.1 entsprechend ausgeführt.

Kommen wir nun zur Bewertungsrelevanz der Studie selbst. Warum ist die DECLARE-TIMI-58-Studie bewertungsrelevant? Der erste Patient wurde bereits im April 2013 in die DECLARE-Studie eingeschlossen, die letzte Patientensite fand im September 2018 statt. Im November 2018 lagen dann die abschließenden Ergebnisse in Form des CSR vor, sodass wir im Juni dieses Jahres die Daten im Rahmen dieser Nutzenbewertung einreichen konnten. Die DECLARE-Studie zu Dapa liefert bedeutsame, vollkommen neue wissenschaftliche Erkenntnisse für die Behandlung von Patienten mit Typ 2, die wegen vorliegender kardiovaskulärer Vorerkrankungen oder aber auch weiterer CV-Risikofaktoren neben dem Diabetes ein erhöhtes CV-Risiko haben. Diese neuen Erkenntnisse der DECLARE-Studie erweitern das Verständnis dafür, wie über die Blutzuckerkontrolle hinaus schwere, oft übersehene Herz-Kreislauf-Komplikationen wie die Herzinsuffizienz verhindert werden können.

In der Studie selbst wurde Dapa 10 mg mit Placebo verglichen, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen antidiabetischen und kardiovaskulären Hintergrundtherapie. Untersucht werden sollten die Effekte einmal hinsichtlich der kardialen, aber auch der renalen Ereignisse sowie die Langzeitsicherheit. In der Studie wurden insgesamt über 17 000 Patienten eingeschlossen, die im Median über 4,2 Jahre

verfolgt wurden. Die Studie selbst wurde in 33 Ländern mit insgesamt 882 Studienzentren durchgeführt, wobei insgesamt rund 44 Prozent der Patienten in Europa eingeschlossen worden sind. Damit ist die DECLRE-Studie bis dato die größte SGLT-2-Outcome-Studie, die jemals durchgeführt wurde.

Im Wesentlichen – das ist wichtig zu unterstreichen – umfasst die Studie zwei relevante Patientengruppen. Das sind zum einen Patienten, die älter als 40 Jahre sind und eine manifeste CV-Vorerkrankung haben. Das heißt, dass entweder eine ischämische Herzkrankheit, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit oder eine zerebrovaskuläre Erkrankung vorliegen musste. Das waren rund 7 000 Patienten. Folgendes zur Einordnung: Das entspricht ungefähr der gesamten Größenordnung der EMPA-REG-Outcome-Studie. Zudem und darüber hinaus wurden in DECLARE allerdings Typ-2-Diabetiker mit multiplen Risikofaktoren eingeschlossen, die neben einem höheren Alter – das waren Männer über 55 respektive Frauen über 60 Jahre – noch mindestens einen weiteren Risikofaktor aufwiesen. Das waren zum einen Bluthochdruck oder Fettstoffwechselstörung und/oder Rauchen, wobei Rauchen mit mehr als fünf Zigaretten pro Tag definiert wurde. Dies waren noch weitere rund 10 000 Patienten. Für diese spezielle Population gab es bis dato keine sonstige Evidenz aus einer SGLT-2-Outcome-Studie.

Bemerkenswert an der Studie ist auch der Erkenntnisgewinn hinsichtlich der Nierenfunktion, weil auch hier im Unterschied zu anderen Outcome-Studien bei Diabetes Patienten mit einer normalen oder nur leicht eingeschränkten Nierenfunktion eingeschlossen worden sind. Das bedeutet einen eGFR > 60. Im Mittel lag die Nierenfunktion sogar bei 85; das entspricht fast dem Normbereich, der bei eGFR > 90 liegt. In dem DECLARE-Patientenkollektiv liegt also zu Studieneinschluss ein vergleichsweise geringes renal bedingtes CV-Risiko vor, eben auch geringer als beispielsweise in der EMPA-REG- oder der LEADER-Studie, in die Patienten mit einer bereits stark eingeschränkten Nierenfunktion eingeschlossen worden sind, das heißt mit einem eGFR zwischen > 15 und > 30. Die Ergebnisse bei Herz- und Niereninsuffizienz, auf die ich nachher noch einmal kurz zu sprechen kommen werde, sind insbesondere unter diesem Aspekt noch bemerkenswerter.

Damit zeigen wir in der DECLARE-Studie, dass nicht nur Evidenz für das auch schon in anderen Studien untersuchte Kollektiv vorliegt, sondern auch weit darüber hinaus. Im Ergebnis zeigt die DECLARE-Studie statistisch signifikante und klinisch hochrelevante Behandlungsvorteile, die ich nachher noch kurz erwähnen werde. Wichtig ist ebenso, noch einmal zu unterstreichen, dass wir keinerlei Subgruppeninteraktion zwischen den Patienten mit etablierter CV-Vorerkrankung und der Gruppe mit erhöhtem CV-Risiko sehen. So sehen wir eben auch den Zusatznutzen für die gesamte DECLARE-Population.

Kommen wir nun zu der leitliniengerechten Hintergrundtherapie, die ja auch vom IQWiG angesprochen wurde. Die Umsetzung der Hintergrundtherapie erfolgte in der DECLARE-Studie entsprechend den Empfehlungen der geltenden Leitlinien und lokaler medizinischer Standards und konnte nach Ermessen des Prüfarztes jederzeit angepasst werden; dies ist sicherlich besonders wichtig. Gemäß Studienprotokoll sollten die Patienten bezüglich ihres Diabetes nach den Empfehlungen der ADA oder der EASD therapiert werden. Diese Leitlinien sehen vor, dass patientenindividuelle Zielwerte unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Vorerkrankungen und generellem Risiko für CV-Ereignisse zwischen Arzt und Patient festgelegt werden. Die Leitlinien empfehlen zudem für multimorbide Patienten mit einer längeren Krankheitsgeschichte einen etwas höheren HbA1c-Zielwert.

Die Daten, die wir im Rahmen des Dossiers, aber auch der Stellungnahme hierzu eingereicht haben, zeigen entsprechend, dass ein großer Anteil der DECLARE-Patienten mit ihrem HbA1c-Wert innerhalb der allgemein empfohlenen Orientierungskorridore lag. Bei 62 Prozent der Patienten im Dapa-Arm und 56 Prozent der Patienten im Placebo-plus-Standard-of-Care-Arm wurde nach vier Jahren ein HbA1c von < 8 erreicht. Der Anteil der Patienten mit HbA1c-Werten zwischen 8 und 9 lag bei jeweils 22 Prozent.

Außerdem sieht man, dass tatsächlich bei einem Großteil der Patienten während der Studie eine Anpassung der antidiabetischen Hintergrundtherapie einschließlich der Initiierung neuer Medikamente vorgenommen wurde. Hier ist vielleicht noch mal wichtig, zu erwähnen, dass die Patienten dann als eine Anpassung der antidiabetischen Hintergrundtherapie erhalten habend gezählt wurden, wenn die Therapie, die Dosierung um mindestens 50 Prozent verändert wurde. Das gerade Gesagte gilt ebenso für den Blutdruck und die kardiovaskuläre Hintergrundtherapie: 70 Prozent der Patienten im Dapa-Arm bzw. 64 Prozent der Patienten in der Placebogruppe waren nach vier Jahren im gemäß Leitlinien idealerweise angestrebten Zielbereich für den systolischen Blutdruck von unter 140 mm/Hg. Dies ist im Übrigen auch mit anderen bereits vom G-BA bewerteten Outcome-Studien im Anwendungsgebiet Typ-2-Diabetes vergleichbar.

