

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Dapagliflozin (D-713)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 10. Januar 2022
von 11:00 Uhr bis 12:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Shekarriz
Frau Dr. Arnold
Frau Rohwedder
Herr Schulze

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG):**

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

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN):**

Herr Prof. Dr. Galle
Frau Dr. Kulschewski

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK):**

Herr Prof. Dr. Marx

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

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

Frau Dr. Stückemann
Frau Dr. Kuckelsberg

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

Herr Dr. Kuklan
Frau Dr. von der Osten

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

Frau Wilmer
Herr Dr. Merkel

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

Frau Hein
Frau Urbisch

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur zweiten Anhörung des ersten Anhörungstages in diesem Jahr! Ich wünsche allen ein gutes und frohes neues Jahr. Ich begrüße Sie zu der Anhörung zu Dapagliflozin in einem neuen Anwendungsgebiet, die chronische Niereninsuffizienz. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG. Zu der haben Stellungnahmen abgegeben die pharmazeutischen Unternehmen AstraZeneca, Novo Nordisk, Bayer Vital und Boehringer Ingelheim, von den Fachgesellschaften die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sowie von den Verbänden der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir auch in diesem Jahr Wortprotokoll führen, die Anwesenheit kontrollieren. Für AstraZeneca sind zugeschaltet Frau Dr. Shekarriz, Frau Dr. Arnold, Frau Rohwedder und Herr Schulze, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Dr. Wille, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Müller-Wieland und Herr Professor Dr. Gallwitz, für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie Herr Professor Dr. Galle und Frau Dr. Kulschewski, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Dr. Marx, für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Professor Dr. Sauerbruch, für Novo Nordisk Frau Dr. Stückemann und Frau Dr. Kuckelsberg, für Bayer Vital Herr Dr. Kuklan und Frau Dr. von der Osten, für Novartis Frau Wilmer und Herr Dr. Merkel, für Boehringer Frau Hein und Frau Urbisch sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pU die Möglichkeit geben, auf das Dossier, auf das Anwendungsgebiet und auf die Dossierbewertung einzugehen. Anschließend würden wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde starten. Wer macht das für Astra? – Bitte schön, Frau Shekarriz.

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, heute hier Stellung zu nehmen. Ich möchte zunächst die Teilnehmer seitens AstraZeneca kurz vorstellen. Wir sind hier mit zwei Kolleginnen aus der Medizin, Frau Rohwedder und Frau Arnold, sowie Herrn Schulze und mir aus dem Bereich Market Access.

Heute sind wir hier aufgrund der Nutzenbewertung zu Dapagliflozin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. In meinen Eingangsworten möchte ich im Wesentlichen auf folgende Punkte eingehen. Erstens möchte ich den ungedeckten medizinischen Bedarf in der Indikation Niereninsuffizienz adressieren und wie Dapagliflozin diesen Bedarf deckt. Zweitens werde ich im Anschluss auf die vom IQWiG vorgenommene Unterteilung der Patientenpopulation mit Niereninsuffizienz mit und ohne Herzinsuffizienz als Komorbidität eingehen. Das ist aus unserer Sicht ein sehr wichtiger Punkt, den wir heute klarstellen möchten. Drittens möchte ich auf weitere Punkte eingehen, die das IQWiG in seiner Nutzenbewertung anmerkt, nämlich die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der DAPA-CKD- und der DAPA-HF-Studie und die Erfassung der unerwünschten Ereignisse.

Wir alle kennen Dapagliflozin für die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes sowie für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Für Diabetes hatte der G-BA 2019 einen geringen Zusatznutzen und für die Herzinsuffizienz zuletzt im Mai 2021 einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dapagliflozin festgestellt. Seit August 2021 ist Dapagliflozin auch für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz – die ich im Folgenden als CKD abkürze – zugelassen. Grundlage dieser Zulassung ist die DAPA-CKD-Studie. Die CKD

ist eine chronisch progrediente Erkrankung. Die betroffenen Patienten haben einen sehr hohen ungedeckten medizinischen Bedarf, der durch eine deutlich erhöhte Gesamtsterblichkeit, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, eine sich stetig verschlechternden Symptomatik in Verbindung mit dem Fortschreiten der Erkrankung und eine häufig stark beeinträchtigte Lebensqualität gekennzeichnet ist. Dabei ist die einschneidendste Folgekomplikation der Erkrankung das terminale Nierenversagen, das mit einer chronischen Dialysepflicht oder der Notwendigkeit einer Nierentransplantation einhergeht. Nur so kann das Überleben der Patienten sichergestellt werden. Daher sind das Verlangsamen des Fortschreitens der Erkrankung, aber auch die Reduktion der Gesamtsterblichkeit ganz wesentliche Ziele in der Therapie der CKD. Die bislang verfügbaren Therapieoptionen wie die ACE-Hemmer oder die Angiotensinrezeptorblocker können nur bedingt Abhilfe leisten, da sie insbesondere keine Verbesserung bei der Gesamtmortalität nachweisen.

Die Zulassungsstudie für Dapagliflozin, also die DAPA-CKD, ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der über 4.000 erwachsene Patienten mit einer CKD untersucht wurden. Die Behandlung erfolgte mit 10 mg Dapagliflozin oder Placebo zusätzlich zu einer patientenindividuellen Hintergrundtherapie für die CKD sowie für Komorbiditäten. Unter anderem zeigte sich in der DAPA-CKD-Studie unter zusätzlicher Gabe von Dapagliflozin zur bestehenden Hintergrundtherapie eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität um 31 Prozent, der Niereninsuffizienz im Endstadium um 36 Prozent, der chronischen Dialysebehandlung um 34 Prozent sowie der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen um 49 Prozent und der Gesamthospitalisierungen um 17 Prozent.

Gleichzeitig sehen wir einen signifikanten Vorteil bei der Verschlechterung der Lebensqualität, was aufgrund des progredienten Charakters der Erkrankung besonders relevant für die Patienten ist. Außerdem traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse statistisch signifikant seltener im Dapagliflozin-Arm auf. Die DAPA-CKD-Studie liefert damit bedeutsame neue wissenschaftliche Erkenntnisse für die Behandlung von Patienten mit CKD.

Für unser Dossier haben wir neben der DAPA-CKD-Studie auch die Teilpopulation mit CKD aus den Studien DAPA-HF und DECLARE analysiert und in unserem Dossier präsentiert. Außerdem haben wir eine Metaanalyse mit über 12.000 Patienten aus diesen drei Studien präsentiert. Diese Ergebnisse zeigen konsistente und signifikante Behandlungsvorteile von Dapagliflozin, die im Einklang mit den Einzelergebnissen der DAPA-CKD-Studie stehen. Das IQWiG berücksichtigt in seiner Bewertung die Ergebnisse der DAPA-CKD-Studie sowie die der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF-Studie. Die DECLARE-Studie und die Metaanalyse werden nicht berücksichtigt.

Damit sind wir schon bei meinem zweiten und einem wesentlichen Punkt, nämlich der vom IQWiG vorgenommenen Unterteilung der Patientenpopulation mit CKD mit bzw. ohne Herzinsuffizienz als Komorbidität. Hier stellt das IQWiG auf Grundlage der DAPA-CKD-Studie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei CKD-Patienten ohne Herzinsuffizienz fest, während auf Grundlage der CKD-Teilpopulation der DAPA-HF-Studie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei CKD-Patienten mit gleichzeitiger Herzinsuffizienz festgestellt wird. Wir kommen hier zu einer anderen Einschätzung. Abgesehen davon, dass wir keine medizinische Begründung dafür sehen, warum diese Patientenpopulationen unterschiedlich zu bewerten wären, sehen wir anhand unserer Subgruppenanalysen aus der Stellungnahme, dass die positiven Effekte von Dapagliflozin immer unabhängig von dem Vorliegen von Komorbiditäten sind. In der DAPA-CKD-Studie sehen wir keine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal einer Herzinsuffizienz für die wichtigsten Endpunkte der Nutzenbewertung. Wenn wir uns die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Herzinsuffizienz aus der Metaanalyse anschauen – mit Daten zu mehr als 12.000 CKD-Patienten –, bestätigt sich dieses Bild. Somit sehen wir im Fazit gleichgerichtete Therapieeffekte für CKD-Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz. Eine Unterteilung der Patientengruppen halten wir für nicht adäquat.

Vielleicht noch kurz ergänzend dazu: Das steht auch im Einklang mit der Nutzenbewertung des G-BA von Dapagliflozin bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Der beträchtliche Zusatznutzen wurde damals für die Gesamtpopulation ohne eine weitere Unterteilung zum Beispiel nach CKD-Status bestimmt.

