



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Dapagliflozin (D-906)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Juli 2023  
von 13:30 Uhr bis 14:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Büchner  
Frau Dr. Riemann  
Frau Dr. Scharf  
Herr Köhne

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)**:

Herr Prof. Dr. Marx

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)**:

Herr Prof. Dr. Ertl  
Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e. V. (DGPR)**:

Herr Prof. Dr. Schlitt

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

Herr Prof. Dr. Eschenhagen  
Herr Dr. Wille

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

Frau Dr. Plate  
Frau El Hadouchi

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Rettelbach  
Herr Dr. Bartmus

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

Herr Leser  
Herr Dr. Wagner

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

Herr Dr. Lüdtke  
Herr Hartmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH**:

Herr Dr. Simang  
Frau Treffler

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

Herr Moritz

Herr Dr. Jünemann

Angemeldeter Teilnehmender des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir fahren mit der Anhörung fort. Wir sind jetzt bei Dapagliflozin, neues Anwendungsgebiet, Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Hier haben wir die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Mai dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann liegt 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 von Herz-Kreislaufkrankungen vor. Wir haben Stellungnahmen vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie von Bayer Vital, Böhringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Lilly, MSD Sharp & Dohme und Novo Nordisk.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca sind anwesend: Frau Dr. Büchner, Frau Dr. Riemann, Frau Dr. Scharf und Herr Köhne, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Dr. Marx, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Müller-Wieland, für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Professor Dr. Ertl und Herr Professor Dr. Sauerbruch, für die Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen Herr Professor Dr. Schlitt, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Eschenhagen und Herr Dr. Wille, für Bayer Vital Frau Dr. Plate und Frau El Hadouchi, für MSD Sharp & Dohme Frau Rettelbach und Herr Dr. Bartmus, für Lilly Deutschland Herr Leser und Herr Dr. Wagner, für Novo Nordisk Herr Dr. Lüdtker und Herr Hartmann, für Bristol-Myers Squibb Herr Dr. Simang und Frau Treffler, für Boehringer Ingelheim Pharma Herr Moritz und Herr Dr. Jünemann, für den BPI Herr Dr. Wilken und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. – Frau Dr. Büchner, Sie haben das Wort und dürfen uns einführen.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich starte einmal direkt: Ich bin heute hier mit Frau Dr. Scharf und Frau Dr. Riemann aus der Medizin, und Herr Köhne und ich sind aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung.

Ich möchte zu zwei Themenblöcken etwas sagen. Das ist einmal die Nutzenbewertung, und dann möchten wir noch kurz auf den Vorschlag zur Umsetzung des Kombinationsabschlages eingehen, der im Rahmen der Veröffentlichung des IQWiG-Beschlusses vorgelegt wurde. Bezüglich der Nutzenbewertung möchte ich kurz etwas zu Dapagliflozin sagen, zur Indikation HFpEF, um die es heute geht, und den entsprechenden Versorgungskontext. Weiterhin möchte ich auf die Umsetzung der zVT in der DELIVER-Studie eingehen, dann auf die Unterteilung der Studienpopulation in Subpopulationen zu sprechen kommen, wie es das IQWiG vorgeschlagen hat, und abschließend etwas zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sagen.

Dapagliflozin ist ein altbekannter Wirkstoff. Wir sind mit dem Produkt schon häufig hier gewesen. Er wurde 2012 erstmalig für den Typ 2-Diabetes zugelassen, da haben wir eine erneute Nutzenbewertung gehabt. Dann kam die Zulassung 2020 für die chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. 2021 wurde es für die chronische Niereninsuffizienz zugelassen, und heute sprechen wir über die chronische Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Ich werde das mit HFpEF abkürzen, also heart failure with preserved ejection fraction.

Die HFpEF ist eine chronische Erkrankung, die regelhaft weiter voranschreitet. Sie hat einschneidende Auswirkungen auf den Lebensalltag der Patientinnen und Patienten, die meist

im fortgeschrittenen Alter erkranken. Das bedeutet für dieses Patientenkollektiv nicht nur ein früheres Versterben, sondern auch regelhaft häufigere Krankenhausaufenthalte aufgrund der Herzinsuffizienz. Wir sehen zusätzlich eine erhebliche Verringerung der Lebensqualität, eine alltäglich hohe Symptombelastung. Die Patienten sind körperlich häufig sehr beeinträchtigt, was die soziale Teilhabe einschränkt, aber auch die Fähigkeit, ein selbstbestimmtes Leben zu führen, weil alltägliche Aktivitäten wie Einkaufen oder Treppen steigen nicht mehr möglich sind.

Die HFpEF wird auch als komplexes Syndrom beschrieben, weil die Patientinnen und Patienten häufig unter diversen Komorbiditäten leiden. Das ist ein relativ diverses Bild. Wir sehen die koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, CKD, Adipositas, Diabetes, Hyperlipidämie. Das tritt bei den einzelnen Patienten in ganz unterschiedlichen Kombinationen, in unterschiedlicher Ausprägung und Intensität auf. Die einzelnen Komorbiditäten bedingen sich teilweise und sind in ihren Krankheitsverläufen dynamisch, sodass hier eine trennscharfe Abgrenzung von Patientenkollektiven basierend auf diesen Komorbiditäten nicht möglich ist.