Zum Abschluss möchte ich noch einmal kurz auf die Ergebnisse zu sprechen kommen und diese in den Versorgungskontext stellen. Die Studie zeigt eine Verringerung des Risikos von herzinsuffizienzbedingten Komplikationen um 27 Prozent für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowie um 20 Prozent für das Auftreten von schweren Herzinsuffizienzen. Die Verringerung des Risikos für das Fortschreiten von Nierenerkrankungen bis hin zur Niereninsuffizienz, gemessen anhand verschiedener Endpunkte wie beispielsweise der Zeit bis zur Verdoppelung des Serumkreatinins, begleitet durch eine eGFR < 45 – hier haben wir ein Hazard Ratio von 0,58 –, oder auch anhand der Zeit bis zum Eintritt der Niereninsuffizienz im Endstadium mit einem Hazard Ratio von 0,31.

Unter Dapa zeigt sich im Rahmen der Sicherheitsanalysen zudem die signifikante Reduktion sowohl des Risikos für schwere unerwünschte Ereignisse, SUE insgesamt, auch unter Ausschluss der Folgekomplikationen, die bereits auf der Nutzenseite betrachtet wurden, wie das IQWiG vorgeschlagen hatte, dies zu analysieren, als auch bei Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von SUE. Zudem zeigen sich Vorteile bei der Vermeidung von schweren Hypoglykämien, bei der Verringerung des Risikos einer Krankenhauseinweisung aus jeglichem Grund sowie bei der Vermeidung des Auftretens von akuten Nierenschäden. Zusätzlich zeigen sich unter Dapa auch signifikant weniger Blasenkarzinome und hämorrhagische Schlaganfälle, allerdings mit geringen Fallzahlen. Dem stehen in der Studie nachteilige Effekte bei den Abbrüchen der Studienmedikation wegen Genitalinfektionen gegenüber, die jedoch alle nicht schwerwiegend sind, und DKA, die allerdings analog zu den Blasenkarzinomen und Schlaganfallereignissen mit sehr geringen Fallzahlen einhergehen.

Bei der gesamten Aufbereitung der Ergebnisse haben wir uns im Übrigen bemüht, bereits in anderen Verfahren vom G-BA geforderte Daten im Rahmen des Dossiers zusätzlich zu den präspezifizierten Analysen auszuwerten und entsprechend einzureichen. Dazu zählen, um hier vielleicht nur einige zu nennen, die Daten zu den Endpunkten Schwere Herzinsuffizienz und Voranschreiten der Niereninsuffizienz, wobei es bei der Operationalisierung um die Verdoppelung des Serumkreatinins, begleitet durch eine eGFR < 45, geht, um die Gesamtrate der SUE unter Ausschluss der Folgekomplikationen und weitere. Wir haben alle Analysen zudem auch für die Fixkombination separat eingereicht.

Wenn wir einmal die gezeigten Ergebnisse aus der DECLARE-Studie in den Kontext stellen wollen, dann möchte ich dies zum einen für die Herzinsuffizienz und zum anderen für die Niereninsuffizienz tun. Die Herzinsuffizienz ist eine der am frühesten auftretenden kardiovaskulären Komplikationen und steht damit tatsächlich noch vor dem Myokardinfarkt. Das heißt, die positiven Ergebnisse der DECLARE-Studie sind klinisch relevant für Patienten mit Diabetes Typ 2, die generell ein zwei- bis fünffaches Risiko für Herzinsuffizienz haben. Wir dürfen nicht vergessen: 50 Prozent der Patienten mit Herzinsuffizienz versterben innerhalb von fünf Jahren, nachdem sie wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden. Das heißt, es gilt die Herzinsuffizienz frühzeitig zu verhindern. Es geht hier nicht um den Vorteil der Vermeidung eines einmaligen Krankenhausaufenthalts, weil die Prognose für den Patienten mit jeder Hospitalisierung schlechter wird.

Bei der Niereninsuffizienz sind im Wesentlichen zwei Punkte relevant. Erstens: Je schlechter die Nierenfunktion, desto höher ist auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Zweitens stellt die Niereninsuffizienz selbst natürlich auch ein relevantes Risiko bei diesen Patienten dar. Die meisten dialysepflichtigen Patienten in Deutschland sind Diabetiker. Auch das zeigt noch einmal sehr deutlich den Wert dieses Endpunktes.

Abschließend fasse ich einmal zusammen: Die DECLARE-Studie ist wie bereits andere bewertete Typ-2-Outcome-Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die DECLARE-Studie schafft relevante neue Evidenz für Patienten mit erhöhtem CV-Risiko, die bislang nicht in den vom G-BA bewerteten Outcome-Studien zu SGLT-2-Hemmern untersucht worden sind. Es zeigt sich eine deutliche Verringerung herzinsuffizienzbedingter und renaler Folgekomplikationen sowie der zuvor beschriebenen Sicherheitsendpunkte. Die beschriebenen Effekte stellen eine bisher nicht erreichte deutliche, wenn nicht sogar große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar, was gleichermaßen für beide Gruppen gilt – das möchte ich noch mal unterstreichen –, also für die Patienten mit etablierter CV-Vorerkrankung und für die Patienten mit erhöhtem Risikoprofil, sodass wir in der Gesamtschau einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Population ableiten. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Dr. Büchner, für dieses Eingangsstatement. – Ich habe gleich einmal eine Frage. Die im Studienprotokoll festgelegten Zielwertvorgaben sind nicht erreicht worden. Vor diesem Hintergrund habe ich wegen der nicht erreichten Zielwertvorgaben die Frage an die Kliniker, ob die sogenannte Standard-of-Care-Therapie in der Studie DECLARE leitlinienkonform und patientenindividuell adäquat umgesetzt worden ist und ob es Anhaltspunkte dafür gibt, dass beispielsweise die in der Vergleichsgruppe notwendigen Eskalationsmöglichkeiten eventuell nicht durchgeführt wurden. – Wer will das beantworten? – Herr Professor Müller-Wieland, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Gern gehe ich auf diese Frage ein, auch in der Gesamtschau der Dinge. Die Frage, ob bei dem Studienprotokoll in der Placebo- und damit in der Vergleichsgruppe adäquat klinisch eskaliert worden sei, ist eine Fragestellung, die wir hier wiederkehrend besprechen. Deswegen möchte ich noch einmal einen Schritt zurücktreten und zum Ersten herausstellen: Das grundsätzliche Design der DECLARE-Studie folgt dem Design kardiovaskulärer Sicherheitsstudien, bei denen der Rahmen vorgegeben ist, erst einmal einen glukoseunabhängigen Sicherheitsbeleg zu haben und dann gegebenenfalls auf Überlegenheit zu testen. Dadurch ergibt sich immer wieder per Studienprotokoll die Vorgabe, nach lokal vorgegebenen Empfehlungen – das ist immer der Punkt der Kritik –, sozusagen eine vergleichbare HbA1c-Absenkung zu erreichen.

In dieser Diskussion, die wichtig ist und sicherlich geführt werden kann, hat die Deutsche Diabetes Gesellschaft durchaus immer zunächst einmal grundsätzlich zu dem Verfahren folgende Einstellung: Zum Ersten ist dies das Standardprotokoll. Zum Zweiten spiegelt die Tatsache, wie man es bewertet, dass gegebenenfalls unterschiedlich oder, wie Sie sagen, was ja bereits eine Interpretation ist, unzureichend eskaliert worden ist, einfach die Versorgungswirklichkeit in der Diabetologie wider. Zudem spiegelt es auch die kontinuierliche Progression dieser chronischen Erkrankung wider; denn in aller Regel geht man davon aus, dass über einen Verlauf – diese Studie hatte 4,2 Jahre im Mittel – von knapp fünf Jahren normalerweise die Einstellung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes auch aufgrund der Progression der Erkrankung eher schlechter wird. Wünschenswert wäre sicherlich, eines Tages einen Head-to-Head-Vergleich zu haben. Aber das ist erst einmal die Situation.