Lassen sie mich nun einen weiteren Punkt aus dem IQWiG-Bericht aufgreifen, nämlich die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das IQWiG hat auf zwei Punkte hingewiesen, zum einen, dass in der DAPA-CKD- und der DAPA-HF-Studie die Vergleichstherapie nur mit Einschränkungen eine adäquate Umsetzung der zVT darstellt, und zum anderen den Anteil an Patienten mit Sacubitril/Valsartan in der DAPA-HF-Studie.

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. Die Daten zu den Therapieanpassungen im Studienverlauf, die wir mit der Stellungnahme vorgelegt haben, zeigen, dass in der DAPA-CKD-Studie bei ungefähr der Hälfte aller Patienten im Studienverlauf die renale, kardiovaskuläre und diabetischspezifische Begleitmedikation angepasst wurde. Auch in der DAPA-HF-Studie wurden im vergleichbaren Ausmaß bei ungefähr 60 Prozent der Patienten Therapieanpassungen vorgenommen. Was man auch wissen muss, ist, dass zur Baseline die Patienten bereits sehr gut therapiert worden sind. Hier sehen wir in der DAPA-CKD-Studie 99,7 Prozent der Patienten zur Baseline auf einer Therapie der CKD oder einer Begleiterkrankung und circa 97 Prozent auf einem ACE-Hemmer oder ARB, was die Empfehlung in den ESC-Leitlinien, aber auch in der NVL widerspiegelt.

Wenn wir uns die Diabetesmedikation anschauen, sehen wir hier auch, dass nahezu alle Patienten mit Typ-2-Diabetes zu Studienbeginn eine Diabetesmedikation erhielten. Mehr als die Hälfte wurde mit Insulin, rund die Hälfte mit Metformin und rund ein Viertel mit DPP4 und Sulfonylharnstoffen behandelt. Auch in der DAPA-HF- und der DECLARE-Studie zeigten sich vergleichbar hohe Anteile der Hintergrundmedikation zu Studienbeginn.

Insgesamt können wir feststellen, dass die Patienten zur Baseline sehr gut therapiert waren, aber auch in Abwägung von Nutzen und Risiko auf patientenindividueller Basis während der Studie weiter angepasst worden sind. Somit können wir sagen, dass die zVT adäquat umgesetzt worden ist.

Ein weiterer Punkt des IQWiG war, wie bereits im Nutzenbewertungsverfahren zur DAPA-HF-Studie diskutiert, der Anteil der Patienten mit Sacubitril/Valsartan, also einem ARNI. Ich möchte in zwei kurzen Sätzen erinnern, was besprochen wurde. Wir haben damals dargestellt, dass die Versorgungsanteile bei Herzinsuffizienzpatienten mit einem ARNI tatsächlich mit der Größenordnung des ARNI-Einsatzes in der DAPA-HF-Studie vergleichbar sind und damit die zVT adäquat umgesetzt wurde. Die adäquate Umsetzung der Therapie mit einem ARNI in der DAPA-HF-Studie wurde durch die Kliniker während der Anhörung und schließlich im Beschluss des G-BA bestätigt. Wenn wir uns jetzt die Anpassungsraten der DAPA-HF-Studie in der CKD-Teilpopulation ansehen, stellen wir fest: Wir haben zur Baseline 11 Prozent Patienten, die auf einer ARNI-Therapie sind. Außerdem sehen wir weitere Dosierungsanpassungen oder Neuintiierungen, die in einer ähnlichen Größenordnung liegen, wie wir sie in der DAPA-HF-Gesamtpopulation bereits gesehen haben. Somit erachten wir auch hier die zVT als adäquat umgesetzt.

Als weiteren Punkt, weshalb die Aussagesicherheit gemäß IQWiG maximal ein Anhaltspunkt sein kann, hat das IQWiG die Erfassung der unerwünschten Ereignisse angeführt, die nicht vollständig beurteilt werden könnten, weil Angaben zu nicht schwerwiegenden UEs unvollständig seien. Hierzu kann man sagen, dass die Erfassung der UEs im Rahmen der DAPA-CKD-Studie mit den Zulassungsbehörden abgestimmt wurde und entsprechend der Vorgabe der Zulassungsbehörde umgesetzt worden ist. Außerdem ist das Sicherheitsprofil in früheren Studien umfassend untersucht worden. Die behandelnden Ärzte haben mittlerweile viel Er-

fahrung mit diesem Wirkstoff, der in der Versorgung bei mehr als 10 Millionen Patienten eingesetzt wurde.

Ein weiterer Punkt des IQWiG war, dass keine Daten zu UEs für den gesamten Beobachtungszeitraum vorliegen. Wie wir anhand der mit der Stellungnahme nachgereichten Analysen sehen, zeigen sich für den gesamten Beobachtungszeitraum statistisch signifikante Effekte hinsichtlich der Reduktion von insbesondere schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Zuletzt haben wir die vom IQWiG angemerkten SUEs und Abbrüche wegen UEs unter Ausschluss weiterer erkrankungsbezogener Ereignisse nachgeliefert und sehen auch hier weiterhin einen statistisch signifikanten Vorteil bei den SUEs unter Dapagliflozin. Somit haben wir hier eine hohe Aussagesicherheit und damit einen Beleg für einen Zusatznutzen.

Im Fazit sehen wir den Zusatznutzen von Dapagliflozin für die Gesamtpopulation der CKD-Patienten unabhängig vom Vorliegen einer Herzinsuffizienz als erheblich an, da Dapagliflozin bisher unerreichte und ausschließlich positive Effekte in allen Nutzenkategorien des G-BA zeigt. Insbesondere sehen wir hierbei eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer und eine Reduktion von schwerwiegenden renalen und kardiovaskulären Ereignissen, insbesondere ein Fortschreiten der Erkrankung in das Nierenendstadium mit Dialysepflicht. Wir sehen aber auch eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung und Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Damit bin ich am Ende meiner Ausführungen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Shekarriz, für diese Einführung. – Ich will zwei Punkte aufgreifen, die Sie als wesentliche Punkte adressiert haben. Daher die Frage an die Kliniker: Unterscheiden sich Patienten mit einer Niereninsuffizienz und einer gleichzeitigen Herzinsuffizienz grundlegend von Patienten mit einer Niereninsuffizienz und anderen Begleiterkrankungen in Therapie und Prognose?

Zweiter Punkt. Sie hatten die Kritik des IQWiG an der Umsetzung der zVT angesprochen. Wie werden Patienten mit einer Niereninsuffizienz und einer gleichzeitigen Herzinsuffizienz in der klinischen Praxis behandelt? Wie werden – möglicherweise quantifizierbar – die unterschiedlichen Wirkstoffe zur Anwendung gebracht?

Das sind wesentliche Fragestellungen, mit denen wir uns am Ende in der Bewertung auseinandersetzen müssen. – Die erste Wortmeldung kam von Herrn Professor Mühlbauer. Ich lade jedoch die anderen Kliniker ebenfalls ein, sich zu melden. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Einen schönen guten Morgen! Wenn Sie es vorziehen, die beiden Fragen zunächst zu behandeln, würde ich zurücktreten, weil ich eher eine generelle Einschätzung des Gesamtgegenstandes vornehmen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Galle, bitte, zur Beantwortung der beiden Fragen.

Herr Prof. Dr. Galle (DGfN): Schönen guten Morgen! Danke, dass Sie mir das Wort geben. – Ganz einfach: Herz und Niere gehören zusammen – das ist allen klar –, aber die jeweiligen Therapien unterscheiden sich schon. Haben wir beispielsweise eine Herzinsuffizienz vorliegen, dann kann man bestimmte Therapieschemata bei einer fortgeschrittenen Nierenerkrankung nicht mehr so gut anwenden. Ein Beispiel sind die ARNIs. ARNIs sind bestens etabliert in der Herzinsuffizienz, aber mit Vorsicht zu genießen, wenn man gleichzeitig eine fortgeschrittene Nierenerkrankung hat. Das ist zu berücksichtigen, wenn man die Begleittherapie betrachtet. Nephrologen sind ziemlich vorsichtig beim Einsatz der ARNIs. Wir wissen, dass sie akutes Nierenversagen auslösen können. Deswegen ist die Begleittherapie durchaus in Abhängigkeit von der jeweiligen Erkrankungsentität zu sehen, in wechselseitiger Beeinflussung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Galle. – Herr Professor Marx, ich erteile das Wort nach Aachen, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Jawohl, vielen Dank. – Aus Sicht des Kardiologen kann man das dergestalt ergänzen, dass in der Tat die Therapiemöglichkeiten beim Vorliegen einer Niereninsuffizienz für Patienten mit Herzinsuffizienz eingeschränkt sind. Sie haben nach der Prognose gefragt. Die Prognose der Patienten, die die beiden Komorbiditäten haben, ist deutlich eingeschränkt. Von daher ist die Therapiemöglichkeit über den SGLT-2-Inhibitor, der bei beiden Komorbiditäten eingesetzt werden kann und prognostischen Benefit bringt, von hoher prognostischer klinischer Relevanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Marx. – Gibt es sonstige Wortmeldungen dazu, vielleicht zur zVT? – Was ist ansonsten klinische Praxis in der Behandlung von Niereninsuffizienz und gleichzeitiger Herzinsuffizienz? – Frau Kulschewski.