Als Therapieziele für diese Erkrankung, die die NVL vorsieht, ist neben der Reduzierung der Sterblichkeit und der Rate der Krankenhauseinweisungen insbesondere die Lebensqualität hervorgehoben. So geht es nicht nur darum, die Progression zu hemmen und Symptome zu mildern, sondern auch die Lebensqualität und soziale Teilhabe zu verbessern und zu erhalten bzw. die körperliche Belastungsfähigkeit zu verbessern. Diese Fragestellung adressiert die sogenannte DELIVER-Studie. Das ist die Zulassungsstudie von Dapagliflozin für die Indikation, über die wir heute sprechen. Das ist eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie. Es ist eine sehr große Studie. Insgesamt wurden deutlich über 6.200 Patientinnen und Patienten randomisiert. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei etwas über 27 Monaten, und das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten lag bei ungefähr 72 Jahren.

Behandelt wurde einmal mit 10 Milligramm Dapagliflozin, im anderen Arm mit Placebo und beides jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuell optimierten Standardtherapie zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung.

Damit sind wir schon bei der Umsetzung der zVT, also der optimierten Standardtherapie. Wir haben in unserer Stellungnahme umfassend adressiert, warum aus unserer Sicht die zVT hier hinreichend und adäquat umgesetzt wurde. Ich möchte aber noch einmal auf zwei Punkte eingehen, zum einen auf die Frage, die das IQWiG zum Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren aufgeworfen hat und inwieweit das für die Bewertung hier relevant ist.

In der Tat war eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren in der Studie ausschließlich im Interventionsarm vorgesehen. Man muss aber sagen, dass notfallmäßig der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren grundsätzlich erlaubt war. Dafür wurde die Therapie mit der Studienmedikation unterbrochen, und wir sehen, dass von dieser Möglichkeit nur sehr bedingt Gebrauch gemacht wurde. Ungefähr 2 Prozent aller Patientinnen und Patienten wurden über diese Option auf einen SGLT-2-Inhibitor eskaliert. Grundsätzlich lag die Entscheidung zur Hintergrundtherapie immer bei dem behandelnden Arzt, bei der behandelnden Ärztin, die entlang der lokalen Therapiestandards und der Leitlinienvorgaben die Hintergrundtherapie nach der individuellen Disposition der Patientinnen und Patienten angepasst haben. Man sieht sehr schön, dass davon im Verlauf der Studie deutlich Gebrauch gemacht wurde.

Mit Blick auf die Patienten mit Diabetes möchte ich anmerken, dass wir regelhaft Blutzuckerwerte in den vorgesehenen Kontrollen entsprechend den NVL-Empfehlungen sehen, hier also eine adäquate Blutzuckerkontrolle ausgewiesen wurde und damit keine weitere Therapieeskalation angezeigt war, sodass wir von einer adäquaten Umsetzung der zVT ausgehen können.

Wenn wir sehen, dass die zVT wie vom G-BA bestimmt für das gesamte Patientenkollektiv gilt, komme ich zum nächsten Punkt, nämlich der Einteilung der Subpopulationen, die das IQWiG

vorschlägt, was nicht entlang der definierten zVT stattfindet. Das IQWiG hat hier vier Gruppen bestimmt, einmal ohne Typ 2-Diabetes und ohne CKD oder Typ 2-Diabetes und mit CKD, mit Typ 2-Diabetes und mit CKD und mit Typ 2-Diabetes und ohne CKD. Das ist aus unserer Sicht neben der eben erwähnten einheitlichen zVT nicht sachgemäß. Ich kann hier im Wesentlichen zwei Punkte anführen:

Zum einen sehen wir in den Studienergebnissen der DELIVER-Studie keine relevante Effektmodifikation in Bezug auf die Subgruppen. Also ist hier nicht von einem klinisch relevanten Unterschied der Behandlungseffekte zwischen diesen definierten Gruppen auszugehen. Wie eingangs erwähnt, haben wir hier ein extrem heterogenes Patientenkollektiv mit diversen Komorbiditäten. Nicht nur Typ 2-Diabetes und CKD mit unterschiedlichen Krankheitsbildern und eine selektive Differenzierung nach Typ 2-Diabetes und CKD wird dieser Heterogenität nicht gerecht und entspricht nicht dem medizinischen Alltag in der Versorgungsrealität, sodass aus unserer Sicht die Gesamtpopulation für die Zusatznutzenableitung heranzuziehen ist, wie das im Übrigen schon in früheren Verfahren in dieser Indikation und Wirkstoffklasse vorgenommen wurde.

