

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Dapagliflozin (D-613)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. April 2021  
von 15:18 Uhr bis 16:25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner  
Herr Dr. Hinterding  
Frau Rohwedder  
Herr Schulze

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

Frau Dr. Knerr-Rupp  
Herr Schwedler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Kaup  
Frau Dr. von der Osten

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Groves  
Herr Dr. Klebs

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

Frau Urbisch  
Frau Schepers

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer  
Herr Prof. Dr. Rauch

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

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

Angemeldete Teilnehmer der **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e. V. (DKG):**

Herr Prof. Dr. Böhm  
Herr Prof. Dr. Marx

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Ertl

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:18Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Stellungnahmeverfahren Dapagliflozin bei chronischer Herzinsuffizienz. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen AstraZeneca als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin und der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation für Herz- und Kreislauferkrankungen, dann eine Stellungnahme von MSD Sharp & Dohme, von Novo Nordisk, von Bayer Vital, von Novartis Pharma, von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten da sein Frau Dr. Büchner, Herr Dr. Hinterding, Frau Rohwedder und Herr Schulze, ja, Herr Professor Mühlbauer für die AkdÄ. Ich sehe ihn nicht. Herr Mühlbauer?

**Herr Prof. Dr. Rauch (AkdÄ):** Ich rede gerade für Herrn Mühlbauer, für die Arzneimittelkommission, der kommt leider momentan nicht rein. Er ist in der Schweiz und will sich da einwählen, aber es klappt wohl nicht. Solange müssen wir ohne ihn auskommen. Ich versuche, ihn zu vertreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Das wird nach menschlichem Ermessen gelingen, Herr Professor Rauch. – Dann haben wir Herrn Professor Gallwitz und Herrn Professor Müller-Wieland von der Diabetes Gesellschaft, Herrn Professor Böhm von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. Wo ist er? Ist er da? Herr Böhm? – Fragezeichen. Dann Herr Professor Marx – auch nicht da –, Herr Professor Ertl von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, dann haben wir Frau Dr. Knerr-Rupp und Herrn Schwedler von Novo, Frau Kaup und Frau von der Osten von Bayer, Herr Dr. Groves von Novartis – fehlt – und Herr Dr. Klebs von Novartis, Frau Urbisch und Frau Schepers von Boehringer sowie Herr Dr. Rasch vom vfa; immer noch fleißig heute. – Herr Mühlbauer ist mittlerweile hereingekommen. Herr Mühlbauer?

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ja, können Sie mich hören?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir hören Sie gut, wunderbar.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Das ist schön. Es tut mir leid, ich habe Probleme mit meinem Videosignal. Ich weiß nicht, ob ich es hinbekomme. Aber das Wichtigste ist, dass ich zu hören bin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der Ton reicht; wir wollen die schöne Schweiz gar nicht sehen. Wenn wir in der bundesrepublikanischen Trostlosigkeit verharren, brauchen Sie keine lange Zähne zu machen, wobei ich freudig erregt mitteilen kann, dass ich, ohne damit Complianceprobleme mit Frau Büchner zu haben, am Donnerstag einen Impftermin mit AstraZeneca habe. Ich freue mich darauf, damit den ersten Schritt zur Grundimmunisierung, zumindest meiner Person, herbeiführen zu können, und damit haben wir jetzt übergeleitet. – Ich würde jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar vorzutragen. Danach würden wir in eine muntere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das? – Frau Büchner.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Vielen Dank für die einleitenden Worte. Ich weiß leider noch nicht, wann meine Grundimmunisierung bevorsteht. Das zieht sich leider alles noch ein bisschen hin. Aber dafür sind wir nicht hier. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Ich möchte noch sagen, mit wem ich heute da bin. Das sind Herr Dr. Hinterding, Frau Rohwedder aus der Medizin und Herr Schulze aus dem Bereich, genauso wie ich, Marktzugang, Gesundheitspolitik und Erstattung. Ich möchte in meinen einführenden Worten auf drei Punkte eingehen. Ich möchte kurz etwas zur Indikation Herzinsuffizienz und zum Versorgungskontext sagen. Dann möchte ich auf den aus unserer Sicht sehr maßgeblichen Punkt vom IQWiG eingehen, dass der Zusatznutzen, basierend auf der DAPA-HF-Studie für die hier zur Diskussion stehende Indikation nicht zu quantifizieren sei, was das IQWiG zum einen mit der Umsetzung der zVT in der DAPA-HF-Studie und zum anderen mit der Erfassung der Nebenwirkungen in der Studie begründet. Dazu möchte ich etwas sagen, und ich möchte zum Abschluss noch einmal kurz auf die NYHA-Klassen und die Relevanz für die Ableitung des Zusatznutzens eingehen.

Wir kennen alle Dapagliflozin im Wesentlichen für die Behandlung von Typ-II-Diabetes. Seit 2012 ist der Wirkstoff mittlerweile im deutschen Markt verfügbar, es gibt langjährige Erfahrungen in dieser Indikation beim Einsatz von Diabetespatienten. Seit November letzten Jahres sieht man die Indikation auch für die Behandlung der chronischen symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion vor. Es gibt auch noch die Herzinsuffizienz mit sehr erhaltenen Ejektionsfraktionen, was ungefähr eine 70/30-Verteilung ausmacht. Wir sehen nach wie vor in dieser Indikation einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf. Das manifestiert sich im Wesentlichen in einer immer noch deutlich erhöhten Gesamtsterblichkeit dieser Population, aber auch in wiederkehrenden herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen dieser Patientinnen und Patienten und einer sich stetig verschlechternden Symptomatik und Lebensqualität. In Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung gehören zu den wesentlichen Symptomen der Herzinsuffizienz die Atemnot bei Belastung oder teilweise sogar in Ruhe, Ödeme, Herzrhythmusstörungen, niedriger Blutdruck oder Wasser in den Lungen, was als Symptom ein Problem ist, aber auch die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten maßgeblich beeinträchtigen kann.

Die Herzinsuffizienz ist nach wie vor eine unheilbare Erkrankung. Es ist eine progrediente Erkrankung, weil üblicherweise über die Zeit zunehmend Einschränkungen in der Leistungsfähigkeit der Patientinnen und Patienten zu beobachten sind, sodass alltägliche Tätigkeiten wie Treppensteigen, Rasen mähen, Aufräumen nicht mehr ohne Beschwerden durchgeführt werden können. Daher sind das Verlangsamten bzw. das Aufhalten des Fortschreitens der Erkrankung, aber auch die Verbesserung der Symptomatik ganz wesentliche Ziele in der Therapie bei der Herzinsuffizienz. Ungefähr die Hälfte aller chronischen Herzinsuffizienzpatienten ist mindestens einmal pro Jahr hospitalisiert oder stationär behandelt. Je nach Krankheitsverlauf gibt es häufig wiederholte Krankheitseinweisungen, denen die Verschlechterung der Symptomatik regelhaft zugrunde liegt. Die bis dato verfügbaren Therapieoptionen sind teilweise schon sehr lange verfügbar, und wie wir bis heute feststellen können, sind sie nur bedingt geeignet, die weiterhin hohe Sterblichkeitsrate, aber auch die angesprochenen Hospitalisierungen weiter zu reduzieren. Knapp 50 Prozent der diagnostizierten Personen versterben tatsächlich innerhalb von fünf Jahren. Vielleicht, um das ein wenig einzuordnen: Herzinsuffizienz ist damit eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland, bei Männern beispielsweise tödlicher als Prostatakrebs oder bei Frauen beispielsweise als Brustkrebs.