Frau Dr. Kulschewski (DGfN): Es gibt viele Therapien, die man abbrechen muss und nicht durchführen kann, weil die Niereninsuffizienz schlechter wird. Die ARNIs, aber auch die Therapien mit AT1-Rezeptoren oder ACE-Hemmern können nicht immer durchgeführt werden. Man muss zusätzliche Medikamente geben, wenn es zu Hyperkaliämien kommt. Diese Patienten progressieren in der Praxis, wie eben schon gesagt wurde, relativ schnell. Dadurch, dass man die Herzinsuffizienztherapie nicht komplett so durchführen kann, wie es laut Leitlinien gemacht werden sollte, ist das Progressionsrisiko für beide Krankheiten, also sowohl für die Niere als auch für das Herz, deutlich rascher. Da bieten schon die SGLT-2-Inhibitoren eine gute Möglichkeit, weil sie nicht dieses Nebenwirkungsspektrum aufweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kulschewski. – Herr Marx noch einmal.

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Aus Sicht des Kardiologen sind die vier Eckpfosten der Herzinsuffizienztherapie die ARNIs, die Betablocker, die Mineralokortikoidrezeptorantagonisten und der SGLT-2-Inhibitor. Professor Galle ist auf die ARNIs eingegangen. Hier haben wir bei CKD in der GFR unter 30 keine Daten. Die MRAs – Spironolacton, Eplerenon – sind häufig wegen der Hyperkaliämie ein Problem und können nicht gegeben werden. Es bleibt der Betablocker. Bei einem gewissen Kollektiv, das bradykard ist, geht das nicht. Den SGLT-2-Inhibitor, der gerade in diesem Kollektiv eine Therapieoption darstellt, setzen wir auch aus Sicht der Klinik ganz früh bei den Herzinsuffizienzpatienten in der Klinik ein respektive wie die GFR letztendlich in diesem Bereich, über 25, ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Eine ganze Menge ist schon gesagt worden. Deshalb kann ich ein bisschen zusammenfassen. Ich glaube nicht, dass wir heute grundsätzlich über einen Therapiefortschritt für die Niereninsuffizienz durch die SGLT-2-Inhibitoren – im heutigen Fall Dapagliflozin, es wird vermutlich ein Gruppeneffekt sein – sprechen. Es geht eher um die Feindiskussion des Ausmaßes und der Belegstärke. Man muss schon sagen – das hat man auch den Ausführungen von Frau Shekarriz entnommen –, dass es Dinge gibt, die man in diesem ganzen Datenkonstrukt methodisch diskutieren muss. Ich wiederhole das nicht im Detail. Ob die Erfassung der Nebenwirkungen vollständig war, ist zur Diskussion zu stellen. Ob die zVT, insbesondere was Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz angeht, wirklich vollständig war, ist sicher zumindest eine Diskussion wert. Dann finde ich persönlich als ein Mensch, der sich seit 30 Jahren mit dem Blutdruck beschäftigt, den Unterschied des systolischen Blutdrucks von 3 mmHg bis 4 mmHg in den Gruppen Placebo respektive Dapagliflozin diskussionswürdig und natürlich auch die Repräsentanz der renalen Studienpopulation in der DAPA-HF-Studie. Ich denke, das Entscheidende, warum wir durchaus die Unterteilung zwischen der Komorbidität chronische Niereninsuffizienz mit und ohne Herzinsuffizienz vornehmen müssen, ist das Ergebnis, das wir gesehen haben. Das ist das, was uns Ärzte erzählt: Was bleibt am Ende des Tages für den Patienten? Wir sehen bei den Patienten ohne Herzinsuffizienz eine 2,1-prozentige Verbesserung, also Verringerung der Mortalität, und wir sehen eine 2,4/2,5-prozentige Verbesserung – so habe ich das in Erinnerung – der terminalen Niereninsuffizienz. Das ist tatsächlich ein Effekt, den man für klinisch relevant halten muss. 2 Prozent sind – daran haben wir uns längst gewöhnt – in diesen ausgezitzten Therapiesitua-

tionen tatsächlich etwas Gutes. Deshalb hat sich die AkdÄ in diesem Fall angeschlossen und gesagt: Der Zusatznutzen muss in dieser Population als beträchtlich angesehen werden.

Wir sehen aber keinen Effekt auf die Mortalität, und wir sehen sogar einen Anstieg – das ist numerisch und nicht signifikant – der terminalen Niereninsuffizienz bei den Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz. Ich möchte gar nicht pharmakologisch ausholen, wo ich das alles begründen könnte. Wir haben die Zahlen, die wir sehen. Dementsprechend ist dieser Effekt allenfalls moderat. Dementsprechend halte ich es für sehr sinnvoll, dass man zwischen diesen beiden Populationen von Patienten entscheidet. Das heißt nicht, dass das in einigen Jahren, wenn wir entsprechende Therapieerfahrung gewonnen haben, vielleicht ein anderes Bild geben wird. Aber wir müssen aufgrund der Datenbasis entscheiden, die wir heute sehen. Da sehen wir einen geringen Effekt für die Patienten mit begleitender symptomatischer Herzinsuffizienz. Deshalb halte ich es für sinnvoll, dass man diese Unterscheidung trifft und hier tatsächlich nur einen geringen Zusatznutzen bewertet.

Zu den methodischen Fragezeichen, die ich nicht im Detail diskutieren möchte – es sind schon fast alle angesprochen worden –: Über einen Anhaltspunkt geht es zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht hinaus. Wir wünschen uns selbstverständlich bessere Daten. Ich bin überzeugt, dass sie kommen werden, zusammen mit anderen Studien zum Teil zu derselben Substanz, zum Teil aus der gleichen Wirkstoffgruppe. Dementsprechend ist unser Plädoyer: ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei den Patienten ohne Herzinsuffizienz und ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei den Patienten mit begleitender symptomatischer Herzinsuffizienz. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Mühlbauer. – Ergänzend, Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich würde das ganz kurz ergänzen, weswegen wir für einen Anhaltspunkt für die Patienten ohne Herzinsuffizienz gekommen sind. Wir sehen durchaus Probleme. Ich weiß nicht, ob in der DAPA-CKD-Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt worden ist. Es war ein Kollektiv, wo die Patienten zu 68 Prozent einen Diabetes hatten. Die GFR lag bei 41 Prozent über 45 ml/min, wo die SGLT-2-Inhibitoren eingesetzt werden können, und 38 Prozent der Patienten hatten eine kardiovaskuläre Vorerkrankung. Für alle Patienten, für alle drei Kriterien – leider haben wir diese Zahlen nicht –, für diese Schnittmenge zumindest aus den uns vorliegenden Zahlen, die ich habe bilden lassen, wäre eine Therapie in der Vergleichsgruppe mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga, was in allen Studien numerisch keine Rolle gespielt hat, induziert gewesen. Insofern sehen wir auch in der DAPA-CKD-Studie die Vergleichstherapie nicht ganz adäquat umgesetzt.