Das Zweite ist: Wir müssen uns aus unserer Sicht natürlich in die Situation zurückdenken, als die Studie konzipiert und geplant worden ist. 2011 waren die Empfehlungen durchaus noch etwas anders als zurzeit. 2011 betraf die Kernfrage überhaupt die Sicherheit und mögliche kardiovaskuläre Effekte der

SGLT-2-Hemmer; das galt damals sowohl für das Empagliflozin wie natürlich auch für das Dapagliflozin.

Insofern ist aus unserer Sicht jetzt zum einen die Tatsache wichtig, dass die DECLARE-Studie zum einen – das muss man wohl noch einmal festhalten –, bezogen auf Diabetes-Medikamente, die größte Studie ist, die mit den über 17 000 Teilnehmern jemals bei Patienten mit Diabetes Mellitus durchgeführt worden ist. Zum anderen hat die Studie ein heterogenes Kollektiv einbezogen, nämlich auch Patienten ohne manifeste vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen, zwar mit erhöhtem Risiko, aber ohne manifeste Erkrankung, immerhin über 10 000 Patienten. Hier ist also ein Kollektiv untersucht worden, das bisher nicht untersucht worden ist.

Daher fasse ich wie folgt zusammen: Erstens. Für uns ist die DECLARE-Studie in Bezug auf die kardio- und renovaskuläre Sicherheit und Überlegenheit, wie eben in dieser Studie auch gezeigt, ein Meilenstein. Zweitens. Auf den klinischen Medical Need ist bereits eingegangen worden. Der klinische Endpunkt „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ ist in der Diabetologie ein extrem wichtiger, klinisch-prognostisch schlechter Faktor.

Hinsichtlich der Gruppe der Patienten mit Typ-2-Diabetes über 65 Jahre, von denen wir ja mehrere Millionen in Deutschland haben, wissen wir aus verschiedenen Studien, dass das Risiko, in den nächsten fünf Jahren zu versterben, nicht nur 50 Prozent, sondern über 80 Prozent beträgt. Das ist also in dieser Frequenz im Moment ein relevantes klinisches Problem, vergleichbar mit dem, wenn nicht sogar häufiger als der Myokardinfarkt, und insofern sind wir durch diese Daten beeindruckt.

Zur Beurteilung des placebokontrollierten Armes wiederhole ich: Aus unserer Sicht hat die Eskalation der diabetesbezogenen Medikamente stattgefunden. Das haben wir auch in unserer Stellungnahme gezeigt; Frau Büchner ist auch gerade nochmals darauf eingegangen. Es ist ja nicht so, dass nicht eskaliert worden ist; es ist eskaliert worden. Wenn nicht weiter eskaliert worden ist, dann bedarf es künftig einmal einer spezifischeren Analyse. Das kann erstens daran liegen, dass dies eben die Versorgungswirklichkeit ist. Zweitens kann es ansonsten auch an der Sorge hinsichtlich Unterzuckerung und drittens der Sorge in Bezug auf verschiedene Kombinationen liegen. Genau deswegen erfolgt bei diesem Design für kardiovaskuläre Sicherheitsstudien die Gabe von Dapagliflozin als Add-on, um genau zusätzlich zum Protokoll einen Effekt zu untersuchen. Deswegen schätzen wir es so ein, dass die Vergleichstherapie die Versorgungswirklichkeit widerspiegelt und der zusätzliche Effekt auf die kardio-renalenen Endpunkte von Dapagliflozin ohne Frage einen Meilenstein für die Diabetologie darstellt. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Müller-Wieland. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich werde auf diesen Punkt mit der Vergleichstherapie und die Frage, ob das Standard of Care ist, gleich noch einmal eingehen. Es ist unbestritten, es ist die größte Studie. Es ist auch gut, dass solche Studien durchgeführt werden. Wenn man sich die Ergebnisse der Studie anschaut, so sieht man hier auch unbestritten einen Effekt auf wichtige Endpunkte wie Herzinsuffizienz und Nierenschädigung; diese Effekte sind vorhanden. Die Frage ist die der Interpretation.

Wir haben hier für das Verfahren zwei besondere Dinge. Der eine besondere Punkt – das hat Herr Zahn bei der Einleitung erwähnt – ist die Nichtbearbeitung der Fragestellung. Das ist von dieser Studieninterpretation völlig unabhängig, und das ist letztendlich auch etwas, was dann natürlich in der weiteren Entscheidung beurteilt werden muss. Ich würde nur gerne noch Folgendes kurz ergänzen: Auch aus unserer eigenen Prüfung, ob es Studien gibt, ja oder nein, resultiert, dass keine Studien identifiziert wurden. Wenn man jetzt konsistent davon ausgeht, dass auch der pharmazeutische Unternehmer sagt,

dass die zuvor vorgelegten Studien nicht relevant sind, was Sie in den vorhergehenden Verfahren anders beurteilt haben, dann gibt es auch nichts Relevantes, was vorzulegen wäre. Aber das hängt davon ab, ob Sie inzwischen Ihre Ansicht diesbezüglich geändert haben.

Der meines Erachtens wichtigere Punkt für die hier vorzunehmende Beurteilung ist die Interpretation der kardiovaskulären Outcome-Studie. Wenn man sich das Thema Standard of Care anschaut, dann haben wir einen Punkt, der zwischen allen vorhergehenden Situationen gar nicht wesentlich unterschiedlich ist. Das ist nämlich genau die Frage: War die Eskalation ausreichend, war die Eskalation unzureichend, ist das, was dort gemacht wurde, etwas, das in Deutschland auch durchgeführt wurde? Also, wir haben hier in dem Zusammenhang keine besondere Situation gegenüber den anderen Studien. Weil das so ist, fokussiert sich eigentlich auch die Diskussion zumindest für uns nicht so sehr darauf, ob das nun genau das ist, was in Deutschland gemacht worden ist, sondern fokussiert sich auf folgende Frage: Ist eigentlich das gemacht worden, was Sie mit Ihrer Studie geplant haben? Das ist ein Punkt, der nicht unwichtig ist.

Wenn man diesen Punkt jetzt aber einmal außen vorlässt und guckt, inwiefern das gemacht worden ist, was in Deutschland gemacht wird, dann haben wir inzwischen eine andere Situation, und dies ist die erstmalige Besonderheit in dem jetzigen Verfahren. Wir haben nicht mehr 2015, sondern sind im Jahr 2019. Ich kann nachvollziehen, dass Sie das bei der Planung der Studie nicht berücksichtigen konnten. Aber dies hier ist keine besondere Situation. Vielmehr stand der G-BA auch in ganz anderen Indikationen schon mehrfach vor dieser Situation und hat dementsprechend auch auf Basis des aktuellen Wissens und des aktuellen Standards entschieden.

Was konkret meine ich? Empagliflozin war das erste neuere Antidiabetikum, das eine positive Nutzenbewertung vom Gemeinsamen Bundesausschuss bekommen hat. Entsprechend besteht der Möglichkeit, das auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu sehen, zwar nicht als zwingende, aber als mögliche Option. Kurzfristig nach diesem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses sind Empagliflozin und danach auch Liraglutid in das Disease-Management-Programm aufgenommen worden. Sie selber, die Firma Astra, zitieren die europäische Leitlinie, die in Zusammenarbeit der Kardiologen und der EASD entstanden ist. Dort gibt es eine ganz eindeutige Empfehlung zur Gabe von Empagliflozin und Liraglutid in der hier untersuchten Patientengruppe, mindestens in der Patientengruppe, die dem ähnelt, was in den Studien zu Empagliflozin und Liraglutid untersucht wurde. Das heißt, die Argumentation, das hier nicht machen zu können, ist aus einer historischen Sicht und aus der Sicht, die Studie verblindet zu haben und Empagliflozin und Dapagliflozin nicht gemeinsam geben zu können, nachvollziehbar, führt aber dazu, dass Sie hier nicht von Standard of Care für Deutschland in der aktuellen Situation sprechen können, weil Sie eben Empagliflozin und Liraglutid schlicht und einfach in der Vergleichstherapie außen vorlassen.