Damit komme ich zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das IQWiG hat die Ergebnisse des validierten krankheitsspezifischen Fragebogens, dem KCCQ-OSS, zur Nutzenbewertung herangezogen. Es ist das erste Mal, dass derartige Vorteile gezeigt werden konnten. Das IQWiG hinterfragt allerdings die Robustheit, die Ergebnissicherheit, weil sie auf den Anteil von knapp 22 Prozent an Last observation carried forward-Werten, den sogenannten LOCF-Werten, zur Studienabschlussvisite – – Darauf möchte ich kurz eingehen: Wir haben in der Stellungnahme vier weitere Imputationsmethoden als Sensitivitätsanalysen beigebracht und sehen in jedem dieser vier unterschiedlichen Ansätze einen konsistenten und signifikanten Vorteil bei der Verbesserung des KCCQ zu Monat 8 und zur Studienabschlussvisite. Das heißt also: Egal, wie man es dreht und wendet, es zeigt sich immer dieser Vorteil.

Die Robustheit der Ergebnisse wird des Weiteren durch die kontinuierlich hohe Rücklaufquote von über 70 Prozent zu allen Zeitpunkten unterstützt, sodass wir insgesamt von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgehen können. Wenn wir die Ergebnisse in den Kontext dieser Erkrankung stellen – es ist eine chronische und regelhaft fortschreitende Erkrankung, die dazu führt, dass sich viele der Patientinnen und Patienten im alltäglichen Leben deutlich eingeschränkt fühlen –, dann hat eine Verbesserung der Lebensqualität eine besondere Relevanz. Wenn man sich das praktisch anschaut: Was bedeutet eine 15-Punkte-Verbesserung? Das heißt konkret, dass sich diese Patientinnen und Patienten beispielsweise morgens wieder selbst anziehen können, sie können selbstständig duschen, einkaufen gehen und am sozialen Leben teilhaben. Das ist ein maßgeblicher patientenrelevanter Vorteil, der bisher nicht gezeigt wurde und sich dementsprechend mit einem beträchtlichen Zusatznutzen in der Bewertung wiederfinden sollte.

Damit komme ich zum Vorschlag zur Benennung der Kombinationsarzneimittel. Hier wurde Empagliflozin als Kombination von Dapagliflozin benannt. Wir halten diese Kombinationsbenennung medizinisch nicht für angezeigt, auch nicht für sinnvoll, weil der gleichzeitige Einsatz von zwei SGLT-2 an keiner Stelle empfohlen wird. Eine Empfehlung ergibt sich weder aus den entsprechenden Fachinformationen noch aus den Leitlinien. Es ist umgekehrt sogar der Fall, dass eine gleichzeitige Gabe fast so etwas wie eine Dosisverdopplung ist, was ganz klar außerhalb der Zulassung läge.

Des Weiteren werden aus unserer Sicht die Anforderungen an die Kombinationsbenennung nach § 35 a Abs. 3 Satz 4 grundsätzlich nicht erfüllt. Dort wird gesagt, dass die Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung eingesetzt werden kann. Das heißt, der Grund für den Einsatz muss in der Zulassung des jeweiligen Arzneimittels liegen. Wir sehen, wie gesagt, weder bei Dapagliflozin noch bei Empagliflozin in der Zulassung eine Empfehlung für einen kombinierten Einsatz dieser beiden Wirkstoffe, sodass es sich aus

unserer Sicht grundsätzlich nicht um eine Kombinationstherapie im Sinne der gesetzlichen Vorgaben handelt.

Damit möchte ich schließen, Herr Professor Hecken, und das Wort gern an Sie zurückgeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Büchner. Zu Empagliflozin und Dapagliflozin nehme ich Bezug auf das, was ich in der vorherigen Anhörung gesagt habe: Hier wird es besonders krass. Ich teile Ihre Einschätzung. Wenn Dapagliflozin und Empagliflozin gleichzeitig eingesetzt würden, müsste man kritische Fragen an den Verordner stellen. Das ist ganz klar. Da sind wir uns medizinisch einig. Ob das juristisch so ist, ist eine andere Frage. Sie sagen, es muss in der Zulassung jeweils Bezug nehmend in irgendeiner Form eine Verordnung ermöglicht werden. Es wird auch die Auffassung vertreten, dass immer dann, wenn die Zulassung nicht auf eine Monotherapie beschränkt ist, hypothetisch alle möglichen Kombinationen theoretisch denkbar wären, unabhängig davon, ob sie tatsächlich fachlich geboten seien. Wir haben dazu am 28. August die Anhörung. Vor dem Hintergrund nehmen wir das zur Kenntnis. Das ist ein wunderbares Beispiel, wo ich sagen würde, wenn das in der Apotheke gleichzeitig im gleichen Anwendungsgebiet bei demselben Patienten über die Theke ginge, wäre weniger die Frage, ob Ihr Produkt oder der andere Kombinationspartner mit einem Abschlag belegt wird, die relevante Frage, sondern wir müssen einmal mit dem Doktor sprechen. Aber das lassen wir jetzt so im Raum stehen.

