

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Empagliflozin und Empagliflozin/Metformin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Juli 2016  
von 15.04 Uhr bis 17.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Pfannkuche  
Herr Pfarr  
Herr Dr. von Eynatten  
Herr Prof. Dr. Woerle

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

Herr Dr. Kaspers  
Herr Dr. Kohler

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

Herr Dr. Dr. Krobot  
Herr Dr. Woker

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

Frau Dr. Handrock  
Herr Dr. Kainz

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

Frau Abild Olesen  
Frau Dr. Thiele

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

Herr Dr. Dippel  
Herr Prof. Dr. Paar

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer  
Herr Prof. Dr. Müller

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft:**

Frau Prof. Dr. Kellerer  
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK):**

Herr Prof. Dr. Frantz  
Herr Prof. Dr. Marx

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN):**

Herr Prof. Dr. Galle

Angemeldeter Teilnehmer für das **Ärztezentrum Wonnegau Osthofen:**

Herr Pfitzner

Angemeldeter **Einzelteilnehmer:**

Herr Feige

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller(vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15.04 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, darf ich Sie bitten, Platz zu nehmen? – Seien Sie herzlich willkommen zu unserer heutigen erneuten Anhörung im Rahmen des Verfahrens nach § 35a SGB V. Wir haben es heute im zweiten Durchgang mit Empagliflozin zu tun, einmal mit Empa als Monosubstanz und dann mit Empa und Metformin als Fixkombination. Basis des heutigen Anhörungsverfahrens ist die erneute Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Mai 2016, die Ihnen bekannt ist.

Zu dieser Dossierbewertung hatten zum einen Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und Lilly Deutschland GmbH Stellung genommen, die diesen Wirkstoff und diese Kombination gemeinsam vertreiben, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin und die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, dann die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, dann die Fachgruppe Diabetes e. V., Professor Schnell und andere, dann der Bundesverband Niedergelassener Diabetologen e. V., dann Dr. Bergdolt, Dr. Fiederling, Dr. Reitter, MVZ Wiesloch, dann Professor Bornstein und Professor Birkenfeld vom Universitätsklinikum in Dresden, dann Dr. Becker, Professor von Lilienfeld-Toal, Interessensvertretung der Deutschen Diabetes Föderation, dann Herr Feige, Diabetologische Schwerpunktpraxis Fußambulanz Ampfing, dann Herr Dr. Lange, Aschaffenburg, Herr Dr. Simon, Fulda, dann Herr Pfitzner, Ärztezentrum Wonnegau Osthofen, dann MSD SHARP & DOHME GmbH, Novartis Pharma GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt für unser Protokoll die Anwesenheit feststellen. Gemeldet sind für Boehringer Ingelheim Herr Dr. Pfannkuche, Herr Pfarr, Herr Dr. von Eynatten, Herr Professor Woerle; dann sind von Lilly Herr Dr. Kaspers und Herr Dr. Kohler gemeldet. Dann habe ich Herrn Professor Dr. Mühlbauer von der AkdÄ und Herrn Professor Dr. Müller, ebenfalls von der AkdÄ, dann Frau Professor Dr. Kellerer von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, dann Herrn Professor Dr. Müller-Wieland, dann Herrn Professor Dr. Frantz von der DGK, dann Herrn Professor Dr. Marx von der DGK, dann Herrn Professor Dr. Galle von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, dann Herrn Feige als Einzelstellungnehmer, dann Herrn Dr. Dr. Krobot von MSD, dann Herrn Dr. Woker von MSD, dann Frau Dr. Handrock von Novartis, dann Herrn Dr. Kainz von Novartis, dann Frau Abild Olesen von Novo, dann Frau Dr. Thiele von Novo, dann Herrn Dr. Dippel von Sanofi, dann Herrn Professor Paar. Dann sind Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner auch wieder da. Dann habe ich Herrn Dr. Pfitzner vom Ärztezentrum Wonnegau. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein. Dann haben wir die Teilnahme festgestellt.

Wie üblich gebe ich den Hinweis für diejenigen, die nicht wöchentlich hier sind: Wir führen Wortprotokoll. Benutzen Sie deshalb bitte bei jeder Wortmeldung das Mikrofon und nennen Sie Ihren Namen und das entsendende Unternehmen oder möglicherweise die entsendende Fachgesellschaft, damit wir Sie auch entsprechend zuordnen können.