Der zweite Punkt – Herr Mühlbauer hat ihn schon angesprochen – ist die Einstellung des Blutdrucks. Unsere Auffassung ist, dass insgesamt die Blutdruckeinstellung in der DAPA-CKD-Studie fraglich optimal war. Da gibt es sicherlich zurzeit etwas unterschiedliche Empfehlungen, wie der Blutdruck bei chronischer Niereninsuffizienz eingestellt werden sollte. Die ganz aktuellen Empfehlungen der KDIGO sagen, dass die Patienten auf einen systolischen Blutdruck unter 120 gesenkt werden sollten. In der Vorversion von 2013 war es so, dass die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Albuminurie einen Blutdruckwert unter 130 als Ziel hatten. Diese Werte werden weder im Interventionsarm noch im Vergleichsarm in der DAPA-CKD-Studie erreicht. Auch hier haben wir Zweifel, ob die Begleittherapie der Hypertonie in diesem Fall ausreichend war. Auch deswegen unsere Einschätzung, dass wir allenfalls zu einem Anhalt für einen Zusatznutzen – den wir natürlich grundsätzlich sehen – gekommen sind. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Wille. – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat: Vielen Dank, Professor Hecken. Ich würde gerne das unterstützen, was Herr Mühlbauer vorhin gesagt hat, und unsere Aufteilung bei der Ableitung des Zusatznut-

zens nach Patienten und Patientinnen mit Herzinsuffizienz und ohne Herzinsuffizienz erklären. Zunächst einmal haben wir die Situation, dass wir in der DAPA-CKD ausschließlich Patienten mit einer Albuminurie haben, das heißt mit einer UACR ab 200. Wir haben also die Situation, dass die Zulassungsstudie nicht das gesamte Anwendungsgebiet umfasst. Denn in dem sind auch Patienten ohne eine Albuminurie enthalten. Allein das ist für uns ein Grund, zu schauen: Was haben wir aus den anderen Studien noch an Evidenz? Hier hat der pU die Teilpopulation aus der DAPA-HF geliefert. Leider wissen wir für die DAPA-HF nicht, ob diese Patienten eine Albuminurie haben. Wir gehen jedoch stark davon aus, dass hier Patienten enthalten sind, die keine Albuminurie haben, zumindest teilweise.

Wenn wir auf die Daten schauen – das ist das, was Herr Mühlbauer vorhin gesagt hat –, sehen wir, wenn wir auf die Ergebnisse schauen, sehr unterschiedliche Basisrisiken für die renalen Endpunkte, für die Mortalität. Das war der Grund für uns, diese Studien getrennt zu betrachten und getrennt abzuleiten. Woran das liegt, ist schwer zu beantworten. Welche Rolle die Albuminurie spielt, das wäre meine Frage an die Kliniker, was sie dazu denken, welche Rolle das Alter der Patienten spielt. In der DAPA-HF sind die Patienten rund zehn Jahre älter. Die Studiendauer war kürzer. Das heißt, das ist schwierig zu eruieren. Für uns war das zusammengenommen ein Grund, eine separate Ableitung vorzunehmen.

Auch die nachgereichten Subgruppenanalysen des Herstellers ändern nichts an dieser Einschätzung. Das sind zum einen Subgruppenanalysen aus der DAPA-CKD, die sehr wenige Patienten mit Herzinsuffizienz enthielten. Das ist aus unserer Sicht nicht aussagekräftig. Das gilt auch für die Subgruppenanalysen aus der IPD-Metaanalyse, die die Studie DECLARE enthalten, die aus unserer Sicht nicht zum Studienpool gehört. Auch die Subgruppenanalysen aus der DAPA-HF sind für uns nicht aussagekräftig.

Wir sehen keinen Widerspruch zu dem Verfahren zur Herzinsuffizienz. Bei den Herzinsuffizienzpatienten, die eine Niereninsuffizienz haben, ist es von untergeordneter Relevanz, ob sie neben der Herzinsuffizienz auch noch eine Niereninsuffizienz haben. Wir haben, basierend auf den Daten, den Eindruck, dass die Herzinsuffizienz wesentlich schneller progredient als die CKD verläuft. Anders herum ist es hier im Anwendungsgebiet der Niereninsuffizienz wichtig, zu unterscheiden, ob die Patienten zusätzlich eine Herzinsuffizienz haben, weil wir, bezogen auf die renalen Endpunkte, dort völlig andere Ergebnisse sehen. Das ist das, worauf wir uns auch bei der Bewertung stützen müssen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Preukschat. – Frau Wenzel-Seifert möchte daran anknüpfend eine Frage stellen. Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank, dass Sie mich dazwischenschieben. – Ich habe es aus den Beiträgen so verstanden, dass es schon etwas ausmacht, ob ein Patient mit einer Herzinsuffizienz eine Niereninsuffizienz hat oder nicht, weil damit die therapeutischen Optionen eingeengt sind. Ich habe verstanden, dass nur der Betablocker relativ gefahrlos eingesetzt werden kann und natürlich die neuen Substanzen, dass es aber bei den anderen Substanzen, die man einsetzt, ACE-Hemmer oder Sartane oder ARNIs, Probleme gibt, wahrscheinlich hauptsächlich wegen der Hyperkaliämien, die aufgrund der Niereninsuffizienz eintreten können und die mit herkömmlichen Mitteln relativ schwer in den Griff zu bekommen sind. Insofern habe ich die Argumentation, bei der Unterscheidung nach Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz hat die Herzinsuffizienz im Verfahren keine Rolle gespielt, nicht ganz nachvollziehen können. Deswegen die Frage an die Kliniker: Sehen Sie das auch so, und was ist tatsächlich das Problem mit der Herzinsuffizienz bei der Niereninsuffizienz und umgekehrt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wenzel-Seifert. – Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte in Erinnerung rufen: Bei der Niereninsuffizienz gibt es zwei Themen. Das eine ist: Die DAPA-CKD-Studie ist eine der größten Studien

bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die wir je gehabt haben. Das heißt, die Datenlage ist groß. Das Zweite ist: Selbstverständlich sind in DAPA-CKD Patienten nicht nur mit einer Funktionseinschränkung, sondern auch mit einem Nierenschaden eingeschlossen worden. Den Nierenschaden hat als Indikator die Albuminausscheidung definiert. So weit zur Bedeutung der Albuminurie vs. eGFR. Dann nimmt man – das ist auch sinnvoll – Patienten, wo man in absehbarer Zeit Endpunkte sowohl für die Niere als auch kardiovaskulär die Gesamtsterblichkeit und Hospitalisierung erreicht. Es ist nicht nur die größte Studie, sondern die Patienten sind nach internationalen und nationalen Leitlinien basisbehandelt. Eingangs wurde erwähnt, dass die klare Empfehlung als Basistherapie ein Renin-Angiotensin-Aldosteron-Hemmer ist, eine Hemmung des RAA-Systems. Die hatten 98,4 Prozent der Patienten. Das ist besser als jeder Versorgungsstandard, unter denen Sie in viralen Versorgungsdaten gehen. Deswegen, Herr Hecken, wenn Sie die Frage stellen: „Was würde passieren, wenn wir den SGLT-2-Hemmer nicht hätten?“, dann würde es laut dieser Studie passieren, dass mehr Patienten sterben und häufiger eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln.

Nun zum Blutdruck. Im Mittel hatten die Patienten on Treatment ungefähr 132. Ob 135 oder 132, das ist im Mittel eine sehr gute Einstellung. Auch die Subgruppenanalyse, ob über 130 oder unter 130, gab keinen Unterschied. Wenn man dann sagt: „Wie bewerten wir Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz?“ – das kann Herr Marx als Kardiologe kommentieren –, da ist die Diagnose der Herzinsuffizienz und die Feststellung eines Schwellenwertes durchaus ein sehr weicher Parameter. Man muss einfach sagen, dass es fortgeschrittene, schwerkranke Patienten sind. Warum macht man große Studien? Um primäre Aussagen zu haben.

Frau Preukschat, Sie haben festgestellt, dass die Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz in der DAPA-CKD-Studie nicht ausreicht, um daraus eine Schlussfolgerung zu ziehen. Deswegen hat es uns bei der Betrachtung des Gutachtens gewundert, dass Sie dezidiert daraus eine Schlussfolgerung ziehen, indem Sie aus unserer Sicht weiterhin nicht nachvollziehbar eine sicherlich nachvollziehbare, klinisch gewollte – von der Datenlage und von der wissenschaftlichen Basis her kann man das nicht machen – kleine Gruppe herausziehen und ihr in der Bewertung eine Bedeutung geben, die sie einfach nicht hat. Man muss sagen: Wir haben die Daten nicht, die Datenmenge ist zu klein. Nun kommt die DAPA-HF. Sie haben die Frage: Wie wollen wir Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz behandeln, mit und ohne CKD? Dafür haben wir extra die große Endpunktstudie zur Herzinsuffizienz. Aber zu sagen, wir haben eine ganz kleine Gruppe bei DAPA-CKD, die noch nicht einmal mit einer positiven Interaktion belegt ist, und nehmen modifizierend Stellung zu der Gesamtbeurteilung, die Sie bereits getroffen haben, zu der dezidierten, in der Indikation begründeten Endpunktstudie: Auch das können wir aus Sicht unserer medizinischen Fachgesellschaft und auch aus klinischer Sicht nicht nachvollziehen.