Eine kurze Ergänzung dazu; ich wäre dankbar, wenn Sie dazu ein paar Worte sagen könnten. Sie haben in Ihrer Stellungnahme eine Analyse zu antidiabetischer Medikation in Deutschland erwähnt und leiten daraus ab, dass Liraglutid nur in sehr geringem Umfang gegeben wird, wohl in einem Umfang von ungefähr 1 bis 2 Prozent oder so etwas, beschränken aber Ihre Aussagen nicht auf die hier interessierende Patientengruppe, was ja ein ganz großer Unterschied ist. Es geht ja nicht um alle Patienten in Deutschland, sondern um diejenigen Patienten, für die der G-BA Liraglutid angesehen hat und für die es auch die Disease-Management-Empfehlung gibt. Die erste Frage ist also: Haben Sie Daten dazu, wie Liraglutid in dieser Patientengruppe in Deutschland angewendet wird?

Die zweite Frage: Sie adressieren in diesen Analysen Empagliflozin nicht. Empagliflozin bedeutet durchaus eine nochmals ganz andere Situation, weil das vielleicht auch als orales Antidiabetikum in direkter oder ähnlicher Situation steht wie Dapagliflozin, was hier untersucht worden ist. Dazu wiederum

haben Sie jetzt überhaupt keine Daten dargelegt. Insofern würde mich interessieren, wieder bezogen auf die hier interessierende Patientengruppe: Wie ist derzeit der Versorgungsanteil mit Empagliflozin?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Vielleicht hören wir dazu zunächst etwas von den Klinikern. – Herr Professor Müller-Wieland, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Zunächst kurz zu dem fraglos sehr wichtigen Diskussionspunkt, Herr Kaiser: Es geht jetzt gar nicht um Ja oder Nein, sondern betrifft natürlich auch folgendes Thema: Wie gehen wir kritisch und dennoch pragmatisch mit den vorhandenen Datensätzen und mit den Fragestellungen um, die sich aufgrund neuerer klinischer Empfehlungen ergeben? Deswegen kamen wir bei der Einschätzung eher dazu, zunächst die DECLARE-Studie so zu nehmen, wie sie ist. Ich gehe jetzt nicht auf diese Verfahrensfragen ein – das ist ein separates Thema –, sondern erst einmal von dem Inhalt aus, die DECLARE-Studie so zu werten, wie sie ist.

Deswegen möchte ich nur ergänzen und vielleicht noch einmal näher erläutern, dass der gemeinsame Konsens der europäischen und der amerikanischen Diabetes Gesellschaft am 5. August 2018 verabschiedet worden ist. Ich darf nochmals daran erinnern: Der Last Patient Out bei der DECLARE war am 11. September 2018; dies erst einmal vom Design her. Zum Zeitpunkt 2013 und zur Planung in dem Zeitraum 2011 gab es überhaupt keine Daten, weder für Empagliflozin noch für Canagliflozin etc. Diese Empfehlung von Ende 2018 bezog sich darauf in einer allgemeinen Form. Das diskutieren wir in den Fachgesellschaften doch auch: Wie gehen wir mit den Daten um? Deswegen haben wir gesagt und uns dort auch geeinigt: Bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung bzw. erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, so jetzt auch ergänzt, sind bevorzugt SGLT-2-Hemmer oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten, die wir jetzt nicht zur Diskussion stellen müssen, zu geben, und zwar dann evidenzbasiert, also je nachdem, wie die Studienlage ist.

Nun haben wir die Situation, dass im Juli die DECLARE-Studie publiziert worden ist. Die vermeintlich jetzt noch einmal vorgenommene Aktualisierung der ESC in Kooperation mit der EASD von Anfang September dieses Jahres, worin Empagliflozin noch einmal zusätzlich explizit erwähnt worden ist, bezieht sich auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit, wobei dies, wie wir auch wissen, ein anderes Kollektiv ist. Ganz formal gesehen, sprechen wir für die Patienten ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung hinsichtlich der in Deutschland verfügbaren SGLT-2-Hemmer im Moment über diese neuen Daten von DECLARE. Aus klinischer Sicht bleiben wir also dabei, SGLT-2-Hemmer zu geben und dann eben je nach Evidenzlage und Bezug zu entscheiden; so haben wir es jetzt auch in die Aktualisierung der Praxisempfehlungen aufgenommen.

Jetzt zur Frage der Vergleichstherapien. Das ist aus unserer Sicht vollkommen nachvollziehbar. Übrigens kennen wir dies auch aus der Geschichte der Hochdrucktherapie bzw. der Lipidsenker. Insofern wäre dies völlig berechtigt der nächste Schritt. Wenn wir wissen, dass eine neue Substanz kardiovaskulär sicher ist und eventuell auch einen überlegenen Aspekt hat, dann wäre selbstverständlich der nächste Schritt ein Therapiestrategievergleich, das heißt eine vergleichbare Einstellung und von mir aus Empa-Vergleich mit Dapa, oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten Vergleich mit SGLT-2-Hemmer, und oder; vollkommen nachvollziehbar. Aber zu welcher Schlussfolgerung kommen wir jetzt im Moment? Aufgrund der Daten aber, die wir im Moment haben, sehen wir bestätigt, dass dieser Effekt, der in DECLARE beobachtet worden ist, in die Gruppe der SGLT-2-Hemmer gehört. Daraus ergibt sich aus unserer Sicht die klinische positive Positionierung. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Wer vom pharmazeutischen Unternehmer beantwortet die Fragen von Herrn Kaiser? – Bitte schön, Frau Rohwedder.

**Frau Dr. Rohwedder (Astra):** Noch einmal zur Klarstellung hinsichtlich der Nutzung von GLP-1 bzw. Liraglutid im Speziellen. Dort gab es ja im Studienprotokoll keinerlei Einschränkung. Das heißt, das durften die Patienten im Hintergrund jederzeit benutzen, neu ansetzen, eskalieren, was immer Sie wollten. Zu Beginn der Studie lag der Anteil derjenigen, die das genutzt haben, bei 4,4 Prozent. Während der Studie insgesamt wurde es bei knapp über 10 Prozent der Patienten eingesetzt. Es oblag jederzeit dem Prüfarzt; da gab es keinerlei Einschränkungen. Das heißt, das konnte er jederzeit tun, wie er wollte. Wenn beispielsweise eine neue Evidenz gekommen ist oder er dachte, es wäre sinnvoll, dann konnte er das tun. Von daher gehen wir davon aus, dass das dem Versorgungsalltag entsprechen würde.

Zu Empagliflozin im Speziellen haben wir auch wieder den Punkt, der hinsichtlich des zeitlichen Verlaufes eben schon erwähnt wurde. Die Ergebnisse der EMPA-REG-Studie kamen, während DECLARE gelaufen ist. Daher bestand natürlich immer die Möglichkeit eines gewissen sogenannten Drop-in-Effektes, weil die Patienten gesagt haben, sie wollten jetzt, da Evidenz vorhanden ist, aber lieber das Empa haben. Vom Design her war es selbstverständlich nicht erlaubt, weil die Studie doppelblind war und man nicht das Risiko eingehen wollte, dass der Patient zweimal einen SGLT-2-Inhibitor bekommt. Man hat aber natürlich trotzdem gesehen, dass eine gewisse Anzahl von Patienten einen SGLT-2-Inhibitor bekommen hat. Das fand in der Regel statt, nachdem die verblindete Studienmedikation beendet wurde. Dann werden natürlich alle Patienten immer noch weiter nachverfolgt.