Wir kommen zur inhaltlichen Nutzenbewertung. Die Fachgesellschaften haben ausgeführt, dass sie die IQWiG-Kritik, dass im Vergleichsarm kein SGLT-2-Inhibitor eingesetzt worden sei, nicht nachvollziehen können. Ich habe daraus eine allgemeine Frage abgeleitet: Ist von einem allgemeinen Effekt der SGLT-2-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet auszugehen? Oder sehen Sie bei verschiedenen Wirkstoffen dieser Substanzklasse möglicherweise unterschiedliche Effekte? – Erster Punkt. Zweiter Punkt: Wie beurteilen Sie das Nebenwirkungsprofil von Dapagliflozin in Bezug auf die erwähnten Harnwegs- und Genitalinfektionen bei Patienten mit Herzinsuffizienz, wobei die Infektion auch bei Patienten in den anderen Anwendungsgebieten auftreten? Aber wir sprechen jetzt über die Herzinsuffizienz. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Marx, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Marx (DGK):** Zunächst noch ein Wort zu HFpEF aus Sicht des Kardiologen: Es ist ein extrem häufiges Krankheitsbild. Die Hälfte aller wegen Herzinsuffizienz hospitalisierten Patienten in den Notaufnahmen hat eine HFpEF, und die Prognose ist schlecht. Wenn man im ersten Jahr schaut, versterben zwischen 7 und 8 Prozent. Die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz liegt zwischen 8 und 10 Prozent. Das sind rein die Fakten. Eben klang schon die deutlich eingeschränkte Lebensqualität an. Das heißt, es ist häufig eine schlechte Prognose. Es ist durch viele Komorbiditäten gekennzeichnet. Für uns als Kardiologen ist relevant, dass es bislang bis auf Empagliflozin keine Therapie gibt, die eine Verbesserung der Prognose gezeigt hat. Das heißt, ACE-Hemmer, MRA oder Sartane konnten das nicht zeigen. Das heißt für uns ein extrem wichtiges Tool.

Zu dem Aspekt der Nebenwirkungen: In der Tat sieht man Genitalinfektionen, aber keine ascendierenden Urogenitalinfektionen. Das sehen wir etwas häufiger bei Patienten mit Diabetes, die aber in der Balance zwischen Nutzen und Schaden aus unserer Sicht nicht relevant sind; Genitalhygiene, lokale Therapie. Es gibt einige wenige Patienten, die es nicht vertragen, aber wichtig sind keine Septitiden, keine Pyelonephritiden, das heißt, Genitalinfekte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor – Marx. Herr Dr. Wille von der AkdÄ, bitte.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich wollte kurz auf Folgendes eingehen: Prognoseverbessernd ist bisher zu Empagliflozin nichts nachgewiesen worden. Das sind klinisch relevante Endpunkte. Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz ist relevant, aber keine

Prognoseverbesserung. Das heißt also, die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität sind nicht verbessert worden.

Wir sehen von der AkdÄ – in Anführungsstriche – „nur“ einen Effekt auf die Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz und da sowohl die Erstaufnahmen als auch die Folgeaufnahmen, wobei die Erstaufnahmen die relevanteren sind. Vom Unternehmer wird herausgestellt, dass die Gesamtanzahl der Krankenhausaufnahmen reduziert worden sei. Das sehen wir nicht so. Es gibt unterschiedliche Ergebnisse für die Aufnahmen mit Folgeaufnahmen, die ein verzerrtes Abbild davon darstellen. Insofern würden wir nur die Erstaufnahmen insgesamt – wegen welcher Krankheit auch immer – betrachten. Da gibt es keinen Effekt. In unseren Augen bleibt: Das ist sicherlich ein Effekt, der klinisch relevant ist, wie die Reduktion der Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz, die in einem Bereich liegt, wie wir sie von Empagliflozin kennen. Das sind ungefähr absolute 3 Prozent weniger innerhalb von zwei Jahren.

Noch ein kurzer Kommentar zur Lebensqualität: Das sehen wir ähnlich wie das IQWiG, dass es zumindest in den Daten, die zum Ende der Studie zur Endvisite dokumentiert sind, keine Verbesserung gibt, die als klinisch relevant eingestuft werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wille. – Dazu jetzt Herr Marx, danach Herr Ertl.

**Herr Prof. Dr. Marx (DGK):** Vielen Dank. Wenn Sie die Prognose nur *quoad vitam* in Bezug auf die Gesamtmortalität sehen, ist das nicht signifikant gewesen. Man sieht einen Trend. Die Studie ist nicht darauf gepowert gewesen. Aber ein wichtiger Punkt aus klinischer Sicht des Kardiologen ist die rekurrente Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz. Die Assistenzärzte nennen diese Patienten die „frequent flyer“, die entlassen werden, immer wiederkommen und immer häufiger kommen. Das ist ein Aspekt, der einerseits die Lebensqualität beeinflusst, aber auch die Prognose; denn je häufiger einer kommt, umso schlechter wird die Prognose im Verlauf. Das ist, glaube ich, ein Aspekt, der aus klinischer Sicht extrem wichtig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Professor Ertl, danach noch einmal Herr Wille.

**Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM):** Die wiederholten Klinikaufenthalte sind deshalb so wichtig, weil diese Patienten ohnehin eine führende Diagnose bei den Klinikaufhalten sind. Wenn man das einmal auf die Bevölkerung betrachtet, ist das eine der häufigsten, wenn nicht bei vielen Krankenhäusern die häufigste Diagnose, die zu einer Klinikaufnahme führt. Wenn wir da einen Effekt haben, wird sich etwas bewegen. – Das ist das eine.