Lange Rede kurzer Sinn: Wir haben eine große Studie. Wir haben progressiv schwer erkrankte Menschen. Sie haben hochsignifikant 31 Prozent Gesamtsterblichkeit. Was will man noch mehr, wenn man einen Zusatznutzen oder eine Bewertung haben will? Sie haben den primären Endpunkt, die terminale Niereninsuffizienz, kombiniert Reduktion um 44 Prozent. Dann haben Sie eine ganz kleine Gruppe, die man zwar in der Tabelle sieht, die aber klinisch wirklich schwer zu definieren ist, nämlich mit einer begleitenden symptomatischen Herzinsuffizienz – wobei man fragen kann, was Herzinsuffizienz und was Niereninsuffizienz bei diesen fortgeschrittenen niereninsuffizienten Patienten ist –, die aber in der Subgruppenanalyse keinen Anhalt für eine positive Interaktion gibt. Sie sagen selber, die Gruppe ist zu klein. Deswegen würden wir sagen: Das sehen wir, die beobachten wir, aber daraus ziehen wir keine modifizierende Schlussfolgerung.

Deswegen bleiben wir als medizinische Fachgesellschaft dabei: Bitte Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen. Ansonsten muss man wirklich sagen: Das ist ein Game Changer für die klinische Nephrologie, und so sollten wir sie auch bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Frau Shekarriz vom pU.

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Ich möchte nur ganz kurz darauf hinweisen, warum wir diese Ableitung getroffen haben, dass wir die Trennung von Herzinsuffizienz und Komorbidität nicht vorgenommen haben. Das steht aus unserer Sicht in Einklang mit der Interpretation und Art der Darstellung von Subgruppenanalysen, die in der Regel im Rahmen der Nutzenbewertung steht, wonach nur im Falle von positiven Interaktionstests Subgruppenbetrachtungen überhaupt inhaltlich bewertet werden. Hier haben viele Subgruppenanalysen eindrücklich gezeigt: Es zeigt sich keine Effektmodifikation. Das beweisen auch die Interaktionsp-Werte. Dann sehen wir noch die positiven Therapieeffekte von Dapagliflozin in allen Studien inklusive der Metaanalyse, auch hier unabhängig vom Vorliegen einer Herzinsuffizienz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Shekarriz. – Herr Professor Sauerbruch.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Wir stehen alle nicht so weit auseinander. Die Diskussion über zVT und Subgruppenanalyse ist eine häufige Diskussion mit dem IQWiG. Hier haben wir ein Therapieprinzip, das im letzten Jahrzehnt für Diabetes, Herzinsuffizienz und jetzt auch Niereninsuffizienz positiv gezeigt wurde. Mein Punkt ist der: Wenn Sie als Internist diese Patienten haben und haben die Probleme mit der RAS-Inhibition, was soll der Internist machen? Herr Müller-Wieland hat schon darauf hingewiesen, dass wir ein Problem haben, zu sagen, welcher Grad der Herzinsuffizienz besteht. Soll er bei einem Patienten wirklich unterscheiden zwischen schwerer, leichter oder keiner Herzinsuffizienz, wenn er eine Niereninsuffizienz hat und Probleme mit der RAS-Inhibition? In der Praxis ist das meiner Ansicht nach eine marginale Frage. Es ist hier sehr gut gezeigt worden, dass dieses Therapieprinzip sogar das Gesamtüberleben verbessert. Ich glaube, man sollte diese Trennung nicht vornehmen, auch im Sinne der Behandlung der Patienten. Es kann sein, dass diese Patienten im Laufe der Behandlung eine Herzinsuffizienz entwickeln. Ich glaube, wir sollten hier pragmatisch vorgehen. Die Interaktion zwischen Herz, Niere, Gefäßsystem und Diabetes liegt bei den meisten Patienten vor. Dann ist es vernünftig, wenn der niedergelassene Internist ohne zu große Einschränkungen ein solches doch sehr effizientes Therapieprinzip an die Hand bekommt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Sauerbruch. – Herr Professor Mühlbauer, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte es ganz kurz machen, weil eigentlich schon alles gesagt worden ist. Ich möchte nach Herrn Müller-Wieland und jetzt Herrn Sauerbruch aus ärztlicher Sicht antworten. Wir behandeln die Patienten, um einen Benefit zu haben. Wir müssen uns Gedanken machen – das ist auch der Auftrag dieses Verfahrens, warum wir heute zusammensitzen –, nicht nur einfach zu sagen: „Das ist ein Medikament, das in der Medizin willkommen ist“, sondern wir müssen darüber entscheiden: Gibt es einen Zusatznutzen, ja oder nein? Wie groß ist er? Wie gut ist die Belegstärke? Dann muss man auf die absoluten und die relativen Zahlen schauen. 33 Prozent, Herr Müller-Wieland, sind der relative Unterschied. Der absolute Unterschied in der Mortalität in der CKD-Studie waren 2,1 Prozent. Diesen Effekt sehen wir bei den Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz nicht. Wir sehen sogar ein gegenläufiges Ergebnis bei der terminalen Niereninsuffizienz. Ich möchte nicht anfangen, als Nephropharmakologe zu spekulieren, woran das alles liegen kann. Ich glaube, wir sind uns vermutlich einig über die Möglichkeiten. Aber wir müssen aufgrund der Daten urteilen, die wir haben. Da sehen wir in der Subpopulation der Patienten mit CKD und begleitender symptomatischer Herzinsuffizienz einen allenfalls moderaten Effekt. Der sieht ganz anders aus als in der Gruppe ohne Herzinsuffizienz. Das mag studienbedingt, das mag auch pathophysiologisch begründet sein. Noch einmal: Der Blutdruck war um 3 mmHg bis 4 mmHg unterschiedlich. Das ist ein ganz erheblicher Effekt. Wir haben positive Interaktionstests gesehen, was mit und ohne Blutdrucksenkung oder besserer oder schlechterer Blutdrucksenkung in dieser Auswertung einhergeht.

Deshalb ist es sinnvoll, das zu unterscheiden und zu sagen: Wir brauchen weitere Daten, um auch für die Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz vielleicht in Zukunft zu einem besseren Urteil zu kommen. Im Moment geben die Daten es nicht her.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mühlbauer. – Herr Professor Galle, bitte.

Herr Prof. Dr. Galle (DGfN): Danke, dass ich das Wort bekomme. – Es ist gar nicht so leicht, jetzt noch etwas Neues zu sagen, nachdem viele schlaue Sachen gesagt wurden. Ich verstehe die Systematik des IQWiG. Meine Perspektive: Professor Marx hat völlig zu Recht auf die Probleme hingewiesen, die wir bei der Behandlung der Herzinsuffizienz haben, wenn wir Nierenkranke vor uns haben. Das unterstreiche ich aus Sicht des Nephrologen genauso. Professor Müller-Wieland hat unter anderem auf die Probleme der Kleinteiligkeit hingewiesen. Das heißt, wenn wir in Studien nur noch kleine Subpopulationen haben, bekommen wir daraus keine guten Aussagen mehr. Ich verweise darauf – ich denke, da bin ich auf der Linie von Professor Sauerbruch –, dass wir nicht weit auseinander sind. Wir haben sehr gute Daten für Herzinsuffizienz per se. Wir haben sehr gute Daten für Niereninsuffizienz per se. Ich hatte heute Morgen fünf ambulante Patienten und dreimal das Rezept für Dapagliflozin gezückt. Ich kann mir aussuchen: Mache ich es mit der Indikation CKD, chronische Nierenerkrankung, oder mache ich es mit der Indikation Herzinsuffizienz? Bei meinen Patienten findet sich häufig beides. Ich habe für beides Indikationen und kann es geben. Jetzt behaupte ich, ich bin in diesen Studien firm und kann die Unterscheidung treffen. Es gibt aber niedergelassene Kollegen, die nicht die Zeit haben, sich im Detail einzulesen. Dann sehe ich das Risiko der Verwirrung, wenn wir eine solche Unterscheidung in die Kleinteiligkeit hinein machen und sagen: Eigentlich Herzinsuffizienz, ja, eigentlich Niereninsuffizienz, ja, aber wenn der Nierenkranke eine Herzinsuffizienz hat: nein. Das empfinde ich als verwirrend und auch nicht als sachgerecht in Anbetracht der eigentlich extrem konsistenten Datenlage.