Die Studie, über die wir heute diskutieren, ist die DAPA-HF-Studie. Das ist eine multizentrische randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Phase III. Insgesamt wurden 4.744 Patienten randomisiert, die mediane Beobachtungsdauer lag bei etwas über 18 Monaten. Das mittlere Alter betrug 66 Jahre, und die Behandlung erfolgte mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo, jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie der Herzinsuffizienz oder weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten.

Damit sind wir schon bei einem wesentlichen Punkt, nämlich der Umsetzung der zVT, die optimierte Standardtherapie. Da hat das IQWiG auf zwei Punkte hingewiesen, zum einen auf die patientenindividuelle Anpassung der Hintergrundtherapie und zum anderen den Anteil an Patienten mit Sacubitril/Valsartan, also ein ARNI in diesem Kollektiv. Zum ersten Punkt kann man feststellen, dass die Therapie während der Studie nach Ermessen des Prüfarztes jederzeit angepasst werden konnte. Das heißt, die Dosis konnte verändert, aber es konnte auch eine neue Therapie initiiert werden. Was man auch wissen muss, ist, dass Baseline die Patienten bereits sehr gut therapiert worden sind.

Vielleicht noch einmal zum Erinnern: Wir haben in der DAPA-HF-Studie etwa 83 Prozent der Patienten zu Baseline auf einem ACE-Hemmer oder ARB, 96 Prozent der Patienten Betablocker, 93 Prozent Diuretika, 71 Prozent MRA und 11 Prozent auf ARNI, was die Empfehlung in den ESC-Leitlinien, aber auch in der NVL widerspiegelt. Wenn wir uns die Dosissteigerung anschauen, sehen wir bei 26 Prozent im Dapa-Arm und 29 Prozent im Placeboarm eine Dosissteigerung und eine neue Initiierung von Herzinsuffizienzstandardmedikationen im Dapa-Arm von 20 Prozent und rund 23 Prozent im Placeboarm. Schauen wir uns die Versorgungsdaten zum Beispiel aus dem ESC-Langzeit Heart Failure Register an, sehen wir, dass wir da vergleichbare Behandlungsraten haben, wie wir sie in der DAPA-HF-Studie sehen. Was wir insgesamt feststellen können, ist, dass die Patienten zu Baseline sehr gut therapiert waren, aber auch in Abwägung von Nutzen und Risiko auf patientenindividueller Basis während der Studie weiter angepasst worden sind, sodass wir sagen können, dass die zVT adäquat umgesetzt worden ist.

Ein weiterer Punkt vom IQWiG war der Anteil der Patienten mit Sacubitril/Valsartan. Wir haben zu Baseline 11 Prozent Patienten, die auf einer ARNI-Therapie sind, wir haben 9 Prozent der Patienten im Dapa-Arm und 10 Prozent im Placeboarm, bei denen später im Studienverlauf eine Dosiserhöhung stattgefunden hat, und eine Neuintiierung bei 5 Prozent im Dapa-Arm und 6,4 Prozent im Placeboarm. Schauen wir uns Krankenkassendaten aus Deutschland an, dann sehen wir, dass die Versorgungsanteile bei Herzinsuffizienzpatienten mit einem ARNI tatsächlich mit dieser Größenordnung vergleichbar sind. Wir sehen hier von 2019 einen Versorgungsanteil von 5 Prozent bei Herzinsuffizienz. Das umschließt allerdings sowohl Patienten mit reduzierter als auch mit erhaltener Ejektionsfraktion. Wenn man das auf die zugelassene Patientenpopulation herunterbricht, sieht man ungefähr einen Versorgungsanteil von 7 bis 8 Prozent in Deutschland, was tatsächlich in der Größenordnung liegt, die wir in der DAPA-HF-Studie sehen, sodass wir auch hier die zVT als adäquat umgesetzt erachten.

Vielleicht noch ein Punkt ergänzend dazu: Wir sehen bei allen patientenrelevanten Endpunkten mit statistisch signifikanten Unterschieden, dass diese Unterschiede oder die Vorteile für Dapagliflozin gleichwohl vorliegen, unabhängig davon, ob eine ARNI gegeben wurde oder nicht. Das heißt, auch der Effekt ist hier nicht nachvollziehbar.

Als weiteren Punkt, weshalb der Zusatznutzen nicht quantifizierbar sei, hat das IQWiG die Erfassung der Nebenwirkungen angeführt, die, wie das IQWiG sagt, nicht vollständig beurteilt werden könnten, weil Angaben zu den UE unabhängig vom Schweregrad fehlten. Hierzu kann man nur sagen, dass die Erfassung der UE im Rahmen der DAPA-HF-Studie mit den Zulassungsbehörden abgestimmt wurde und entsprechend der Vorgaben der Zulassungsbehörde umgesetzt worden ist, sodass die Erfassung analog zu den EMA-Vorgaben vorgenommen wurde. Zudem ist das Sicherheitsprofil sicherlich auch aus anderen Studien vielfach analysiert worden, und wir sehen aus dem Versorgungsalltag, dass mittlerweile viel Erfahrung mit diesem Wirkstoff vorliegt, sodass aus unserer Sicht der Quantifizierung des Zusatznutzens tatsächlich nichts im Wege stehen sollte und dass wir hier nicht zu einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen kommen, sondern sowohl auf Endpunktebene als auch auf Gesamtstudienebene eine Quantifizierung ableiten können. Der Zusatznutzen, der sich daraus ergibt, ist für die gesamte Population mindestens beträchtlich und wenn wir die NYHA-Klassen berücksichtigen, wie es

das IQWiG getan hat, dann für die NYHA-II-Klasse basierend auf dem Endpunkt Mortalität sogar erheblich.

Vielleicht zu den Punkten, die zu dieser Bewertung führen: Wir sehen, was das IQWiG auch festgestellt hat, in der NYHA II eine Reduktion der Gesamtmortalität um 36 Prozent. Das IQWiG kommt hier zu einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Aufgrund der eben genannten Aspekte können wir den aber quantifizieren. Wenn wir uns das Ausmaß des Zusatznutzens mit einem Konfidenzintervall von 0,8 anschauen, dann sehen wir hier einen erheblichen Zusatznutzen für die NYHA II auf Basis der Gesamtmortalität eine Verringerung des Risikos von herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen um 30 Prozent. Wir sehen eine Verbesserung der Lebensqualität um mehr als 5 Punkte bei über 50 Prozent der Patientinnen und Patienten. Wir sehen eine 10-prozentige relative Risikoreduktion bei der Reduktion schwerwiegender Ereignisse. Was wir des Weiteren sehen und was das IQWiG in seiner Bewertung überhaupt nicht aufgegriffen hat, was aber durchaus Endpunkte sind, die in anderen Verfahren schon zur Ableitung des Zusatznutzens herangeführt worden sind, ist zusätzlich zu den eben genannten die renale Morbidität, gemessen anhand der Verdoppelung des Serumkreatininspiegels. Hier sehen wir eine 55-prozentige Risikoreduktion, eine 12-prozentige Reduktion der Gesamthospitalisierung und eine Reduktion von schwerwiegenden und schweren renalen Ereignissen mit 31 bzw. 33 Prozent Risikoreduktion, die auch zu berücksichtigen sind.