Das Zweite ist, dass die Patienten mit HFpEF älter sind. Sie sind älter als Patienten mit HFrEF. Es ist eigentlich eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters. Insofern ist es schwierig zu sagen: Was erreiche ich bei Letalität und Mortalität? Wenn die Patienten in diesem Alter sind, sterben sie auch an anderen Diagnosen. Das war klassisch das Problem bei HFpEF und Studien, wenn man die Mortalität senken wollte. Für diese Patienten, die eine begrenzte Lebenserwartung haben, ist die Lebensqualität von größter Bedeutung. Wenn Sie das einmal statistisch betrachten, wird die Mehrheit sagen: Ich möchte gern länger leben, aber die Lebensqualität spielt in dem Zusammenhang eine größere Rolle als bei den jüngeren Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ertl. – Herr Wille, AkdÄ.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Natürlich sehen wir, dass diese rezidivierenden Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz ein Punkt sind. Wir sagen auch, dass das relevant ist. Aber bei den Krankenhausaufnahmen insgesamt ist es so, dass die komplett fehlt, dass da eine Signifikanz erreicht wird. Da gibt es so viele Verzerrungen, weil das im Grunde nicht mehr das Kollektiv ist, das untersucht wird. Es werden Patienten mehrfach gezählt, weil sie schon einmal im



Krankenhaus waren. Das gibt ein verzerrtes Bild von dem Effekt, den man erwarten kann, wenn man das Mittel erstmalig einsetzt.

Natürlich ist es so, dass die Gesamtzahl der Krankenhausaufnahmen ein Maß ist, das man verwenden kann, nur repräsentiert es nicht die Situation für Patienten, die dieses Mittel erstmals bekommen. Es ist etwas Unterschiedliches, was man da misst.

Für uns sind diese Effekte zur Lebensqualität ohnehin relativ gering und außerdem mit diesen Unsicherheiten, die vom IQWiG ausreichend dargestellt wurden, nicht so wesentlich, dass wir sie als klinisch relevant eingeschätzt haben. Das mag eine Bewertungssache sein, aber es ist so, dass von den vielen Messinstrumenten, die verwendet wurden, vor allem nicht alle am Ende der Beobachtungsphase signifikant verlaufen sind. – Das vielleicht dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Wille. – Wer möchte Fragen stellen? – Frau Preukschat, bitte.

**Frau Preukschat:** Ich würde auch gern kurz etwas zu den Lebensqualitätsdaten sagen. Wie Herr Wille ausgeführt hat, haben wir in der Dossierbewertung kritisiert, dass wir einen hohen Anteil an mit LOCF ersetzten Werten haben, bei der EQ-5D VAS zusätzlich einen hohen Anteil grundsätzlich unberücksichtigter Werte. Der pharmazeutische Unternehmer hat ausgeführt, dass er mit der Stellungnahme diverse Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Ersetzungsstrategien eingereicht hat, von denen er hofft, dass unsere Zweifel ausgeräumt werden. Dazu nur die Anmerkung: Das ist nicht der Fall. Wir denken nicht, dass andere Ersetzungsstrategien dieses Grundproblem, dass ein hoher Anteil der analysierten Werte nicht zum Zeitpunkt der Studienabschlussvisite erhoben, sondern durch einen früheren Zeitpunkt ersetzt wurde, auflösen können.

Vielleicht zur Information der Effektgröße: Wenn wir quantifiziert hätten, was wir wegen der Unsicherheiten, die wir sehen, nicht haben, auch wegen der Umsetzung der zVT, hätten wir hier mit der oberen KI von 0,98 einen geringen Zusatznutzen gesehen, was dem entspricht, was vonseiten der AkdÄ eben gesagt wurde. – Das erst einmal dazu. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Jetzt noch einmal Herr Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich möchte etwas zu dem Aspekt Mortalität und häufiger dem Argument, die Studie lief nicht lang genug, sagen: Es kann sein, dass das der Fall ist, wenn man sie über fünf oder zehn Jahre hätte laufen lassen. Aber es ist im Grunde kein Argument. Es ist zumindest mit der Studiengröße und über die Zeit keine Reduktion der Mortalität nachgewiesen worden. Wenn man die Patientenzahl vielleicht verdreifacht hätte, wäre das möglicherweise herausgekommen, es spricht aber auch dafür, dass, wenn ein Effekt auf die Mortalität vorhanden ist, der doch eher sehr klein sein dürfte. – Das zur Ergänzung mit den Spekulationen über die Mortalität.

Wir haben noch zwei andere Aspekte. Ich weiß nicht, ob ich die jetzt nennen soll.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, stellen Sie sie bitte. Danach ist Frau Büchner an der Reihe.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Uns ist aufgefallen – das ist auch immer wieder die Diskussion um die Wirkweise dieser Gliflozine bei Herzinsuffizienz –, dass ganz wesentlich ein diuretischer Effekt dahintersteckt. Das kann man gerade in dieser Studie relativ gut nachvollziehen. Einmal ist die Rate an Ödemen unter dem Dapagliflozin ungefähr halbiert worden, die Steigerung von Diuretika-Therapien ist in der Dapagliflozin-Gruppe deutlich geringer, und das Gewicht am Ende der Beobachtungsperiode ist ungefähr 1,5 geringer als in der Vergleichsgruppe. Es spricht also vieles dafür, dass das, was mit dem Mittel erreicht wird, ganz wesentlich durch eine intensivierte diuretische Therapie erreicht wird. Da wäre – das ist vielleicht etwas

provokant – die Frage, ob ein Diuretikum nicht eine adäquate Vergleichstherapie gewesen wäre. – Das dazu.