Insgesamt sieht man, dass bei 1,8 Prozent der Patienten Empagliflozin nach Beendigung der eigentlichen Studienmedikation benutzt wurde. Insgesamt bei 4,6 Prozent der Patienten wurde irgendein SGLT-2-Inhibitor inklusive Dapa, Canagliflozin usw. genutzt. Da die Ergebnisse hier selbstverständlich nach ITT-Prinzip analysiert worden sind, gehen die Daten natürlich auch mit ein, unabhängig davon, in welchem Arm dies genutzt worden ist. Aber aus Sicherheitsgründen wurden Empagliflozin oder auch die anderen SGLT-2-Inhibitoren natürlich nicht während der verblindeten Studienmedikation erlaubt.

Zu der Frage der Analyse, die wir in der Stellungnahme eingereicht haben: Ja, das ist richtig; das bezog sich auf die gesamte Diabetes-Population und nicht auf diejenigen mit den Vorerkrankungen, da uns dort keine Daten vorgelegen haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser, Sie haben noch eine Nachfrage.

**Herr Dr. Kaiser:** Gut, dass Sie den letzten Satz noch gesagt haben. Mit den Daten kann man natürlich nichts anfangen, wenn man sie hier als Ansatz für die Fragestellung haben möchte, ob dies denn dem Verordnungsanteil in Deutschland entspricht. Vielmehr muss man es sich natürlich da angucken. Jetzt kann man sagen, man hat die Daten nicht; aber es macht dann auch keinen Sinn, Daten zu nehmen, die die Fragestellungen nicht beantworten können. Offensichtlich liegen Ihnen solche Daten also nicht vor. Danach, ob sie an anderer Stelle vorliegen, muss man gucken, weil die von Ihnen beauftragte Firma eigentlich auch entsprechende Verknüpfungen mit Diagnosedaten stellen könnte, sodass man solche Auswertungen durchaus vornehmen könnte.

Herr Müller-Wieland, ich würde gerne folgenden Punkt nochmals aufgreifen, bei dem wir bei der Interpretation völlig gleich sind. Wenn man jetzt in der Situation von 2015 oder 2016 wäre, als Empagliflozin beurteilt wurde, so wäre dies keine wesentlich unterschiedliche Situation zu der jetzigen Studie. Da muss man sich, zumindest aus meiner Sicht, über Nuancen auch gar nicht großartig unterhalten.

Der Punkt ist vielmehr: Gegen was beurteilen wir heute den Zusatznutzen? Es geht nicht um die Frage, gegen was wir 2015 den Zusatznutzen beurteilt haben; das ist immer die Aufgabe des G-BA, das ist nicht diabetesspezifisch, sondern gilt für alle Indikationen. Es gab in anderen Verfahren ebenfalls die Situation, dass ein Wechsel der zweckmäßigen Vergleichstherapie stattgefunden hat oder stattfindet,

weil neue Erkenntnisse vorgelegen haben, zum Beispiel zu ganz neuen Therapien. Teilweise sind ganz neue Therapien schon innerhalb kurzer Zeit – sechs Monate, ein Jahr, zwei Jahre – in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingegangen, und das hat auch in anderen Indikationen dazu geführt, dass man feststellen musste: Wir können mit den Studien, wie sie ursprünglich zwei Jahre vorher geplant worden sind, die Fragestellung nicht beantworten. Das heißt nicht, dass die Studie für andere Dinge irrelevant ist, sondern bedeutet, dass wir die Fragestellung gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie nicht beantworten können. Das ist ja hier das entscheidende Kriterium.

Daraus leitet sich für mich die entscheidende Frage ab: Können wir eine Therapie, die Empagliflozin bei diesen Patienten ausschließt – die historischen Gründe sind klar, ebenso die Doppelverblindungsgründe –, zum heutigen Zeitpunkt in Deutschland bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen noch als Standard of Care bezeichnen? Da würde ich sagen: Nein. Ob wir sie bei Patienten, die nicht in der EMPA-REG-Studie untersucht worden sind, aber für die die Dapagliflozin-Studie jetzt erweitert worden ist, noch als Standard of Care bezeichnen können, ist eine andere Frage. Aber für die Population, die in der EMPA-REG-Studie untersucht worden ist, kann ich mir nicht vorstellen, dass man heute noch Standard of Care mit explizitem Ausschluss von Empagliflozin macht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Direkt dazu Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich habe mich zu Wort gemeldet, da Sie mich direkt angesprochen haben. Das ist ein Konflikt des sicherlich sehr sinnvollen Verfahrens der frühen Nutzenbewertung, dem wir uns ja gegenseitig stellen. Deswegen, Herr Kaiser: Ich gebe Ihnen grundsätzlich natürlich vollkommen recht, dass das wünschenswert wäre, und ich kann oder wir können folgende Frage absolut nachvollziehen: Wie geht man jetzt sowohl inhaltlich als auch formal mit dem Thema der zweckmäßigen Vergleichstherapie um?

Ich werde jetzt auf zwei Punkte antworten. Erstens. Die aufgeführte zweckmäßige Vergleichstherapie ist ein Mix von neun verschiedenen Konstellationen. Insofern ist es natürlich auch schwierig, worauf man sich dann festlegt. Daher müssten wir uns gerne auch gemeinsam überlegen, wie man mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie umgeht.

Zweitens. Wenn Sie nach meiner Überzeugung fragen, inwiefern Dapagliflozin einen Zusatznutzen im Vergleich zu Empagliflozin hat, dann würde ich erst einmal antworten: Deswegen haben wir unsere Empfehlung ja gemacht. Das gehört zur Klasse der SGLT-2-Inhibitoren, und wir haben das dann von den Populationen oder Studien abhängig gemacht, wobei ich dennoch festhalten will: Zumindest für die Patienten ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung ist das die erste Evidenz.

Dann ist aber die Frage – das ist natürlich auch das Ziel unter anderem dieser Phase des Verfahrens –, wie man in der zweiten Phase des Verfahrens, woran wir beide nicht beteiligt sind, mit den Ergebnissen umgeht. Wenn das die spezifische Fragestellung ist, dann würde ich sagen: Zu Dapagliflozin gibt es aus unserer Sicht keine Daten; aber es ist nicht anzunehmen, dass es einen zusätzlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Empagliflozin und/oder einem GLP-1-Rezeptor-Antagonisten hat, was wir gar nicht wissen. Nur muss das dann auch der spezifische Rahmen für die zweite Phase dieses Verfahrens sein; Sie wissen, worauf ich anspiele. Solange wir aber eine gemischte Konstellation und Angaben bei der Vergleichstherapie – das haben wir auch aufgeführt – zu dem immer wieder bewährten Humaninsulin haben, kann ich nur sagen: Das ist eine nicht beurteilbare Konstellation.

Das Zweite ist: Es gibt eine ganze Reihe von Kombinationen, die da aufgeführt werden, aber aus unserer Sicht weder Standard der Therapie noch durch Evidenz belegt sind. Wenn es die spezifische Fragestellung in Bezug auf Empa-GLP-1 ist und damit auch – ich wiederhole es noch einmal – die

Implikation für die zweite Phase des Verfahrens gesetzt wird, dann ist es eine andere Frage. – Ich danke Ihnen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Rodewyk, bitte.