Einen weiteren Endpunkt, den wir für sehr relevant erachten, ist die Risikoreduktion von Diabetes-Neumanifestationen. Gerade wenn man sich die Schwere der Erkrankung und die besondere Versorgungssituation bei Herzinsuffizienzpatienten anschaut, ist das ein ganz großer Wert, wenn nicht weitere Morbidität dazukommt, die maßgeblich die Prognose des Patienten beeinflusst.

Lassen Sie mich noch einen letzten Punkt zu dieser NYHA-Klassifizierung anführen, vielleicht einmal grundsätzlich: Das IQWiG hat, wie eben angeführt, für den Endpunkt Gesamtmortalität einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die NYHA-Klasse-II-Patientinnen und -Patienten abgeleitet. NYHA ist ein international etablierter Parameter, um die Schwere der Herzinsuffizienz einzustufen. Aber es gibt sicherlich auch Limitationen, die dieser Parameter mit sich bringt. Gleichwohl wurde diese NYHA-Einteilung in der DAPA-HF-Studie zugrunde gelegt, und zwar wurden die Patientinnen und Patienten einmal zu Beginn der Studie eingruppiert und im weiteren Studienverlauf in den Visiten auch immer wieder bestimmten NYHA-Klassen zugeordnet. Daran sieht man ein wenig, wie beweglich diese Klassifizierung ist. Wir hatten zu Beginn zu Baseline 67,5 Prozent der Patientinnen und Patienten auf NYHA II klassifiziert, und wir sehen aber 86,5 Prozent der Patientinnen und Patienten, die im gesamten Studienverlauf mindestens einmal mit NYHA II klassifiziert worden sind. Das muss man im Hinterkopf haben. Wenn man den Zusatznutzen quantifiziert, dann, wie gesagt, sehen wir mindestens einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation. Wenn man dieser IQWiG-Subgruppenbildung der NYHA-Klassen folgen möchte, ergibt sich daraus für die NYHA II sogar ein erheblicher Zusatznutzen.

Damit bin ich am Ende meiner Ausführungen. Vielleicht einen allerletzten Punkt: Was man tatsächlich sagen muss, ist: Diese Ergebnisse, die wir mit Dapa zeigen, zeigen wir immer noch zusätzlich zu einer bereits optimierten Herzinsuffizienzstandardtherapie. Das zeigt noch einmal den Wert, den diese neue therapeutische Option tatsächlich für die Therapie von Herzinsuffizienz hat. – Damit, Herr Professor Hecken, möchte ich das Wort gerne an Sie zurückgeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Büchner, für diese Einführung. – Zunächst für das Protokoll: Herr Professor Marx ist seit 15:33 Uhr zugeschaltet. – Erste Frage, vielleicht an die AkdÄ, weil Sie sich dazu geäußert hatten und sich Herr Mühlbauer gemeldet hat: Wir haben uns darüber unterhalten, ob hier die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt worden ist. Da geht es primär um den tatsächlichen realen Stellenwert von Sacubitril und Valsartan, also die Frage, ob und

in welchem Umfang Eskalationen mit ARNI angezeigt, relevant, notwendig oder geboten sind. Deshalb die Frage an Sie, Herr Mühlbauer: Wie sehen Sie das? Ist der Stellenwert von Sacubitril/Valsartan, also der ARNI-Therapie, hier in der zVT auch von den Prozentsätzen her mit Blick auf den Versorgungskontext adäquat und realitätsnah umgesetzt? Ich glaube, Sie haben in Ihrer Stellungnahme gesagt, ja, davon kann man ausgehen, aber das ist eine der spannenderen Fragen, über die wir uns jetzt unterhalten müssen. – Bitte schön, Herr Professor Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Sie haben völlig Recht. Insbesondere haben wir uns die Daten genau angeschaut, und Herr Kollege Rauch wird dazu vielleicht gleich noch expliziter Stellung nehmen. Wir sehen im deutschen Versorgungskontext die ARNIs oder Sacubitril/Valsartan deutlich weniger repräsentiert, als das letztendlich an manchen Stellen dieses Verfahrens angenommen wurde. Wir glauben daher, dass man diese DAPA-HF-Studie durchaus im Sinne der Betrachtung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie heranziehen kann. Das heißt, wir sehen, dass bei den meisten Patienten die Standardtherapie doch relativ gut umgesetzt ist. Die Evidenz für den patientenrelevanten Benefit der ARNI-Therapie ist noch nicht ganz so, sagen wir, in Stahl gestochen, wie wir uns das wünschen. Da sind noch einige Fragen offen. Es ist durchaus ein von Nebenwirkungen begleitetes Therapieprinzip, es erfordert eine sehr engmaschige Kontrolle und geht nicht gerade so eben mal nebenher. Herr Professor Rauch wird vielleicht dazu gleich noch genauere Zahlen nennen und insbesondere die Sicht des Kliniklers vertreten.

Ich möchte allerdings gerne gleich die Dinge beantworten, die Frau Büchner sehr länglich adressiert hat. Wir sind grundsätzlich, glaube ich, in dieser Runde, nicht uneinig, dass da irgendwo ein patientenrelevanter Benefit für Patienten mit Herzinsuffizienz zu erkennen ist. Das steht meiner Ansicht nach außer Frage. Die Frage ist, wie wir den quantifizieren, und da weichen wir in der Bewertung der AkdÄ doch ein wenig ab. Wir sehen keineswegs, dass man das sozusagen over all über alle Herzinsuffizienzpatienten betrachten kann; denn tatsächlich diese signifikante Effektmodulation, je nach Schweregrad, selbst wenn ich Frau Büchner, auch wenn ich kein Kliniker bin, zustimme, dass die NYHA-Klassifizierung nicht so scharf ist, wie man sie sich vielleicht wünschen würde, aber dass die Effektmodulation so extrem ist, dass sie dann bei der höheren NYHA-Klasse III und IV, wobei man IV mit Zurückhaltung betrachten muss; denn wenn ich mich recht erinnere, war es gerade 1 Prozent der Population, also NYHA II und III, und das ist tatsächlich der Alltagspatient in der internistischen, kardiologischen und allgemeinärztlichen Praxis. Die Effektmodulation war so stark, dass sie sich sogar numerisch umdreht, das heißt, dass die Gesamtmortalität numerisch höher war, und das darf man nicht einfach sozusagen mit der Unschärfe der NYHA-Klassifizierung vom Tisch wischen und sagen: Na ja, das ist halt nicht so. Dementsprechend sehen wir das sowohl bei der Gesamt- als auch bei der kardiovaskulären Mortalität.

Dementsprechend denke ich schon, dass man hier eine Differenzierung einfügen muss und deshalb kam die AkdÄ nach sehr intensiver Diskussion durchaus zu einem differenzierten Ergebnis. Wir meinen, dass man diese Patienten für NYHA II und NYHA III/IV durchaus unterscheiden muss, was das Gesamturteil, die Gesamtbewertung deutlich abschwächt.