Zum Zweiten: Uns ist aufgefallen, dass insbesondere bei den Patienten, die eine gute Einstellung des Blutdrucks hatten, kein Effekt nachgewiesen wurde, auch nicht auf die Krankenhausaufnahmen. Das haben wir in unserer Stellungnahme vermerkt. Ich weiß nicht, ob man das tatsächlich umsetzen oder operationalisieren kann. Das ist uns eher fraglich erschienen. Aber es ist zumindest ein Befund, den wir bemerkenswert fanden. Das waren die beiden Punkte, die ich erwähnen wollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wille. – Frau Dr. Büchner vom pU, danach Professor Eschenhagen.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Vielen Dank. Es wurde viel über die Lebensqualität und die LOCF gesprochen. Das würden wir kurz einordnen und etwas zur Mortalität sagen wollen. Dafür gebe ich an Frau Dr. Riemann weiter.

**Frau Dr. Riemann (AstraZeneca):** Ich möchte zur Lebensqualität sagen: Wie Frau Büchner im Eingangsstatement beschrieben hat, haben wir verschiedene Imputationsmethoden verwendet. Wir haben auch die verschiedenen Zeitpunkte, einmal zu Monat 8 und einmal zum Studienende. Wir sehen immer Vorteile für Dapagliflozin.

Außerdem ist es so, dass aus unserer Sicht zum einen vor allem die Verbesserung um 15 Prozentpunkte im KCCQ relevant ist, aber weil es eine chronische progrediente Erkrankung ist, weise ich darauf hin, dass wir zusätzlich einen Vorteil für Dapagliflozin in der Verschlechterung des KCCQ sehen.

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

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Frau Scharf vielleicht noch zur Mortalität.

**Frau Dr. Scharf (AstraZeneca):** Ich möchte gern etwas ergänzen, zum einen zur Diskussion der Verringerung der Hospitalisierung. Tatsächlich war es so, dass Dapagliflozin das Risiko einer verschlechterten Herzinsuffizienz oder eines kardiovaskulären Todes sowohl bei der ersten, aber auch bei den wiederkehrenden Hospitalisierungen bei den Patientinnen und Patienten mit HFpEF verringert, und der kardiovaskuläre [CV] Tod war Teil des kombinierten primären Endpunktes. Allein gesehen konnte die kardiovaskuläre Mortalität nicht signifikant reduziert werden. Allerdings war es Teil des kombinierten Endpunktes, wo wir eine Signifikanz zusammen mit der Verschlechterung der Herzinsuffizienz sehen konnten. Tatsächlich ist es gerade bei dem HFpEF-Patientenkollektiv so, dass die Patienten weniger an kardiovaskulären Ereignissen sterben, dafür mehr aus anderen Gründen, weshalb es bei diesem Patientenkollektiv so schwer ist, einen CV-Tod-Vorteil in klinischen Studien zu zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe übersehen, dass sich Professor Marx zu der eben etwas provokanten Anmerkung von Herrn Wille gemeldet hat. Danach Herr Eschenhagen. Bitte schön, Herr Marx.

**Herr Prof. Dr. Marx (DGK):** Herr Wille, in der Tat hat die Substanz einen diuretischen Effekt, aber ganz entscheidend ist, dass in der normalen diuretischen Therapie – – Mit Furosemid zum Beispiel bekommen Sie eine Aktivierung des neurohormonalen Systems, das heißt, des Synaptikus und des Renin-Angiotensin-Systems, und den bekommen Sie hier nicht. Keine der bisherigen Diuretika hat eine Verbesserung der Prognose gezeigt, sodass hier ein ganz klarer Unterschied ist. Ich glaube, das kann als Argument nicht herhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. – Herr Eschenhagen, bitte.

**Herr Prof. Dr. Eschenhagen (AkdÄ):** Ich wollte in dasselbe Horn blasen wie Herr Marx. Uns ist in der AkdÄ bewusst, dass SGLT-2-Inhibitoren nicht einfach nur als bessere Diuretika wirken.

Es gibt etliche Untersuchungen, die genau diese Idee aufgegriffen und in kleineren Studien getestet haben. Ich glaube, es ist tatsächlich Konsens, dass das allein nicht der Punkt ist.