**Herr Dr. Rodewyk:** Ich habe eine Frage an Frau Rohwedder. Sie haben gerade gesagt, Liraglutid steige auf 10 Prozent. Jetzt haben wir gerade von Herrn Kaiser gehört, in Deutschland 1 bis 2 Prozent. Für mich stellt sich die Frage: Ist die Verteilung des Anstieges in beiden Gruppen gleich, oder war das unterschiedlich? Dann hat sich gerade noch eine Frage ergeben: Wie kann ich in einer Doppelblindstudie ausschließen, dass ich Glukosurie bei den Patienten finde?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Rohwedder.

**Frau Dr. Rohwedder (Astra):** Zur Erklärung: Die eben genannten Zahlen bezogen sich auf die Gruppe der GLP1-Agonisten insgesamt. Liraglutid hat da den größten Anteil, aber es war GLP-1 insgesamt. Der Anteil ist im Placebo-Arm mit 11,2 Prozent etwas höher und beträgt im Dapagliflozin-Arm 9,3 Prozent. Das ist kein großer Unterschied, aber ein wenig Unterschied.

Die Frage zur Glukosurie: Ja, das ist ein Defekt, den Dapagliflozin verursacht. Allerdings ist dies bei Diabetes-Patienten generell zu sehen, wenn sie glykämisch stark unkontrolliert sind. Das heißt, wenn der HbA1c-Wert stark ansteigt, über 9 Prozent oder Ähnliches. Auch dann kann eine Glukosurie auftreten, sodass man dies nicht unbedingt als klares Signal sehen muss, dass der Patient einen SGLT-2-Inhibitor bekommt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Behring, bitte.

**Frau Dr. Behring:** Sie haben in Ihrer Fachinformation immer noch eine Einschränkung dafür, dass Dapagliflozin bei Nierenerkrankung oder bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht eingesetzt werden sollte. Sie haben jetzt aber Ihre Ergebnisse vorgestellt, dass es insbesondere auf die Nierenerkrankung einen besonders positiven Einfluss hat. Ist da etwas angestrebt, dass es in der Fachinformation angepasst wird, oder bleibt die Einschränkung für die eingeschränkte Nierenfunktion weiterhin bestehen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Rohwedder.

**Frau Dr. Rohwedder (Astra):** Die DECLARE-Studie lag der europäischen Zulassungsbehörde schon vor. Sie hat gesagt, dass die Einschränkung hinsichtlich der Nierenfunktion zunächst erst einmal so bleibt, da dies auch der Population der DECLARE-Studie entspricht. Dort wurden ja nur Patienten eingeschlossen, die zu Beginn der Studie eine eGFR von mindestens 60 hatten. Sie durften zwar während der Studie bis auf 30 heruntergehen und mussten erst dann die Medikation absetzen. Allerdings kamen sie alle wirklich mit einer gesunden Nierenfunktion hinein.

Zusätzlich läuft zurzeit aber auch eine weitere Outcome-Studie mit Dapagliflozin bei Patienten auch mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten, die sowohl Diabetes haben wie auch nicht Diabetes haben. Je nach Ergebnis dieser Studie würden wir am ehesten davon ausgehen, dass sich danach die Fachinformation auch hinsichtlich der Nierengrenzen zur Annahme der Medikation anpasst.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Dr. Rasch, bitte.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Vielen Dank. – Noch einmal zu der Frage der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – –

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Rasch, ich würde Sie gern ganz kurz unterbrechen, weil direkt zu dem Statement eine Wortmeldung von Herrn Gallwitz gekommen ist. – Bitte schön, Herr Professor Gallwitz. – Entschuldigen Sie, Herr Rasch; aber ich glaube, es dient der Sache.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Noch einmal direkt zu ihrer Frage an Frau Behring: Derzeit laufen auch Studien mit anderen SGLT-2-Hemmern, die Patienten mit niedrigerer eGFR und eben eingeschränkter Nierenfunktion untersuchen. Eine dieser Studien ist bereits publiziert und musste abgebrochen werden, weil sich in der mit SGLT-2-Hemmern behandelten Gruppe mit Canagliflozin ganz klar ein Vorteil für kardiovaskuläre und eben auch renale Endpunkte herausgestellt hat.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Jetzt sind Sie aber dran, Herr Dr. Rasch. Bitte schön.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Vielen Dank. – Nochmals ganz kurz zurück zu dem Punkt der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und zu dem, was Herr Kaiser gesagt hat, sowie zum Stellenwert von Empagliflozin. Herr Kaiser hat auch hierzu noch auf andere vergleichbare Verfahren verwiesen, bei denen es zu einer zVT-Veränderung kam und der G-BA bei der Umsetzung nachfolgender Verfahren ebenfalls damit umgehen musste.

Wenn ich in die Vorgabe des G-BA zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie schaue, dann sehe ich, dass Empagliflozin immer, wenn es dort erwähnt wird, in einer Oder-Verknüpfung steht. Deswegen ist es für uns auf jeden Fall eine Frage der Verhältnismäßigkeit, welchen Stellenwert man dem beimisst. Schaut man zurück in die Verfahrensvorgeschichte, so hat der G-BA zum Beispiel bei den Verfahren zum Thema Plaque-Psoriasis solche Änderungen auch einmal gemacht, neue Therapien in einer Oder-Verknüpfung aufgenommen, aber dann auch immer solche Studien akzeptiert, bei denen man einen neuen Vertreter in einer Oder-Verknüpfung gegebenenfalls nicht hinreichend in der Studie eingesetzt hat. Deswegen wäre das aus unserer Sicht eben nicht verfahrenskonform, weil man das jetzt hier tatsächlich das zu einem Punkt macht, weswegen die Akzeptanz der Studie dann scheitern würde. – Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Rasch. – Jetzt ist Herr Kaiser sowieso dran.

**Herr Dr. Kaiser:** Das passt auch zu dem, was Herr Rasch gesagt hat, und auch zu dem, was Sie, Herr Müller-Wieland, eben noch einmal ausgeführt haben. Vielleicht zeigt das auch die Notwendigkeit auf, erneut über die zweckmäßige Vergleichstherapie mindestens für diese Situation der kardiovaskulär vorerkrankten Patienten nachzudenken.

Herr Rasch, es gibt einen wesentlichen Unterschied. Der pharmazeutische Unternehmer hier, also die Firma Astra, und auch in vorhergehenden Verfahren, hat sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht unterworfen. Wenn Sie das gemacht hätten, hätten Sie ihre sämtlichen Studien nicht verwenden können. Sondern das, was alle Unternehmer nachvollziehbarerweise gemacht haben, ist, dass sie gesagt haben: Wir haben einen Vergleich gegenüber einem Standard of Care. Anhand dieser Gruppen, wie sie über die Vergleichstherapie gebildet werden könnten – da hatten wir ein Verfahren insbesondere bei Sitagliptin –, hat sich gezeigt, dass man durch die Art der Zuordnung und der Randomisierung einen solchen gruppenspezifischen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit diesen Studien gar nicht machen kann. Wenn Sie also argumentieren, „aber der G-BA schreibe doch nur *oder*“, dann ist die Studie gar nicht zu verwerten.

Das ist jetzt hier nicht mein Punkt, sondern mein Punkt ist: Wenn argumentiert wird, wir haben hier einen Standard of Care, dann ist die Frage, ob man Standard of Care 2019 in Deutschland ohne Empagliflozin definieren kann, und das ist ein Unterschied. Ich sehe aber, dass man daraus potenziell eine

Diskussion ableiten kann, wie man die Vergleichstherapie für diese spezielle Patientengruppe vielleicht ab diesem Verfahren formuliert und festlegt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Zunächst noch einmal Herr Müller-Wieland und dann Herr Menne.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich glaube, Herr Kaiser, wir müssen an dieses Thema konstruktiv herangehen und uns auch verständigen, wie wir kurzfristig damit umgehen. Deswegen war jetzt auch nicht die Vergleichstherapie Empa und/oder ein GLP-1-Rezeptor-Agonist, sondern ein bekanntes Spektrum; das will ich nicht wiederholen.