Ich würde Frau Büchner gerne noch in einem widersprechen. Sie hat gesagt, die Lebensqualität der Patienten war deutlich verbessert. Da schließen wir uns durchaus der Kritik des IQWiG an, dass in dem Patient Global Impression of Change, also PGIC, der Global Impression of Severity und auch European Quality of Life Questionnaire EQ-5D die Daten nicht ausreichend sind, um eine echte Lebensqualitätsverbesserung zu untermauern. Dementsprechend kommen wir zu einem etwas differenzierteren Urteil und sagen: Da sind durchaus noch einige Fragen offen. – Damit würde ich gern an Professor Rauch

übergeben, der vielleicht den Versorgungskontext und ARNI und damit die Belastbarkeit und Vergleichbarkeit/Anwendbarkeit mit der DAPA-HF-Studie auf den deutschen Versorgungskontext beschreibt. – Darf ich weitergeben, lieber Herr Rauch?

**Herr Prof. Dr. Rauch (AkdÄ):** Ja, gerne. – Ich möchte aber erst einmal an die NYHA-Klasse anknüpfen. Da haben wir uns in der AkdÄ auch festgelegt. Wir müssen aber immer im Kopf behalten, wie schon vordiskutiert, dass die NYHA-Klasse eine symptomatische Klasse ist, also schwere/leichte Symptomatik, und die variiert bei Patienten mit Herzinsuffizienz relativ stark. Wir haben vor allem keine strenge Korrelation zwischen einer hohen Einschränkung der LV-Funktion und der NYHA-Klasse gegenüber einer leichten Einschränkung der LV-Funktion. Da kommen viele Faktoren dazu. Wenn einer mit einer leichten Einschränkung der LV-Funktion zum Beispiel Vorhofflimmern bekommt, dann kommt er sofort in die NYHA-Klasse III, ohne dass sich an dem Schweregrad der Pumpfunktion etwas geändert hat. Umgekehrt: Wenn ein NYHA-III-Klasse-Patient gut behandelt oder optimiert ist, kann er in die Klasse I rutschen. Das muss man wissen und immer im Hinterkopf behalten, dass, wie schon vordiskutiert, die NYHA-Klassen eine klinische Einteilung sind und nicht zwingend eine morphologische oder funktionelle Einstufung. Das muss man schon im Hinterkopf haben.

Der andere Punkt ist: So sehr ich die ARNIs, diese Weiterentwicklung, schätze, so ist es doch für einen praktischen Arzt relativ schwer, das umzusetzen. Wenn der Patient nicht gerade im Krankenhaus oder in einer Reha-Klinik ist, ist es ein längerer Umstellungs- oder Erweiterungsprozess, bei dem erst einmal die ACE-Hemmer abgesetzt werden müssen, dann muss etwas gewartet werden, dann werden die ARNIs in niedriger Dosierung angesetzt und nach drei, vier Wochen dann akzeleriert. Das wird, wie man in der Praxis gesehen hat, so kaum durchgesetzt. Wenn jemand ARNIs hat, dann bleiben sehr viele oder sogar die Mehrzahl nach den Daten, die ich gelesen habe, bei der niedrigen Dosierung hängen. Das ist schon mal das Problem. Deshalb ist es so, dass sich ein praktischer Arzt oder ein praktischer Kardiologe immer freut, wenn ein Medikament auf den Markt kommt, das er einfach nur geben muss, und er kann sich freuen, dass es dem Patienten dann besser geht, ohne dass er da noch groß nachjustieren muss.

Ich will jetzt nicht die ARNIs gegen Dapagliflozin oder Gliflozin ausspielen, aber ich glaube nicht, dass es gerechtfertigt oder richtig ist, zu sagen: Ich muss zuerst das eine und dann das andere geben. Dafür sehe ich irgendwie keinen Grund. Ich glaube, in der Realität würden wir gegebenenfalls den Herzinsuffizienzpatienten eine möglicherweise oder wahrscheinlich gute Therapie wegnehmen oder vorenthalten, wenn alle erst mal auf ARNIs umgestellt werden müssten. So ist auch, wie schon gesagt, die Versorgungsrealität. Wir haben das grob ausgerechnet, und ich kann nur wiederholen, dass das keine genauen Zahlen sein können. Aber nur ein Bruchteil der Patienten, die mit ARNIs behandelt werden könnten oder sollten, wird tatsächlich mit ARNIs behandelt. Wir kommen da auf 10 bis 15 Prozent. Insofern ist es nicht realistisch, zu sagen: Ich muss die jetzt alle mit ARNIs hochtitrieren, und dann können wir mit Empagliflozin oder Dapagliflozin zusätzlich anfangen. Das, glaube ich, ist kein guter Weg. – Ich bin soweit erst mal am Ende. – Ich höre jetzt nichts. Hören Sie mich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Ich habe leichte Probleme, weil wir uns hier wechselseitig stummschalten. Das ist das neue nachösterliche Vergnügen. – Herzlichen Dank, Herr Rauch. Die 10 bis 15 Prozent, die Sie im Regelversorgungsanteil unter dem ARNI-Regime sehen, decken sich ein wenig mit dem, was Frau Büchner in ihrer Einleitung ausgeführt hat, als sie gesagt hat, sie hatten 11 Prozent drin, die dann zu 9 Prozent hochtitriert wurden. – Jetzt hatte sich Herr Professor Marx zu diesem Themenkomplex gemeldet. Ich lade aber auch Herrn Professor Ertl, Müller-Wieland, Gallwitz ein, wenn Sie das ergänzen möchten. Sonst würde ich in den Fragerunden weitergehen. – Herr Professor Marx, bitte.



**Herr Prof. Dr. Marx (DKG):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte zu den beiden Aspekten der NYHA-Klassifikation kurz Stellung nehmen. Es ist schon angeklungen, dass es eine sehr volatile Einteilung des Patienten ist. Jeder Patient ist, wenn er hospitalisiert ist, in NYHA III, geht dann in die NYHA II und hin und her. Das ist eine Richtschnur, die irgendwann definiert wurde. Im klinischen Alltag verwenden wir das. Aber ich glaube, jeder Patient mit dieser EF, die eingeschränkt ist, ist in beiden Stadien, und das, was aus der Subgruppe da herauskommt, glaube ich, erlaubt nicht, das zu diskriminieren.