Das, worauf Herr Wille und damit die AkdÄ hinweisen wollte, ist der Fakt. Die Fakten sind so, dass offensichtlich eine gewisse bessere Blutdruckeinstellung und bessere Diuretika-Einstellung vorhanden war und die Patienten unter dem Strich ein etwas geringeres Gewicht aufgewiesen haben. Wir glauben, dass das durchaus eine Rolle gespielt haben kann, wollen das aber jetzt auch nicht so hochhängen. Es ist von den Daten so, wie es ist, und die Tatsache, dass es bei den Patienten mit einem niedrigen oder normalen Blutdruck keine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts gebracht ist, ist erst einmal nur ein Fakt; was immer es bedeutet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Eschenhagen. – Jetzt noch einmal Herr Wille. Danach kommen wir zu Herrn Sauerbruch.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Es stimmt natürlich, dass Diuretika keine Prognoseverbesserung machen, aber genau das ist von Dapagliflozin hier auch nicht nachgewiesen worden. Von Diuretika ist gezeigt worden, dass die Krankenhausaufnahmen reduziert werden. – Das nur kurz als Ergänzung. Dass es andere Effekte hat und dass es nicht ein bloßes Diuretikum ist – ich habe es vorhin etwas provokant formuliert –, wäre vielleicht ein interessanter Vergleich. Aber ich will das nicht zu hochhängen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es wird noch ein wenig dauern, bis wir darüber nachdenken, ob wir das in die zVT schreiben. Vor dem Hintergrund, glaube ich, könnten wir die Diskussion, die doch eher hypothetischer Natur ist, beenden. – Herr Professor Sauerbruch, bitte.

**Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM):** Ich möchte gewissermaßen als kardiologischer Laie auf den Kernpunkt der Diskussion zu sprechen kommen: In der Diskussion mit dem IQWiG kommt korrekterweise immer wieder auf, wie schwer es ist, Lebensqualität quantitativ zu erfassen. Nun haben wir einen Endpunkt, nämlich stationäre Aufnahme, und keiner möchte gern ins Krankenhaus gehen. Durch die Ausführungen von Herrn Wille war ich etwas verwirrt. Meine Frage ist: Ist es denn so, dass die Gesamtzahl der stationären Aufnahmen nicht unterschiedlich war, oder doch? Wenn die Gesamtzahl unterschiedlich war, ist das doch ein harter Punkt für die aktive Medikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Sauerbruch. – Herr Wille.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Die Gesamtzahl der stationären Aufnahmen, wenn man nur die Erstaufnahmen betrachtet, war nicht signifikant reduziert. Was reduziert wurde, sind die stationären Aufnahmen aus irgendwelchen Gründen, nicht nur wegen Herzinsuffizienz, sondern auch Folgeaufnahmen, die man betrachtet hat. Das ist der Unterschied, den ich vorhin angesprochen habe.

**Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM):** Aber insgesamt mussten die Patienten dann seltener ins Krankenhaus.

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

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Das kann man nicht sagen. Für die Patienten, die die Studie begonnen haben, konnte man das nicht sagen. Es ist eine Verzerrung, wenn man die ersten Ereignisse mit den Folgeereignissen gleichsetzt. Für einen Patienten, der die Studie beginnt, kann man nicht sagen, dass die gesamten Aufnahmen, die er potenziell erleidet, reduziert worden sind. Wenn man die Folgeereignisse mitzählt, hat man –– Wenn man zum Beispiel Patienten doppelt zählt, weil sie schon einmal im Krankenhaus waren, würde man die Ereignisse noch einmal zählen. Außerdem sind das Patienten, die offenbar ein erhöhtes Risiko für Krankenhausaufnahmen haben. Insofern würde da eine Verzerrung auftreten. Insofern kann man nicht sagen, dass Patienten zu Beginn der Studie eine Reduktion aller

Krankenhausaufnahmen erwarten können. Das ist der Punkt. Man kann die gesamten Krankenhausaufnahmen, die Patienten erleiden, als einen Endpunkt untersuchen, aber das ist etwas anderes als das, was sich für einen Patienten, der eine Medikation, in diesem Fall eine Studie, beginnt, darstellt. Das ist ein Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wille. – Dazu Frau Preukschat und Herr Professor Marx.

**Frau Preukschat:** Ich will das unterstützen, was Herr Dr. Wille gesagt hat. Das ist der Grund, warum wir primär bei der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz zum Beispiel auf das erste Ereignis schauen und die Analysen inklusiver wiederholter rekurrenter Ereignisse ergänzend darstellen. Aber die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf dem ersten Ereignis.

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

**Herr Prof. Dr. Marx (DGK):** Vielleicht zur Klarstellung, Herr Wille: In der Analyse rekurrenter Ereignisse schauen Sie immer nach *competing risk*. Das heißt, es gibt bestimmte Strategeanalysen, die ausschließen, dass Sie – Man könnte sagen, Tod schützt vor Herzinsuffizienzhospitalisierung. Das nehmen Sie natürlich heraus. Aus klinischer Relevanz ist es aus meiner Sicht absolut ein hochvalider Endpunkt, dass der Patient nicht wiederkommt und zurück in die Klinik muss. Von daher ist für mich die alleinige Betrachtung der primären Hospitalisierung als Erstereignis nur bedingt nachvollziehbar, warum Sie darauf fokussieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war Ihre Frequent-Flyer-Theorie vom Anfang. Die haben Sie, glaube ich, schon erwähnt.