Ich wollte nur eine, aber jetzt nett gemeinte Anmerkung machen: Wenn der Unternehmer sich mit der Vergleichstherapie nicht auseinandersetzt, so ist nochmals an Folgendes zu erinnern: Ich gebe zu, weil es doch sehr viel Aufwand war, dass die DapaZu-Studie, egal, wie sie nun bewertet worden ist, aber nun wirklich darauf angelegt war, mit dieser kritischen Vergleichstherapie der Sulfonylharnstoffe umzugehen. unabhängig davon, was am Ende herausgegangen ist. Ich würde nur gerne nochmal daran erinnern – Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ergänzend Herr Professor Menne, bitte.

**Herr Prof. Dr. Menne (DGfN):** Es gibt möglicherweise einen Datensatz, natürlich nicht aus einer randomisierten Studie stammend, der gerade im *British Medical Journal* veröffentlicht worden ist. Dort haben sie sich in Skandinavien ihre gesamten Registerdaten angeguckt, und zwar in allen skandinavischen Ländern, in Finnland, Norwegen, Schweden und Dänemark. Dort wurden 25 000 Patienten identifiziert, die auf einen SGLT-2-Inhibitor neu angesetzt worden sind. Dies haben sie dann mit 110 000 Patienten verglichen, die auf einen DPP-4-Inhibitor neu angesetzt worden sind.

Das, was sie dort letztendlich in diesen Registern gesehen haben, natürlich mit Propensity Score Matching Population – es ist keine randomisierte Studie –, bestätigt genau das, was in der EMPA-REG-Studie gezeigt wurde. Sie sehen eine geringere Sterblichkeit, und sie sehen deutlich weniger Herzinsuffizienz, und zwar fast genau in der gleichen Größenordnung, die man in den randomisierten Studien gesehen hat.

Folgendes hat man auch in dieser Studie gezeigt: Die einzigen beiden Medikamente, die in Skandinavien eingesetzt werden, sind Dapagliflozin und Empagliflozin, und dort hat man keinen Gruppenunterschied zwischen diesen beiden Medikamenten gesehen. Das ist natürlich keine randomisierte Studie, aber es deutet darauf hin, dass die Effekte, auch wenn es unterschiedliche Populationen sind, wahrscheinlich ähnlich sind, vergleichbar sind. Sie sind wahrscheinlich nicht in allen Punkten 100-prozentig übereinstimmend, aber zumindest in dieser Studie hat man sehr ähnliche Ergebnisse. Wie gesagt, es ist klar keine randomisierte Studie. Aber aus den epidemiologischen Daten, natürlich in den letzten paar Jahren gewonnen, hat man da zumindest Hinweise, dass in Real World ähnliche Daten erhoben werden können.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Kaiser nochmals.

**Herr Dr. Kaiser:** Herr Müller-Wieland, nur ganz kurz gesagt: Das Nichtunterwerfen hat sich überhaupt nicht auf diese anderen Indikationen bezogen, sondern auf alle Beschreibungen von kardiovaskulären Outcome-Studien in allen Verfahren; da ist Astra auch nicht singulär. Vielmehr kann man die Studien, einfach weil sie so sind, wie sie sind, nicht in dieser gruppenbezogenen Sache auswerten. Aber dann

darf man auch nicht mit der Vergleichstherapie als Oder-Formulierung argumentieren; das ist mein Punkt.

Die Registerstudien aus Skandinavien, die Sie gerade erwähnt haben, waren zumindest ein wenig am Rande auch aus einem anderen Grund Thema bei „IQWiG im Dialog“, weil wir da ebenfalls über kausale Interpretation solcher Daten gesprochen haben. Darauf will ich gar nicht großartig eingehen. Nur ist das, was Sie beschrieben haben, jetzt genau das Dilemma: Wogegen wird der Zusatznutzen beurteilt? Ich lasse jetzt einmal die Frage, wie interpretierbar die Registerstudien sind, gänzlich außen vor. Aber wenn ich die Aussage nehme, die Sie beschrieben haben, im Grunde genommen zeige sich da kein Unterschied zwischen Dapagliflozin und Empagliflozin, dann würde das ja in einem Vergleich gegenüber Empagliflozin – darum geht es ja in diesem Verfahren – zu der Aussage „kein Zusatznutzen“ führen, in einem Vergleich ohne Empagliflozin potenziell, so wie bei Empagliflozin damals auch, zu einem Zusatznutzen. Das ist nur das Dilemma, das ich gerade aufzeige. Es hängt eben sehr stark davon ab, welchen Vergleichsanker man nimmt: Ist es derjenige von 2015, oder ist es der Vergleichsanker von 2019?

Ich würde das Thema zumindest für mich gern abschließen, weil ich auch noch zwei, drei konkrete Fragen zu den nachgereichten Daten in den Stellungnahmen habe.

In den Stellungnahmen haben Sie umfangreiche Daten zu unerwünschten Ereignissen nachgereicht. Zwei Punkte sind mir aufgefallen, wozu ich gerne nachfragen würde, ob ich das richtig interpretiert habe. Sie haben eine Auswahl von sogenannten SOC und PT vorgenommen. Mein Eindruck ist, dass Sie da das gleiche Auswahlkriterium genommen haben, das sowohl in diesen neuen Dossievorlagen des G-BA beschrieben ist, als auch jetzt schon in den Bewertungen des IQWiG umgesetzt wird, nämlich mit den Grenzen von 1 Prozent und mindestens zehn Patienten. Ist das richtig? Ich frage danach, um einfach zu wissen, ob das vollständig oder unvollständig ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Büchner.

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Ja, das ist richtig.

**Herr Dr. Kaiser:** Okay. – Die zweite Frage ist: Ich bin ein bisschen gestolpert, dass Sie bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen folgende Formulierung gewählt haben – das ist jetzt die deutsche Übersetzung –: „... die als schwerwiegend eingestuft wurden“. Ist das damit gleichzusetzen, dass sie innerhalb der Studie als SUE nach den üblichen Kriterien eingestuft wurden?

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Das ist auch richtig.

**Herr Dr. Kaiser:** Okay. – Dann habe ich eine letzte Frage zum Komplex schwerer Hypoglykämien. Sie haben dazu verschiedene Auswertungen vorgelegt. Uns ist aufgefallen, dass in dem Studienprotokoll, in dem Analyseplan zu Ihrer Studie, die Formulierung wieder eine Öffnung erlaubte, die nicht sicherstellte, dass da wirklich nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst wurden, übrigens im Unterschied zu der Studie, die Sie jetzt zu Typ-1-Diabetes durchgeführt hatten. Da gab es ja nur das Missverständnis mit der Koppelung der Blutzuckerwerte; das hat sich ja im weiteren Verfahren aufgelöst.