Zweiter Punkt zu den ARNIs: Es ist völlig richtig in der Versorgungsrealität, die sind eingeschränkt eingesetzt, häufig aus dem Problem, dass sie eine deutliche Blutdrucksenkung machen und ein Beginn der Therapie und in praktischen Aspekten – – Ein Hochtitrieren ist oft nicht möglich und verhindert damit, dass wir diese Substanzen häufig breiter einsetzen können. Das ist, glaube ich, ganz entscheidend, wenn man sagt: Alle müssen vorher ARNI haben. Das wird realistisch nicht umsetzbar sein. Da ist die Substanzklasse, in dem Fall das Dapagliflozin, eine sehr gute Alternative, weil sie keine blutdrucksenkende Wirkung und trotzdem einen Benefit hat. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Marx. – Herr Professor Ertl, Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM):** Ich kann das eigentlich nur bestätigen und ich glaube, was eben sehr schön herauskommt, ist, dass mit oder ohne ARNI das Dapagliflozin als zusätzliches Medikament sehr wertvoll ist. Wie gesagt, als Kliniker im Alltag käme man nicht auf die Idee, zu sagen, ja, der ist NYHA I, dann setze ich ihm sozusagen die Medikamente ab, sondern die behält er auch weiter. Es ist eine große Diskussion im Expertenkreis, ob man die Medikamente, wenn sich die Herzfunktion verbessert hat, wieder absetzen darf. Also, in der Praxis geht das eigentlich über das gesamte NYHA-Spektrum hinweg, bis die Patienten in NYHA IV kommen. Das ist aber eine Klasse, die von speziellen Trupps behandelt wird, weil die zur Transplantation oder sonst was anstehen. Ich glaube, die sollte man jetzt in der Diskussion nicht vertiefen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ertl. – Ergänzung Herr Gallwitz, Herr Müller-Wieland?

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Von meiner Seite nicht, vielen Dank, Herr Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Gallwitz. – Herr Müller-Wieland?

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich würde gern ergänzen. Zum einen, wie Herr Ertl schon sagte, einmal ist es ein zusätzlicher Effekt. Das sieht man in der Gruppe der Patienten, die mit Sacubitril und Valsartan vorbehandelt sind. Das Zweite ist bei der Gruppe von Patienten mit Diabetes Mellitus – in die Studie waren Patienten mit und ohne Diabetes Mellitus eingeschlossen – dieser dramatische Effekt, dass immerhin unter der, wie wir gerade festgestellt haben, Standardtherapie und damit durchaus sehr guten und optimierten Therapie der primäre Endpunkt von 25,5 Prozent in nur zwei Jahren für Patienten mit Diabetes Mellitus eine absolute Risikoreduktion von über 5 Prozent. Wenn man bedenkt, dass die Herzinsuffizienz eine der größten Ursachen für Sterblichkeit bei Diabetes Mellitus und die Hauptursache für stationäre Krankenhauseinweisungen in Nordrhein-Westfalen und wahrscheinlich in Gesamtdeutschland ist, dann halten wir das schon für einen klinisch und insgesamt beträchtlichen Effekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Herr Mühlbauer hat sich noch einmal gemeldet. Dann würde ich zu Frau Teupen und Herrn Vervölgyi weitergehen. – Herr Mühlbauer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ganz kurz: Ich denke nicht, dass wir diese NYHA-II- und NYHA-III-Unterscheidungsdiskussion dadurch verwässern dürfen, dass wir sagen, das ist ein klinisches Zeichen, und der Patient hat auch Tagesformen, und einmal ist er II, und einmal ist er III. Ich möchte daran erinnern, dass wir zusätzlich eine Effektmodulation oder Modifikation durch das natriuretische Peptid gesehen haben. Das heißt also dieser NTproBNP wird, wenn man den tatsächlich als einen Ausdruck der Schweregrade akzeptiert, also eine, sagen wir, labormäßige Variable für die Schwere der funktionellen Herzinsuffizienz, dann haben wir sehr wohl eine Modifikation gesehen; denn bei den Patienten, die unterhalb des Medians ihre Werte hatten, sahen wir 4,4 gegenüber 7,4. Das entspricht in der Prozentzahl ungefähr wieder diesen Effektmodifikationen bei der Mortalität. Bei den Patienten mit Werten über dem Median waren es 14,85 versus 15,6, also zwar auch weniger, aber nicht mehr signifikant im Unterschied. Da sehe ich schon eine funktionelle und labormäßige Unterstützung der Beobachtung zwischen NYHA III und NYHA II, dass wir da offensichtlich unterschiedliche Effektstärken im Benefit für den Patienten haben. Ich denke, das darf man nicht mit der Unschärfe der NYHA-II-/NYHA-III-klinischen Definition einfach vom Tisch wischen. – Danke.

**Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM):** Ich glaube, das ist ein Missverständnis, wenn ich da hineingrätschen darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Ertl, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM):** Es geht nicht um die Unschärfe von NYHA-Klassifizierungen; die ist natürlich auch da, sondern um die Volatilität des Patienten, der einmal in NYHA II, einmal in NYHA III sein kann, vielleicht sogar einmal kurzfristig in NYHA IV und dann wieder zurückgeht. Das Gleiche spiegelt sich in den NTproBNP-Werten wider, die mal hoch, mal niedrig sind. Er kommt mit einem hohen Wert, zum Beispiel bei Vorhofflimmern, in die Klinik und wird rekompensiert, und dann geht dieser Wert auch wieder herunter. Das heißt, es sind immer Momentaufnahmen; das ist das, was wir, glaube ich, von unserer Seite nur sagen wollen. Der Patient ist einmal hier und einmal da. Wenn man jetzt sagt: Nee, du warst bei Einschluss in die Studie NYHA II, da bleibst du jetzt gefälligst. Das ist nicht stichhaltig, das wird er nicht tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Frage ist, wieso Sie ihn dann behandeln, damit er von NYHA III in NYHA II kommt, wenn das dem Studiendesign und der Sauberkeit gedient hätte. Ich habe jetzt die Reaktion gesehen. – Herr Rauch, bitte, ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Rauch (AkdÄ):** Ich möchte betonen, dass das NTproBNP anzeigt, wie gut oder wie schlecht es dem Patienten oder dem Herzen geht, aber es ist in der Tat ein Erfolgsparameter über unsere Therapie. Wenn der Patient mit hohem BNP hereinkommt, tun wir alles, damit es wieder herunterkommt, und sehen dann, wenn es abnimmt, dass wir mit unserer Therapie richtig liegen. Insofern ist es schon variabel. Dasselbe ist für den klinischen Parameter. Wir wollen nicht, dass einer bei NYHA IV bleibt, sondern wir wollen ihn möglichst auf NYHA I heruntertherapieren, und dann freuen wir uns und sind erfolgreich. Das ist so, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen, danach Herrn Vervölgyi. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage zu den patientenrelevanten Endpunkten. Da ging es gerade um Lebensqualität und Gesundheitszustand. Das IQWiG schreibt, dass unklar ist, wie viele Patienten unter Monat 24 unter Beobachtung bzw. in die Analyse eingegangen sind. Die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Können Sie das vielleicht aufklären, weil die Daten nicht ausgewertet werden konnten? Vielleicht können Sie sagen, wie es um die Rücklaufquoten steht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das? Frau Büchner?

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Das macht Herr Schulze.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schulze, bitte.