**Herr Prof. Dr. Marx (DGK):** Absolut. Das ist für den Patienten und für das gesamte System hochrelevant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Jetzt habe ich Herrn Professor Müller-Wieland, Herrn Professor Sauerbruch und Herrn Professor Schlitt. Sie haben den Kopf bewegt. War das eine Wortmeldung? – Nein, keine Wortmeldung. Herr Professor Müller-Wieland, bitte.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich habe zu diesem Punkt zwei Anmerkungen: Bei dieser breiten Patientenpopulation, wo diese Dinge aus unserer Sicht sehr davon abhängen, sollte man mit möglichen Verzerrungen nach Analysen, die vor allem nicht entschieden sind, sehr zurückhaltend sein. Genau deshalb definiert man vorab einen primären Endpunkt, und der primäre Endpunkt war hochsignifikant.

Der zweite Punkt ist zur Lebensqualität. Ich erinnere an eine andere Diskussion in diesem Kreis zum KCCQ. Jetzt haben wir einmal eine Studie, und zwar nicht nur, wo der absolute Wert, den wir sehr lange diskutiert haben, von 15 signifikant ist, sondern vor allem, das möchte ich betonen, in allen Dimensionen. Das ist das Instrument, worauf wir uns geeinigt haben, um Lebensqualität nachzuweisen, und dieses war signifikant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Herr Professor Sauerbruch und dann Frau Büchner. Sie haben sich auch zu dem Komplex gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM):** Meine Frage ist schon durch Herrn Marx beantwortet worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann Frau Büchner.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Ich würde dazu gern an Herrn Köhne und Frau Scharf übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön.

**Herr Köhne (AstraZeneca):** Ich komme noch einmal zum Hospitalisierungspunkt zurück und möchte die Zahlen glattziehen. In der Tat haben wir zwei Endpunkte. Das eine ist die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und dann jegliche Ursache. Wir zeigen

statistisch signifikante Vorteile bei der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und der Gesamtanzahl. Da sind auch wiederkehrende, die *frequent flyers*, wie ich gerade gelernt habe, dabei. Das ist sozusagen die Herzinsuffizienz. Bei der jeglichen Ursache haben wir ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil bei der Gesamtanzahl der Hospitalisierungen. – Das kurz als Hintergrund. Jetzt würde ich gern an meine Kollegin, Frau Scharf, abgeben.

**Frau Dr. Scharf (AstraZeneca):** Ich möchte nur kurz ergänzen: Es wurde bereits gesagt, die Verschlechterung der Herzinsuffizienz, auch die Einweisung ins Krankenhaus aufgrund einer Herzinsuffizienz war Teil des primären Endpunkts. Das heißt, es war keine Post-hoc-Analyse, und wir haben dazu zusätzlich eine präspezifizierte Subgruppenanalyse. Diese Analysen waren tatsächlich vordefiniert und wurden nicht post-hoc zur Auswertung herangezogen. Wir haben eine hochsignifikante Verringerung der Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz bei DELIVER. Das heißt, medizinisch ist es für die Patienten extrem relevant und sollte durchaus berücksichtigt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen? Bänke, PatV? – Keiner? – Frau Büchner, Sie dürfen jetzt die letzten 50 Minuten zusammenfassen. Insbesondere hätte ich gern noch einmal die Hospitalisierung erklärt.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich dachte, Sie geben mir noch einmal 50 Minuten zum Zusammenfassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das können Sie auch machen. Wir haben danach nur noch HIV. Das dauert nicht so lange. Da sind wir frühzeitig fertig. Sie können ruhig 50 Minuten zusammenfassen.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Das erspare ich Ihnen lieber.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein. Ich fordere das jetzt, dann schauen wir einmal, wie lange Sie durchhalten. Bitte.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Ich würde gern zusammenfassen: Was wir eingangs hervorgehoben haben, wurde jetzt etwas relativiert, aber man muss bezogen auf die Lebensqualität sagen, dass das eine bisher nicht gezeigte Verbesserung der Lebensqualität ist. Das SGB V gibt das vor, und dadurch ist das durchaus ein beträchtlicher Vorteil, der sich hier zeigt. Gerade bei einer chronischen Erkrankung, wo das bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten wieder anders durch ihren Alltag gehen können, wäre das ein schönes Signal auch unter Berücksichtigung dessen, dass wir immer Lebensqualität fordern und das nur sehr selten seinen Niederschlag findet, das in der Nutzenbewertung entsprechend zu berücksichtigen. – Das waren meine 50 Minuten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Büchner. Dann schauen wir einmal, wie wir ein schönes Signal definitorisch darstellen können. Ich bedanke mich ganz herzlich bei den Klinikern, die die Fragen beantwortet haben. Fragen von den Bänken wurden relativ überschaubar gestellt, aber ich glaube, die entscheidenden Fragen liegen klar auf dem Tisch: Wie werten wir die Hospitalisierung, und wie sieht es mit der Lebensqualität aus? Ganz herzlichen Dank. Dann können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das zu wägen haben, was hier besprochen wurde. Jetzt ist es 14:21 Uhr. Ich unterbreche für neun Minuten, dann machen wir mit der Dreierkombination bei HIV weiter. Schönen Tag für diejenigen, die uns verlassen. Der Rest bitte in mittlerweile acht Minuten wieder hier. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:22 Uhr