Ich ziehe einmal die Karte des schon älteren Arztes. Ich mache seit 30 Jahren Innere Medizin. Ich habe in diesen drei Jahrzehnten seit Einführung der Statine in den 90er-Jahren niemals mehr eine solche Konsistenz mit einer ganzen Medikamentenklasse bei verschiedenen Erkrankungen, die zu Organschäden führen, gesehen. Natürlich kann man immer wieder irgendwo ausrechnen und sagen: In dieser Subpopulation, bei dieser Konstellation haben wir noch nicht den Nachweis der positiven Daten. Aber ich betone: Eine solche Konsistenz wie bei den SGLT-2-Hemmern haben wir in den letzten 30 Jahren nicht gehabt. Ich plädiere stark dafür, dass wir nicht zu einer Verwirrung der Anwender kommen, die nicht so in der Studienlage präsent sind. Professor Mühlbauer hat recht: In ein paar Jahren wird es noch mehr Evidenz dafür geben. Er sagt, man sollte jetzt noch vorsichtig sein. Ich sage: Mit einer solchen Vorsicht verwirren wir eher. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Galle. – Frau Preukschat, IQWiG.

Frau Preukschat: Vielen Dank. – Ich wollte betonen, dass wir den Zusatznutzen im Anwendungsgebiet natürlich sowohl für die Patienten mit Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz als auch für die mit Niereninsuffizienz und ohne Herzinsuffizienz sehen. Darüber müssen wir gar nicht diskutieren. Die Frage, wie groß im Anwendungsgebiet die Subpopulation derer mit Herzinsuffizienz ist, ist bestimmt relevant. Aus meiner Sicht haben wir dazu keine Zahlen. Was wir auf Basis der Daten sehen, ist, dass sich der Vorteil bei den Patienten ohne Herzinsuffizienz in anderen Endpunkten zeigt als bei den Patienten mit Herzinsuffizienz. Bei den Patienten mit Herzinsuffizienz sehen wir den Vorteil bei der Hospitalisierung. Bei den Patienten ohne Herzinsuffizienz sehen wir einen klaren Vorteil bei der renalen Morbidität. Das ist ein Endpunkt, der, denke ich, ganz wichtig ist. Aus meiner Sicht würde ich das unterstützen, was Herr Mühlbauer gesagt hat: dass es wert wäre, durch ausreichend lange Studien zu untersuchen, ob die Patienten mit Herzinsuffizienz auch hinsichtlich der renalen Endpunkte,

also der ESRD, der renalen Morbidität, profitieren. Denn das sehen wir auf Basis der Daten, die wir derzeit haben, eben nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Professor Sauerbruch.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Ich finde das IQWiG immer sehr gut, weil dort sehr genau analysiert wird. Das hilft uns bei der Beurteilung von Medikamenten. Nun eine rhetorische Frage: Sollen wir bei einem Patienten – Herr Galle hat ausgeführt, dass viele Patienten die Indikationen erfüllen –, der nicht mehr herzinsuffizient ist, den SGLT-2-Hemmer absetzen? Wir reden hier über Daten, die man gut analysieren und begleiten muss. Aber man sollte es nicht zu kompliziert machen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Sauerbruch. – Herr Professor Marx.

Herr Prof. Dr. Marx (DGK): Vielen Dank. – Vielleicht ganz kurz. Die Herzinsuffizienzdiagnose in der Studie ist eine Tickbox-Diagnose. Das heißt, Herzinsuffizienz liegt vor. Die macht keinen Unterschied zwischen reduzierter oder erhaltener Ejektionsfraktion. Das ist ein Thema, das bei der Herzinsuffizienz relevant ist. Das heißt, wir reden über eine kleine, nicht gut charakterisierte Population, für die wir jetzt sagen: Wenn ihr eine Niereninsuffizienz habt und diese Form der – wie auch immer – Herzinsuffizienz, dann gilt der Benefit nicht. Wir haben im Gegensatz die HFpEF-Studie. Ich glaube, dass das nicht vermittelbar ist. Wir nennen das Tyranny of Small Numbers. Es ist ein erhöhtes Signal, aber es sind alles kleine Zahlen. Am Ende des Tages muss man die Studie als Ganzes betrachten. Wenn umgekehrt ein Arzneimittelhersteller eine Substanz auf dem Boden einer Subgruppe für einen Zusatznutzen empfiehlt, würde man das auch nicht, wenn der p-Wert nicht signifikant ist, in Rechnung setzen. Von daher ist das für mich nicht schlüssig. Ich bin der Meinung, man muss die Population als Ganzes betrachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Marx. – Frau Dr. Kulschewski.

Frau Dr. Kulschewski (DGfN): Ich wollte darauf hinweisen, dass die Studie nach einer Zeit von 2,4 Beobachtungsjahren vorzeitig abgebrochen wurde und dass man vorsichtig sein muss, zu sagen, die Herzinsuffizienten würden nicht so profitieren. Es kann durchaus so sein – das wissen wir nicht, weil wir keine Daten haben –, dass die renale Signifikanz größer ist als die Herzinsuffizienzsignifikanz, aber dass man trotzdem einen Benefit sieht. Das heißt, die Abbruchkriterien für den renalen Endpunkt wurden schneller erreicht als für den Herzinsuffizienzendpunkt. Deswegen würde ich dafür plädieren, die Herzinsuffizienten als Gesamtkollektiv zu lassen, um dann zu sehen, was weitere Analysen bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur Lebensqualität nach dem KDQOL an den Hersteller. Das IQWiG konnte die Mittelwertsdifferenzen nicht darstellen, weil, wie das IQWiG schrieb, es Diskrepanzen hinsichtlich der Auswertungszeitpunkte und der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eingegangen sind, gab. Sie haben mit der Stellungnahme Daten nachgeliefert. Könnten Sie das Problem auflösen? Wurde die Rücklaufquote von 70 Prozent erreicht? Haben Sie eventuell Subgruppeneffekte hinsichtlich der Herzinsuffizienz, ja oder nein, in den Daten gesehen? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Schulze, bitte.

Herr Schulze (AstraZeneca): Vielen Dank, Professor Hecken, vielen Dank, Frau Teupen, für die Frage. – Hinsichtlich der vom IQWiG aufgezeigten Diskrepanzen bei den Patientenzahlen zur Gesamtmortalität und zur Lebensqualität handelt sich in ähnlicher Weise wie bei der Herzinsuffizienz um unterschiedliche Erhebungszeitpunkte. Man muss darauf hinweisen, dass die DAPA-CKD-Studie ereignisgetrieben war. Sie wurde aufgrund der überragenden

Wirksamkeit frühzeitig beendet. Nach der Beendigung der Studie sollten alle randomisierten Patienten nicht später als sechs Wochen zur Studienabschlussvisite erscheinen. Da die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten in die Studie kamen, fanden die Abschlussvisiten zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt. Um zu gewährleisten, dass man das adäquat analysieren und auswerten kann, wurden die Zeitfenster für die Abschlussvisite breit definiert. In dieser Studie war das für die Visite 13 zwischen dem Tag 781 und dem Tag 1.080 und danach der Fall. In die Analysen des Monats 36 sind nicht nur Patienten mit Werten zu diesem Zeitpunkt eingeflossen, sondern auch Patienten mit Werten aus dieser Abschlussvisite. Der Zeitpunkt der letzten Erhebung ist somit – das ist, finde ich, das Wichtige, was hier hervorzuheben ist – stets patientenindividuell unterschiedlich.

Ich kann gerne abschließend die Patientenzahlen nennen. 998 Patientinnen und Patienten hatten im Dapagliflozin-Arm und 956 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm eine Studienvisite in diesem Zeitraum der Visite 13, die der Abschlussvisite entspricht. Für die Mehrheit dieser Patientinnen und Patienten lag die Visite vor oder an den tatsächlichen Tag 1.080. Nach dem Tag 1.080 hatten noch 53 Patientinnen und Patienten im Dapa-Arm sowie 49 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm die Studienabschlussvisite. Diese Patientinnen und Patienten stellen zu diesem Zeitpunkt Patienten unter Risiko dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schulze. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Das heißt, die Rücklaufquote ist erreicht?

Herr Schulze (AstraZeneca): Vielen Dank, Frau Teupen. Die Antwort zu den Rücklaufquoten hatte ich vergessen: Die sind über den gesamten Studienzeitraum ausreichend hoch. Das ist auch erreicht, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay, Frau Teupen?