**Herr Schulze (AstraZeneca):** Vielen Dank für die Frage. – Zu den PRO-Fragebögen zählen wir sowohl den KCCQ, als auch den PGIC, den PGIS und den EQ-5D-VAS. Die im Dossier dargestellten Zeitpunkte zu Monat 24, um die es hier maßgeblich geht, beschreiben in der Regel die Studienabschlussvisite bzw. den patientenindividuell zuletzt erhobenen Wert. Das war im Dossier möglicherweise nicht hinreichend erläutert, das sehen wir. Die PRO-Auswertungen zu Studienende fanden nicht immer genau zu diesem Zeitpunkt Monat 24 statt. Das liegt daran, dass die Studie ereignisgesteuert war und nach Erreichen der vorab definierten Ereignisrate des primären Endpunktes die Studienabschlussvisiten dann noch eingeleitet werden sollten. Da die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten in die Studie kamen, fanden auch diese Abschlussvisiten zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt. Man hat im Studienprotokoll festgelegt, dass alle Patientinnen und Patienten, deren Visite im Zeitraum zwischen Tag 421 und 780 der Visite 10 zugeordnet werden. Das wurde gemacht, damit die Daten adäquat auswertbar sind, und das entspricht auch dem üblichen Vorgehen in klinischen Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schulze. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

**Frau Teupen:** Ja, ich denke schon. Herr Vervölgyi hat sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, der ist gleich dran. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich hätte noch Fragen zu mehreren Punkten. Vielleicht gehe ich erst einmal auf die PRO-Geschichte ein. Dazu habe ich noch eine Rückfrage. Sie haben gerade gesagt, Herr Schulze, dass die Werte die Studienabschlussvisiten darstellen und die alle sozusagen auf den Zeitpunkt 24 Wochen geschoben wurden. Sie haben in Ihrer Stellungnahme erläutert, dass der Zeitraum 421 Tage bis 780 Tage – – Alle, die in diesem Zeitraum ihre Abschlussvisite und ihre letzte Erhebung hatten, wurden auf Monat 24 gesetzt. Das bedeutet aber, das sind ungefähr zehn Monate Zeitraum, die auf einen Punkt gesetzt werden, obwohl eigentlich bei den Patienten unterschiedliche Beobachtungszeiten zugrunde liegen. Das kann man in der Responderanalyse so machen, weil es da erst mal keine Unterschiede macht. Ich habe mich nur gefragt, warum Sie in so einer ereignisgetriebenen Studie für die patientenberichteten Endpunkte nicht Ereigniszeitanalysen gemacht haben. – Das ist die eine Frage.

Die andere Frage, die sich mir noch nicht ganz erschließt, ist: Wir hatten in der Dossierbewertung geschrieben, das passt nicht mit den Patienten unter Risiko in der Kaplan-Meier-Kurve fürs Gesamtüberleben zusammen, weil zu Monat 24 nur ungefähr 400 Patienten in beiden Gruppen noch unter Risiko waren. Sie haben jetzt erläutert, dass dieser gesamte Zeitraum betrachtet worden ist. Wenn man sich aber anschaut, dass zum Zeitpunkt – – oder anders herum: Zu dem Auswertungszeitpunkt von 24 Monaten haben in beiden Studienarmen zusammen insgesamt noch ungefähr 4.300 Patienten einen Fragebogen für Monat 24 bekommen. Wenn man sich die Kaplan-Meier-Kurve zu Monat 15 anschaut, was

eigentlich der Zeitraum nach dem Tag 421 ist, sind es nur noch 3.300. Also, die Frage ist: Sind innerhalb eines Monats ungefähr 1.000 Patienten verschwunden? Da bin ich mir noch nicht ganz sicher. Können Sie bestätigen, ob das wirklich so ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Erster Teil, wer macht das, Herr Schulze? – Okay, Herr Schulze.

**Herr Schulze (AstraZeneca):** Ich würde die Frage übernehmen. – Vielleicht gehe ich kurz auf den Punkt ein, den Sie genannt haben. Es sind in den Analysen natürlich keine Patienten verschwunden. Ich glaube, wir sprechen auch von derselben Sache, wenn es um die Erfassung der Daten geht. Durch die Festlegung des Zeitraums, in dem die Visiten und der Rücklauf der Fragebögen erfolgen konnten, sind auch diese Patienten hineingekommen. Ich kann dazu vielleicht zwei Zahlen nennen. Bei den meisten Patienten – und das sind fast 90 Prozent – fand in diesem Zeitraum, Tag 421 bis Tag 780, die Abschlussvisite statt. Die Patienten, die zum tatsächlichen Zeitpunkt Monat 24 ihre Visite hatten, waren rund 10 Prozent. Das heißt, wir sehen, dass der Hauptteil vor diesem Zeitpunkt Monat 24 die Daten zum Studienende berichtet hat, wie wir sie im Dossier präsentiert haben, und das zeigt sich auch anhand der medianen Beobachtungsdauer für beispielsweise den KCCQ, die im Dapa-Arm bei 17,8 Monaten und in der Placebogruppe bei 17,5 Monaten lag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das hat die Frage noch nicht ganz beantwortet. Die erste Frage war, warum Sie keine Ereignisanalysen gemacht haben. Die haben Sie noch nicht beantwortet. Auf die zweite Frage sind Sie eingegangen. Da muss ich vielleicht noch mal ausholen. Also, der Tag 421, der Beginn dieses Zeitraums von zehn Monaten, ist ungefähr Monat 14, und zu Monat 14 müssen laut Ihren Angaben ungefähr 4.300 Patienten noch unter Risiko sein. Zu Monat 15 sind laut Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aber nur noch 3.000 Patienten unter Risiko. Das heißt, zwischen Monat 14 und Monat 15 müssen ungefähr 1.000 Patienten entweder die Studie abgebrochen haben oder in dem Zeitraum zensiert worden sein. Ist das wirklich so? Das ist meine Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schulze.

**Herr Schulze (AstraZeneca):** Vielen Dank für die Frage. – Sie haben das jetzt anhand der Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt der Gesamtmortalität bewertet. Das hatten Sie auch in Ihrem Bericht so angeführt. Ich würde gerne die Rückfrage stellen, ob Sie vielleicht noch mal kurz erläutern könnten, worum es Ihnen genau geht. Ich habe das jetzt so verstanden, dass Sie auf den Monat 14 schauen und Sie da eine Anzahl von Patienten unter Risiko sehen, circa 4.000, und wir uns dann zu Monat 15 bei den circa 3.000 Patienten befinden, die unter Beobachtung sind, wie das in dem Kaplan-Meier-Plot für die Gesamtmortalität dargestellt ist.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich kann das noch mal erläutern. Also, alle Patienten, die zwischen Tag 421 und 780 ihren Fragebogen bekommen haben, sind in die Auswertung zu Monat 24 eingegangen. Das ist quasi das große Ende im Dossier, wie Sie es dargestellt haben, bezogen auf beide Arme sind es 4.304 Patienten. Das bedeutet, dass zum Beginn dieses Zeitraums, am Tag 421, also genau an Monat 14, genau 4.304 Patienten noch unter Risiko sein müssen. Das müsste auch in der Kaplan-Meier-Kurve so sein, sonst kann er es nicht. Für das Gesamtüberleben sind alle maximal beobachtet worden. Das heißt, zu Monat 14 müssten 4.300 Patienten unter Risiko sein. Diese Angabe gibt es aber nicht, weil da nur steht: Monat 12 und Monat 15 die Patienten unter Risiko in der Kaplan-Meier-Kurve. Zu Monat 15 in der Kaplan-Meier-Kurve sind es aber nur noch ungefähr 3.300 Patienten. Das heißt, es

muss einen Abfall von ungefähr 1.000 Patienten innerhalb eines Monats gegeben haben, damit das plausibel ist. Hier geht es um die Plausibilität der Daten. Wir hatten in der Dossierbewertung angemerkt, dass das nicht ganz plausibel ist. Sie haben jetzt erläutert, dass dieser Zeitraum dazwischen ist, der das irgendwie halbwegs erläutert. Nur passt das für mich immer noch nicht 100-prozentig zusammen. Deshalb meine Frage. Das ist eigentlich nur eine Klarstellung, ob das wirklich so sein kann, dass zwischen Monat 14 und Monat 15 ungefähr 1.000 Patienten zensiert werden. Da bin ich mir nicht sicher, ob das wirklich so ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Naheliegend. – Wer möchte etwas dazu sagen?