Was Sie jetzt in dem Stellungnahmeverfahren aber leider nicht vorgelegt haben, ist eine Auswertung, so wie IQWiG und G-BA das seit 2005, glaube ich, in den ersten Verfahren schon immer konsistent gemacht haben, und wie es eigentlich auch in der Studie zu Typ-1-Diabetes gemacht worden ist. Weil was Sie jetzt gemacht haben: Sie sind jetzt auf der einen Seite bei Ihrer breiten Formulierung geblieben, wonach auch Fremdhilfe nichtmedizinisch, nicht mit entsprechenden Interventionen möglich war; da ist

die Crux. Auf der anderen Seite haben Sie eine sehr enge Definition gewählt, nämlich nur solche Ereignisse, die mit einer intravenösen Therapie verbunden waren. Das schließt natürlich wieder andere Situationen aus. Warum? Lässt sich eine entsprechende Operationalisierung aus den Daten nicht ableiten wie bei der Typ-1-Diabetes-Studie, oder was ist da der Hintergrund?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Rohwedder.

**Frau Dr. Rohwedder (Astra):** Bei den Typ-1-Studien hatten wir dazugelernt, weil wir die Erfahrung gemacht haben; sie sind ja auch nicht so alt wie die DECLARE-Studie. Dort wurde speziell nicht der Punkt „Dritthilfe“ aufgenommen, wie wir es generell gemacht haben, sondern „medizinische Fremdhilfe“. Das haben wir nur für den G-BA gemacht, weil wir das da wirklich klar gelernt haben. DECLARE wurde viel früher designt. Das heißt, zu dem Zeitpunkt wurde das nicht explizit dafür dort aufgenommen. Generell wurden ja nur die schwerwiegenden Hypoglykämien erfasst, und dort galt als generelle Definition, wirklich basierend auf globalen Definitionen von der ADA und Ähnlichem, dass Dritthilfe an sich für die Definition ausreichend ist. Um das auf die G-BA-Definition herunterzubrechen, haben wir dieses Hilfsmittel der intravenösen Therapie genommen, weil dies nun einmal definitiv medizinische Fremdhilfe benötigen würde, aber auch da klar operationalisiert wurde.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Um da konkret nachzufragen: Die Daten, die Sie erhoben haben, erlauben keine nachträgliche Auswertung, so wie sie für die Typ-1-Studie gewesen wäre?

**Frau Dr. Rohwedder (Astra):** Ja.

**Herr Dr. Kaiser:** Das ist, wie es ist. Mir geht es nur um die Klärung des Sachverhalts.

**Frau Dr. Rohwedder (Astra):** Ja, das geht nicht.

**Herr Dr. Kaiser:** Okay.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Es sind auch erhöht Ketoazidosen aufgetreten. Dieses Problem kennen wir jetzt vom Typ-1-Diabetes; jetzt haben wir es auch hier beim Typ 2. Vielleicht könnten Sie das noch einmal kommentieren. Ich kann mich jetzt nicht so richtig erinnern, dass das bei Empagliflozin bei Typ 2 ein großes Problem dargestellt hat.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Gallwitz.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Hier muss man grundsätzlich zwischen dem Einsatz von SGLT-2-Hemmern bei Typ-2-Diabetes, bei dem physiologisch kein absoluter Insulinmangel vorliegt, und Typ-1-Diabetes, wo dies so ist, unterscheiden. Insgesamt war die Ketoazidoserate in der Dapagliflozin-Studie, in DECLARE relativ niedrig und auch vergleichbar mit anderen Studien, die wir von anderen SGLT-2-Hemmern kennen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann würde ich Ihnen gern noch Gelegenheit geben, vor dem Hintergrund der geführten Diskussion eine Zusammenfassung aus Ihrer Sicht vorzutragen. – Entschuldigung. Wir wollen hier sämtliche Fragen zulassen. – Herr Lack, bitte schön.

**Herr Lack:** Mir ging es noch einmal um die Fixkombination. Da versuchen wir auch, Auswertungen zu machen, und zwar Dapagliflozin in Kombination mit Metformin. Das war in der Studie eine freie Kombination, und wir sollen auch die Fixkombination bewerten.

Aus unserer Sicht sind zwei Unklarheiten geblieben. Erstens ist uns nicht ganz klar, ob diejenigen Patienten, die mindestens 1 700 mg Metformin bekommen haben, konstant über den gesamten Studienverlauf so behandelt wurden. Zweitens ist es von der Zulassung her so, dass Dapagliflozin/Metformin für solche Patienten indiziert ist, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird. Wir haben auch keine Information dazu, ob bei denjenigen Patienten, die die Fixkombination bekommen haben, die Vortherapie mit Metformin allein bereits eine maximal verträgliche Dosis war. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das von Ihnen? – Herr Schulze.

**Herr Schulze (Astra):** Vielleicht ganz kurz zu dem ersten Teil der Frage, Herr Lack: Wir haben für die Fixkombination, wie Sie das schon beschrieben haben, diejenigen Patienten zu Baseline selektiert, die mindestens 1 700 mg Metformin erhalten haben. Wir haben uns dann auch angeschaut, wie das im Verlauf der Studie war, ob Patienten tatsächlich unter diese 1 700 mg gekommen sind. Es waren maximal 11 Prozent, die während des Studienverlaufs tatsächlich unter 1 700 mg herabdosiert wurden.

Vielleicht auch noch insgesamt zu diesem Punkt: Die Selektion dieser Patienten erfolgt nach dem Intention-to-Treat-Prinzip. Wenn wir hier nach Randomisierung selektieren würden, dann hätte das unauswertbare Daten zur Folge. Entsprechend wurde diese Herangehensweise bereits im vorangegangenen Verfahren – ich zitiere hier einmal das Dapagliflozin/Metformin-Verfahren aus 2014 – als ausreichende Annäherung an die Dosis der Fixkombination von Dapagliflozin/Metformin vom G-BA akzeptiert.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Kaiser noch einmal.

**Herr Dr. Kaiser:** Zu dem ersten Punkt: Ich würde es auch unbedingt unterstützen, dass natürlich die Auswertung nach dem ITT-Prinzip die richtige ist. Es würde überhaupt keinen Sinn machen, jetzt irgendwie die zehn, elf Prozent herauszurechnen. Uns ging es bei dem Hinweis darauf eher um den Aspekt der Übertragbarkeit. Wenn Sie eine Studie durchführen, Dapagliflozin geben und sehen, dass praktisch alle kein Metformin mehr benutzen, dann haben Sie ein Problem mit der Übertragbarkeit auf die Fixkombination, weil Sie es im Grunde genommen nicht untersucht haben. Das war unser Hintergrund. Aus unserer Sicht stellt die Schilderung, dass das in geringem Umfang geblieben ist – es ist auch nachvollziehbar, dass mit der Therapie etwas passiert; man beobachtet das ja über vier Jahre –, zumindest diesen Punkt betreffend die Verwendbarkeit für die Fixkombination nicht infrage. Das ITT-Prinzip muss man selbstverständlich auf jeden Fall beibehalten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Kaiser. – Weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich jetzt aber doch Frau Dr. Büchner Gelegenheit geben, abschließend Stellung zu nehmen. – Bitte schön.

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Ich möchte eine letzte Anmerkung nochmals zur zVT machen, die ja viel diskutiert wurde: Wir sehen nach wie vor, dass sich hier ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zum Standard of Care darstellt. Es ist sicherlich richtig, diese Diskussion zu führen, und dies auch mittelfristig. Wir hatten in anderen Verfahren auch schon einmal diese Situation. Wir wollen in Erinnerung rufen, dass es im Verlauf dieses Jahres noch eine andere Bewertung zu einem Wirkstoff gab,

wobei genau diese hier vorliegende zVT auch als die richtige erachtet wurde, sodass wir hier tatsächlich eine gewisse Konsistenz in den Verfahren für wünschenswert erachten würden. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Dr. Büchner. – Ich bedanke mich bei Ihnen allen für diese umfassende Diskussion. Sie dürfen sicher sein, dass diese Diskussion jetzt in die weitere Diskussion des G-BA einfließen wird. Ich beende hiermit die Anhörung. – Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:40 Uhr