Frau Teupen: Ich habe noch eine Frage zu den Subgruppeneffekten. Vielleicht könnten Sie etwas dazu sagen, ob sich dort eventuell ein Signal zeigt.

Herr Schulze (AstraZeneca): Auch hinsichtlich des KDQOL, des Fragebogens gezielt für die nierenspezifische Lebensqualität, haben wir alle Subgruppenanalysen durchgeführt. Auch hier zeigen sich analog zu den anderen Endpunkten keine Effektmodifikationen. Somit liegt der Effekt gleichermaßen für alle Patientinnen und Patienten mit CKD vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, das war es?

(Frau Teupen: Genau, vielen Dank!)

Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Es tut mir leid, ich muss einen Schritt zurückgehen. Ich möchte insbesondere an meine Kollegen von der Nephrologie und der Diabetologie, Herr Galle und Herr Gallwitz – wir kennen uns schon ewig und haben uns schon vor vielen Postern die Köpfe heißdiskutiert – etwas widersprechen. Herr Sauerbruch hält die Unterscheidung für irrelevant und sagt: „Keine Verunsicherung da draußen“. Wir wollen schon wissen, was wir unseren Patienten Gutes tun. Ohne Zweifel sehen wir positive Effekte von Dapagliflozin oder dem Gliflozin grundsätzlich bei der Herzinsuffizienz. Wir sehen sie jetzt auch bei der Nephropathie, ohne jeden Zweifel. Aber umso erstaunlicher ist dann eigentlich, wenn wir in zwei Organen einen günstigen Effekt haben und dann einen Patienten sehen, bei dem beide Organe betroffen sind, Niere und Herz – dann müsste der Effekt eigentlich noch stärker sein –, dass wir genau das Gegenteil sehen. Das halte ich für schwer nachvollziehbar. Das kann an der Studiensituation liegen. Aber das müssen wir erst noch klären. Normalerweise würde man erwarten, dass, wenn ein Medikament ein Benefit für Herz und für Nieren hat, es in einer Subpopulation, in der beide Organe betroffen sind, eine höhere Wirksamkeit hat. Wir sehen in der aktuellen Datenkonstellation – ich sage noch einmal: Datenkonstellation – das Gegenteil. Das finde ich feststellenswert. Deshalb halte ich diese Unterscheidung zum gegenwärtigen Zeitpunkt für verpflichtend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. Auch wenn es schön ist, dass Sie in der Vergangenheit mit Herrn ... [Tonausfall] und Poster malen. Faktum ist – das will ich in Erinnerung rufen –, dass das IQWiG in dieser Patientengruppe, Niere plus Herz, einen Zusatznutzen sieht. Es sieht nur einen geringeren Zusatznutzen. Wir sprechen über die Quantität. Das alles ist ein bisschen merkwürdig, okay. Wie das zu begründen ist, ist eine ganz andere Frage. Man hat nicht etwa einen kontraproduktiven Effekt. Vielmehr hat man einen positiven Effekt. Wir streiten jetzt über die Frage: Wie groß ist dieser Effekt? Insofern haben wir eine gewisse Basis, von der ausgehend wir diskutieren können. – Herr Professor Galle.

Herr Prof. Dr. Galle (DGfN): Lieber Herr Mühlbauer, vielen Dank. Das ist eine Steilvorlage für mich. Jetzt sind wir im Bereich des Glaubens, nicht des Wissens. Das will ich klarstellen. Ich habe gute historische Vergleiche. Das Erste, was ich wirklich feststellen möchte: Je mehr Krankheit wir haben, umso schwieriger wird es, einen positiven Effekt darzustellen. Das heißt, wenn wir Herzinsuffizienz fortgeschritten haben und Niereninsuffizienz fortgeschritten haben, ist es durchaus nicht so, dass sich die positiven Effekte einer Medikation auf die einzelne Entität addieren. Im Gegenteil, es wird immer schwerer, überhaupt noch einen Effekt nachzuweisen. Ich habe dafür einen historischen Vergleich, den jeder hier im Raum kennen wird. Wir hatten Anfang der 90er-Jahre die 4S-Studie mit Simvastatin, die erste Statin-Studie, die einen superpositiven Effekt in der Sekundärprophylaxe bei Herzinsuffizienz zeigte. Später kam die 4D-Studie meines ehemaligen Chefs und Freundes Professor Wanner aus Würzburg. Das war eine Studie mit Statinen bei Dialysepatienten mit Diabetes. Das sind ganz besonders Kranke. Sie haben eine extrem hohe Mortalität. Das war die erste Studie mit einem Statin, die nicht mehr in der Lage war, einen positiven Effekt nachzuweisen. Man hätte denken können: Die sind so krank, die haben so viele kardiale Ereignisse, da muss es supergut wirken, wenn es schon bei den 4S-Patienten gewirkt hat. Genau das Gegenteil ist der Fall. Sie sind so krank, da können Sie einen Effekt nicht mehr nachweisen. Wie gesagt, wir sind im Bereich des Glaubens. Wir können in die Posterdiskussion gehen – Professor Hecken hat recht –, das machen wir nicht. Es ist durchaus plausibel, dass bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz plus Niereninsuffizienz nichts mehr herauskommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Galle. – Herr Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): In Ergänzung zu Herrn Galle möchte ich in der Diskussion, in der wir jetzt schon viele Argumente ausgetauscht haben, in Erinnerung rufen, dass wir gemeinsame pathophysiologische Mechanismen haben, die mikrovaskuläre Erkrankungen und makrovaskuläre Erkrankungen und deren jeweiliges Fortschreiten erklären, sodass man es nicht getrennt sehen kann. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Gallwitz. – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage, die möglicherweise schon beantwortet ist; ich bin zwischenzeitlich aus der Videokonferenz herausgeflogen. Könnte es nicht ein Powerproblem sein? Die Patienten, die eingeschlossen waren, waren deutlich weniger in dieser Subpopulation. Hier sind wir auch im Bereich der Spekulation. Herr Professor Mühlbauer, es ist nicht das Gegenteil gewesen, was gezeigt wurde, es geht alles in dieselbe Richtung. Nur erreicht es die statistische Signifikanz nicht. Wir haben uns tatsächlich die Frage gestellt, ob es nicht ein Powerproblem darstellen könnte. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Bickel. – So hatte ich im Übrigen auch Herrn Professor Galle verstanden. Er hatte im letzten Satz sehr apodiktisch – ohne dass ich in irgendeiner Form parteiisch sein will – gesagt: Es kann durchaus sein, je schwerer erkrankt die Patienten mit diesen beiden Morbiditäten sind, dass dann gar nichts mehr herauskommt. Sie stellen den jetzt in der Studie gezeigten positiven abgeschwächten Effekt mit dieser Aussage nicht infrage. Denn das könnte ein solcher Satz sein, der am Ende des Tages bei filigranen Diskussionen in eine andere Richtung geht. An sich ist das, was Sie darlegen,

sicher plausibel. Aber wir sehen hier die Effekte, die auch das IQWiG anerkannt hat, die nur schwächer sind, wegen der von Ihnen, Herr Professor Galle, skizzierten Multimorbidität, die kumulative negative oder abschwächende Effekte zeigen kann. Sie heben den Daumen hoch – damit wir das präzise im Protokoll haben. Ich kenne Diskussionen, die gelegentlich geführt werden. – Herr Mühlbauer, bitte schön, Sie wollten sicher auf die Steilvorlage, die Herr Galle Ihnen gegeben hat, replizieren und sagen: Genau das ist das Problem.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Genau das ist das Problem, lieber Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Siehste, wir kennen uns auch schon lange. Wir haben zwar vor keinem Poster diskutiert, aber schon viele Stunden unseres Lebens gemeinsam verbracht.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Das ist die Steilvorlage. Wenn wir eine Population hätten, in der es nichts mehr nützt, wie der liebe Kollege Galle sagt, dann frage ich mich: Haben wir dann noch einen Zusatznutzen? Das schwächt auch umgekehrt die Argumentation ab. Wir müssen genau hinschauen. Das ist unser Auftrag, den wir hier zu leisten haben. Kein Mensch hat in dieser Diskussion einschließlich meiner selbst einen Zusatznutzen grundsätzlich abgestritten, selbst in dieser Subpopulation. Aber er ist sehr moderat und, was den Knackpunkt, die Mortalität, angeht, nicht vorhanden. Dementsprechend ist das ein offenes Fragezeichen. Ich sage nicht, dass das die letzten Daten sind, die wir gesehen haben. Aber wir müssen auf dem heutigen Datenstand zu einem Urteil kommen. Da halte ich die Unterscheidung aufgrund der Datenlage im Januar 2022 für sinnvoll und für wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mühlbauer. – Herr Schulze vom pharmazeutischen Unternehmer zu der Powerfrage, die Frau Bickel gestellt hat. Herr Schulze, bitte.