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Ich weiß nicht, Katja, ob Du dazu etwas sagen kannst. Ich bin mir nicht ganz sicher, ob ich Ihre Frage richtig verstehe, aber wir können das gerne mitnehmen und prüfen, wo die 1.000 Patienten zwischen diesen zwei Zeitpunkten, die Sie meinen, sind.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Eigentlich brauche ich konkret nur eine Zahl oder zwei Zahlen; die Anzahl der Patienten unter Risiko zu Monat 14. Wenn ich die hätte, wüsste ich, ob das passt oder nicht. Das ist die einzige Zahl, die ich bräuchte.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, Tag 421. Sie haben die 15 Monate, und da sind wir bei den 3.300, während wir in der Gesamtaufistung diese 4.304 haben. Das ist eigentlich relativ simpel. Sie müssten am Tag 421 entweder die 4.304 haben, dann wäre es deckungsgleich mit denen, die wir in der Nachbeobachtung hatten, also unter Risiko hatten, die danach noch nachgeliefert haben auf den Endzeitpunkt, oder Sie müssten eine andere Zahl haben, dann müsste man das korrigieren.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Genau. – Katja, haben wir die Zahl, oder müssen wir die global nachfragen?

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Die Zahlen müssten wir nachfragen, könnten wir aber sicherlich nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. – Jetzt habe ich Herrn Müller-Wieland dazu, und dann sind Sie wieder dran, Herr Vervölgyi.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich wollte kurz aus meiner Sicht unabhängig von dem wichtigen Punkt der Zahlenklärung – das werden wir wahrscheinlich nicht in der Gemeinschaft lösen – noch mal darlegen: Wenn es darum geht, die Lebensqualität zu bewerten, was vorhin sehr großzügig gemacht worden ist, und man konkret den KCCQ nimmt, der bei der Herzinsuffizienz allgemein und auch aus internationaler Sicht der am besten validierte für die Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist, dann gibt es – ich fand es persönlich zumindest eindrucksvoll – eine Analyse aus der DAPA-HF-Studie des KCCQ der 4.443 Patienten, und zwar nach vier Monaten und nach acht Monaten. Das ist im *Circulation* publiziert. Da hat man es auch einmal kategorisiert, ... also Verbesserung über 5 Punkte oder über 10 Punkte oder über 15 Punkte, was ein erheblicher Effekt ist über 15 Punkten. Da waren wir bei Dapagliflozin zum Beispiel im Summary Score bei über 43 Prozent und in der Placebogruppe nur bei 37 Prozent. Also, dieser kategoriale Wechsel wird zumindest im Moment beim KCCQ und beim PRO, und das ist uns allen sehr wichtig, sogar als sehr großer Effekt betrachtet, zumindest in der Literatur.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Jetzt wieder Herr Vervölgyi. Wir waren noch bei den offenen Fragen.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Genau. – Ich habe eine letzte Rückfrage zu den ARNIs. Dazu ist schon viel diskutiert und gesagt worden. Ich möchte nur sichergehen, dass wir kein Missverständnis haben. Es geht nicht darum, dass man jetzt eine Therapiesequenz erst ARNI und dann Dapagliflozin fordert, sondern in der Fragestellung, in der wir sind, geht es darum, in dem Arm, in dem kein Dapagliflozin gegeben wurde: Sind für die Patienten eigentlich alle therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft worden? Sind die tatsächlich optimal therapiert? Dazu gehört auch die Therapie mit den ARNIs. Wie gesagt, da habe ich alles verstanden, was Sie gesagt haben, dass das schwierig ist. Trotzdem passt das für mich noch nicht so ganz zu den Aussagen in der NVL. Einerseits steht darin, dass Patienten, die nach Erhalt von ACE-Hemmern, Betablockern und MRA noch symptomatisch sind, ein Wechsel auf ARNI angeboten werden soll. Immerhin zeigt Sacubitril/Valsartan einen Überlebensvorteil. Es steht auch darin, dass in Bezug auf die DAPA-HF bei ungefähr 89 Prozent der Patienten die therapeutischen Möglichkeiten nicht ausgeschöpft sind. Das passt für mich noch nicht hundertprozentig zusammen. Ich habe es eben so verstanden, dass man mit ARNI sehr zurückhaltend ist, einerseits aufgrund der Blutdrucksenkung und andererseits aufgrund des relativ hohen Aufwandes der Therapie. Können Sie das noch mal erläutern? Sind das wirklich die Gründe, dann gegebenenfalls auf einen Vorteil im Gesamtüberleben zu verzichten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu von den Klinikern? – Herr Rauch und dann Herr Ertl.

**Herr Prof. Dr. Rauch (AkdÄ):** Meine simple Überlegung ist die: Natürlich möchte ich nicht darauf verzichten, einen Patienten eine Zusatztherapie zu geben, die wahrscheinlich erfolgreich ist. Aber ich möchte nicht diesen strikten Weg einhalten müssen, wenn ich eine Alternative habe. Wenn ich eine neue Alternative der Therapie habe, dann, denke ich, ist es angemessen, dass ich zwischen den beiden Alternativen wählen kann, solange nicht ganz klar ist, dass eine viel besser ist als die andere.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Aber Herrn Vervölgyis Frage richtete sich auf den Vergleichsarm, wo wir die Alternative nicht haben, sondern wo gesagt worden ist, hier ist eine ARNI-Therapie wegen der median verbundenen Überlebensvorteile trotz aller Risiken in Betracht zu ziehen. Da ist die entscheidende Frage: Sind die 11 oder 12 oder 13 oder 14 Prozent im Rahmen dieses Vergleichsarmes ein realistischere mit Blick auf die Überlebensvorteile für eine solche Behandlung in Betracht kommender Patientenanteil? Sie haben das in Ihrer Stellungnahme bejaht, die AkdÄ, und sagt, das ist so. Das entspricht auch in etwa dem, was ich bislang gehört habe, wobei wir uns darüber streiten können, ob das 11 oder 15 Prozent sind. Das war die Frage von Herrn Vervölgyi. Er wollte nur klarstellen: Es geht nicht um Dapa oder ARNI, sondern es geht im Bereich der zweckmäßigen Vergleichstherapie darum: Sind die Patienten, die mit Betablockern etc. pp. therapiert worden sind, dann alle, bei denen es in Betracht gekommen wäre, in den Genuss einer ARNI-Therapieeskalation gekommen? So ist, glaube ich, das, was Sie adressieren wollten. – Jetzt habe ich Herrn Rauch gehabt, jetzt habe ich noch Herrn Professor Marx, der sich gemeldet hat, dann Herr Professor Ertl, und danach würden wir in den Fragen weitergehen. – Herr Professor Marx, bitte.

**Herr Prof. Dr. Marx (DKG):** Vielen Dank. – Zur Anmerkung von Herrn Vervölgyi: Im klinischen Alltag ist der Einsatz von ARNI häufig durch die blutdrucksenkende Wirkung limitiert. Das heißt, wenn Sie als Kliniker ganz praktisch jemanden haben, der einen Druck von 90 : 60 hat, dann bekommen Sie die Substanz nicht mehr rein oder nicht hochtitriert. Von daher ist die Ausschöpfung im Vergleichsarm realistisch. Das hat nichts damit zu tun, dass ich den Benefit nicht einkaufen will, sondern häufig praktisch nicht einkaufen kann, weil der Patient dann den ganzen Tag schwindlig durch die Gegend läuft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön und dann aber schwindelig vom Tode bewahrt wird. Das ist für den Juristen, Entschuldigung, Herr Marx. – Herr Professor Ertl, Sie erklären es jetzt dem dummen Juristen.

**Herr Prof. Dr. Ertl (DDG):** Diese Studie ist ganz pragmatisch, sie spiegelt einfach den Zustand so wider, wie er in Deutschland im Moment ist. Das ist der Prozentsatz an ARNIs, der gegeben wird, aus welchen Gründen auch immer. Das bedeutet nicht – das muss man auch zugeben –, dass nicht mehr Patienten vielleicht unter bestimmten Bedingungen noch ein ARNI bekommen könnten. Ich denke, dass das am Ende nichts groß ändern wird; denn der Wirkungsmechanismus ist ein völlig anderer. Die ARNIs sind, wenn man so will, zwar neuer, aber vergleichsweise traditionelle Medikamente, weil sie in das Renin-Angiotensin-System etc. eingreifen. Dabei nutzt es einen ganz anderen Weg für die Behandlung. Insofern, glaube ich, ist das nicht eine Alternative – das haben Sie richtig gesagt, Herr Hecken –, aber für den Alltag ist diese Studie geradezu ideal, weil sie den genauso widerspiegelt, wie wir ihn in Deutschland jetzt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich will an der Stelle noch mal darauf hinweisen, dass wir den pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auch mitgegeben haben, dass gemäß Leitlinienempfehlungen Patienten, die trotz leitliniengerechter Therapie mit ACE-Hemmern, Betablockern etc. pp. noch symptomatisch sind, einen Wechsel von ACE-Hemmern auf Sacubitril/Valsartan empfohlen werden soll, aber dann ist aufgrund der derzeit bestehenden Unsicherheiten bei Sacubitril/Valsartan bezüglich der Langzeitverträglichkeit und des Nebenwirkungsprofils, und da haben wir auch die Blutdrucksenkung und anderes, jedoch bei diesen Patienten besonders auf Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu achten. Das heißt, da ist dieser Switch drin, dass man nicht regelhaft für jeden Patienten, der klassischerweise auf ACE-Hemmern oder so etwas läuft, das als Therapiealternative in Betracht zieht, nur damit die Kliniker wissen, dass wir nicht gesagt haben, da muss jetzt um jeden Preis umgestellt werden, sondern wir haben das ausdrücklich für die Patientinnen und Patienten gesagt, bei denen es keine Kontraindikation gibt. Das war unser ausdrücklicher Hinweis zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Jetzt habe ich Herrn Marx, GKV-Spitzenverband, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. – Ich habe auch eine Frage im Zusammenhang mit der zVT, aber direkt an den pU. Hier geht es nicht um die ARNIs, sondern um Mineralkortikoidagonisten. Die Frage ist: Warum wurden teilweise bis zu 30 Prozent MRA in der Studie nicht gegeben? Können Sie Informationen dazu geben, warum die MRA in der Studie nicht eingesetzt wurden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. – Wer kann das für den pU? – Herr Müller-Wieland lächelt wissend. Der kommt danach dran. – Frau Rohwedder, bitte.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Generell war es im Studienprotokoll so, dass es den Ärzten jederzeit die Möglichkeit gab, alle Medikamente entsprechend einzusetzen. Bei den Einschlusskriterien für die Studie kann man sehen, dass vorausgesetzt war, dass zumindest ein ACE-Inhibitor oder ein Sartan oder ein ARNI in Kombination mit einem Betablocker gegeben werden sollte. Dann hieß es: und wenn indiziert, ein MRA. Das heißt, wir hatten dann halt zu Beginn der Studie, 71 Prozent der Patienten, wie Sie gerade gesagt haben, die das schon hatten. Über die Zeit wurde das noch mal ein wenig eskaliert, sowohl in der Dosis als auch neu initiiert bei weiteren 15 bis 16 Prozent der Patienten. Das heißt, es war jeweils die Möglichkeit gegeben. Die wurde zum Teil in Anspruch genommen. Es gab aber keinerlei Limitierung. Das heißt, es war dann jeweils der Arzt, der für den Patienten individuell entschieden hat, ob es hier Sinn macht oder ob dort vielleicht auch gewisse Kontraindikationen vorlagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Ausführungen. – Herr Marx, Frage beantwortet?

**Herr Dr. Marx:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann stelle ich fest, dass Herr Professor Böhm jetzt auch zugeschaltet ist. Weitere Fragen? – Ich schaue einmal in die Runde. Wen haben wir noch? – Herr Müller-Wieland, wollten Sie noch etwas ergänzen? Sie haben eben, als Herr Marx die Frage gestellt hat, nonverbal kommuniziert.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Nonverbal, genau. Das ist eine wichtige Frage, die wird genauso klinisch adaptiert und ist, glaube ich, sehr gut beantwortet worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, wunderbar. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zusammenzufassen, was aus seiner Sicht wichtig war. – Frau Büchner, jetzt noch mal kurz die ganze Stunde zusammenfassen, aber das sollten Sie bitte in 50 Minuten schaffen, weil wir noch vier Anwendungsgebiete und sechs Dossiers eines anderen Wirkstoffs in einer Kombination haben. – Bitte

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Ich habe nicht so viel zusammenzufassen. Ich glaube, wir haben viel über die zVT geredet. Ich hoffe, dass wir Verständnis darüber erzielen konnten, dass die zVT adäquat umgesetzt wurde und der Versorgungssituation in Deutschland entspricht. Zu den fehlenden 1.000 Patienten werden wir die Daten zu Tag 421 nachreichen. – Vielen Dank von unserer Seite für die konstruktive Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Büchner. Herzlichen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren, an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden in die Bewertung einzubeziehen haben, was hier diskutiert worden ist. – Für diejenigen, die nicht weiter mitanhören müssen, noch einen schönen Resttag. Der Rest der Truppe bleibt bitte jetzt noch gut gelaunt zusammen. Wir müssen uns heute wechselseitig motivieren. Wir werden auch die nächste Anhörung noch bewältigen. Damit ist diese Anhörung beendet. In drei Minuten geht es weiter mit vier Anwendungsgebieten und sechs Dossiers.

Schluss der Anhörung: 16:25 Uhr