Herr Schulze (AstraZeneca): Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich wollte in der Tat kurz zu diesem Punkt Stellung nehmen, zur statistischen Power. Mir ist es ganz wichtig, zu sagen: Trotz frühzeitiger Beendigung der Studie – die Studie wurde beendet, weil wir überragende Wirksamkeitseffekte gesehen haben – sieht die EMA das Nutzen-Risiko-Problem für Dapagliflozin unabhängig von der Herzinsuffizienz als Komorbidität und hat die Zulassung für alle Patientinnen und Patienten erteilt. Zur Erinnerung: In der DAPA-CKD-Studie hatten circa 11 Prozent der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine Herzinsuffizienz. In den Subgruppenanalysen, die wir eingereicht haben, sehen wir keine fazitrelevante Effektmodifikation für die wichtigen Endpunkte der Nutzenbewertung. In der Metaanalyse waren mehr als 12.000 Patientinnen und Patienten mit CKD aus den drei großen Studien DAPA-CKD, DAPA-HF und DECLARE enthalten. 25 Prozent der Patientinnen und Patienten aus der Metaanalyse hatten zu Studienbeginn eine Herzinsuffizienz. Das sind über 3.000 Patientinnen und Patienten. Auch hier sehen wir keine Effektmodifikation für keinen der Endpunkte, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Also möchte ich im Fazit darauf hinweisen: Wir haben Daten zu über 3.000 Patientinnen und Patienten in dieser Gruppe. In den Subgruppenanalysen sehen wir keine Effektmodifikation und somit keinen Unterschied für das Merkmal der Herzinsuffizienz. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schulze. – Frau Bickel, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Bickel: Ja, vielen Dank!)

Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich habe eine kurze Frage; ich weiß nicht, wer sie beantworten kann. Wir müssen auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten angeben. Hat man Daten dazu, wie groß der Anteil der Patienten und Patientinnen mit und ohne Herzinsuffizienz ist? Circa.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Keiner. Dann müssen wir das herausuchen. Ich schätze das dann, Frau Teupen. Ich kriege jetzt Blutdruck. Herr Müller-

Wieland, helfen Sie mir, meinen Blutdruck zu senken. Allerdings ist er immer noch im geordneten Bereich.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Herr Schulze, vielleicht sagen Sie einfach, wie viele Patienten es mit Herzinsuffizienz gab. Das war die Frage von Frau Teupen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Zahl war ganz klein.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Das waren 11 Prozent.

Herr Schulze (AstraZeneca): Ich dachte, das bezog sich auch auf andere Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, es geht nur um die Studie.

Herr Schulze (AstraZeneca): In der DAPA-CKD waren es 11 Prozent, in der Metaanalyse waren es 25 Prozent, also über 3.000 Patienten.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich wollte noch kurz ergänzen. Herr Mühlbauer, auch wenn wir noch nicht vor einem Poster gestanden haben: Der Punkt ist doch, wir haben einen Zusatznutzen. Herr Hecken hat gesagt, es geht nicht darum, ob wir einen Zusatznutzen haben oder nicht. Wir haben numerisch einen Unterschied in der Gruppe mit Herzinsuffizienz. Aber sie haben einen Nutzen. Wir stellen alle fest, dass die Gruppe methodisch so klein ist, dass man sich schwertut, diese separat zu beurteilen. Man kann feststellen, dass man mehr Daten haben will. Die Frage ist einzig und allein, warum man aufgrund dieser Datenlage zu einer differenziellen Konsequenz in der Beurteilung kommt. Da genügt doch die Grundeinschätzung der Gesamtgruppe. Für differenzielle Aspekte haben wir die anderen Studien bei der Herzinsuffizienz. Das wollte ich einfach nur sagen. Es geht nicht darum, dass wir nicht so genau hinschauen wie Sie, Herr Mühlbauer. Das tun wir mindestens so. Die Frage ist: Welche Schlussfolgerung zieht man daraus? Wir glauben, dass wir keine wissenschaftlich basierte Datengrundlage haben, um zu einer differenziellen Beurteilung zu kommen, dass vielmehr die Grundannahme der Studie für alle beteiligten Subgruppen gilt. Das ist der Unterschied, und bei dem bleiben wir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist normal nicht meine Art, irgendwelche Diskussionen zu stoppen oder irgendwelche vorweggenommenen Beurteilungen abzugeben. Ich stelle mir jetzt – Herr Professor Sauerbruch hat eben darauf hingewiesen – die versorgungspraktische Frage. Ich habe bei der Niereninsuffizienz einen beträchtlichen Zusatznutzen unterstellt, ich habe einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Herzinsuffizienz. Jetzt habe ich möglicherweise eine Gruppe mit ausschließlich Niereninsuffizienz, wie gesagt, beträchtlicher Zusatznutzen. Dann habe ich die Mischgruppe, da habe ich nur einen geringen Zusatznutzen. Ich könnte aber bei isolierter Indikation jeweils ohnehin verordnen. Ich sehe hier keinen gegenläufigen Effekt, sondern einen weniger starken Effekt, der aber positiv ist, zu dem in der Kombination mit der Herzinsuffizienz eingeschränkte Behandlungsmöglichkeiten hinzukommen. Da ist die Frage: Worüber diskutieren wir jetzt? Jenseits der Frage nachgelagerter Erstattungsbeitragsverhandlungen – da kann das eine Rolle spielen, 4, 5 Cent oder auch 10 Cent oder Gott weiß was –: Wer kann es am Ende des Tages kontrollieren? Das hat Herr Sauerbruch jetzt auch gesagt. Ich glaube, auch Herr Galle. Er hat heute bei sich fünf Typen sitzen gehabt und dreimal angekreuzt. Wir wissen, dass auf Rezepten keine Indikationsstellung erfolgt. Deshalb ist für mich die Frage: Das ist alles ehrenwerte Wissenschaft, die wir hier betreiben, aber versorgungspraktisch ist es für mich ein bisschen schwer, das intellektuell nachzuvollziehen. Falls das unbotmäßig sein sollte: Ich bin nur Jurist. Juristen verstehen manches auf dieser Welt nicht oder nur eingeschränkt. Deshalb bitte ich diesen Einwurf zu verzeihen. – Jetzt hat sich Herr Galle gemeldet.

Herr Prof. Dr. Galle (DGfN): Vielen Dank. – Ich stimme Ihrem letzten Satz völlig zu, Herr Hecken. Ich habe ganz kurz eine Meldung zu machen. Ich wollte präzisieren. Ich wollte nicht so missverstanden werden, dass ich sage: Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz plus Herzinsuffizienz bringt es gar nichts mehr. Ich wollte nur zum Ausdruck bringen, dass es schwerer nachweisbar ist. Aber das ist auch klar geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Deshalb habe ich es auch klargestellt. Dieser Satz stand ziemlich nackt da. Es ist immer gefährlich, das in einem Wortprotokoll isoliert zu sehen. – Herr Professor Marx.

Herr Prof. Dr. Marx: (DGK): Ich ziehe zurück. Sie haben das alles zusammengefasst. Es ist alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Frau Shekarriz, ich vermute, Sie sind wieder dran. Ich gebe Ihnen die Gelegenheit, entweder ein Poster zu malen oder die letzte 1:15 Stunden zusammenfassend darzustellen. Bitte.

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Vielen Dank. – Ich halte mich kurz. Danke von unserer Seite für die konstruktive Diskussion. Wir haben viel über die Aufteilung nach Herzinsuffizienz gesprochen und konnten hoffentlich die Fragen klären. Wir sehen nach wie vor die Effekte, die wir mit Dapagliflozin zeigen, für alle CKD-Patienten unabhängig von einer Komorbidität als hochrelevant an und sehen insgesamt einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese sehr kurze Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle, die in der vergangenen 1:15 Stunden mit uns diskutiert haben, Fragen beantwortet haben. Es war eine spannende Diskussion. Damit können wir diese Anhörung schließen. Wir werden uns im Laufe des Jahres wahrscheinlich alle noch ein paarmal sehen. Bleiben Sie bis dahin gesund und munter.

Schluss der Anhörung: 12:17 Uhr