Wir müssen uns heute mit der Fragestellung beschäftigen, weil sie auch in einer Vielzahl von Stellungnahmen adressiert worden ist, ob der vom IQWiG vorgenommene Ausschluss bestimmter Daten und bestimmter Studien aus Sicht der Stellungnehmer sachgerecht ist. Dann müssen wir uns mit der Frage beschäftigen, ob die antidiabetische und antihypertensive Hintergrundtherapie in der EMPAREG-OUTCOME-Studie leitlinienkonform und patientenindividuell adäquat umgesetzt worden ist oder ob es hier möglicherweise Anzeichen dafür gibt, dass gegebenenfalls eine Unterversorgung vorgelegen hat bzw. Eskalationsmöglichkeiten nicht ausgeschöpft worden sind. Dann sollten wir uns damit

beschäftigen, ob es Daten zur Hintergrundtherapie in den einzelnen Regionen gibt und ob es hier möglicherweise hinsichtlich der Art der Medikation, der Dosierungen etc. pp. Unterschiedlichkeiten gäbe, die möglicherweise dann eben auch noch dargestellt werden könnten.

Das ist ein sicherlich sehr spannender Strauß von Themen, wobei aber zunächst meines Erachtens schwerpunktmäßig die Fragestellung diskutiert werden muss, ob und in welchem Umfang die Dinge, die bewertet werden müssen und werden sollen, in die Bewertung eingeschlossen worden sind. Mein Vorschlag wäre, dass sich zunächst der pharmazeutische Unternehmer äußert. – Herr Pfannkuche, Sie haben das Wort. Bitte schön.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender Hecken, für die freundliche Begrüßung. – Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses, wir freuen uns auf den heutigen gemeinsamen Austausch mit Ihnen über die wichtigen Aspekte des Verfahrens. Vor einhalb Jahren haben wir zuletzt über den Zusatznutzen von Empagliflozin gemeinsam diskutiert. Wir haben bereits damals angeführt, dass wir vom Zusatznutzen und der Sicherheit von Empagliflozin überzeugt sind. Diese Überzeugung ist heute noch mehr denn je vorhanden. Warum dies so ist, möchte ich Ihnen gerne gleich erläutern.

Zuerst komme ich nur ganz kurz zu meinen Kollegen, die mich heute begleiten: Auf der einen Seite haben wir Stefan Kaspers. Er ist Kinderarzt und Diabetologe und wird sich heute schwerpunktmäßig um Fragen zu den Studien aus der Zweifachtherapie kümmern. Daneben haben wir Dr. Maximilian von Eynatten. Er ist Diabetologe, Internist und Nephrologe, und er wird sich schwerpunktmäßig um die EMPA-REG-OUTCOME-Studie kümmern. Neben ihm sitzt Professor Dr. Hans-Jürgen Woerle. Er ist bei uns der zuständige Therapiegebietsleiter in der Medizin für den Bereich Metabolismus. Dann haben wir Herrn Pfarr; er ist der zuständige Projektstatistiker für das Frühbewertungsdossier gewesen. Außerdem haben wir mit Sven Kohler noch einen Mediziner dabei, der das Thema Arzneimittelsicherheit verantwortet.

Mehr als 50 % der Todesfälle im Bereich Diabetes mellitus Typ 2 entfallen auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Daher ist die Senkung der Sterblichkeit in der Therapie ein wichtiges Ziel. Seit vergangenem Herbst wissen wir, dass Empagliflozin dieses Therapieziel erreichen kann. Wir haben in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 32 % gesehen, absolut um 2,6 %, was einer Number Needed to Treat von 39 entspricht. Das ist eine NNT, wie sie auch Ramipril oder Simvastatin in ihren großen OUTCOME-Studien gezeigt haben, wobei hier anzumerken ist, dass diese beiden Therapien Teil der Hintergrundtherapie waren.

Bevor wir allerdings näher auf die EMPA-REG-Studie eingehen, möchte ich zunächst auch noch einmal schauen, wo wir im Vergleich zum letzten Beschluss, dem Beschluss vom letzten Jahr, stehen. Empagliflozin ist heute in mehr als 60 Ländern weltweit zugelassen. Wir haben in Deutschland circa 80.000 Patienten, die aktuell mit Empagliflozin behandelt werden. Mit dem vergangenen Beschluss des G-BA wurden verschiedene Dinge festgehalten, so zum einen, dass die der damaligen Bewertung zugrunde liegenden Studien, sowohl die direkte Vergleichsstudie als auch der indirekte Vergleich I, als grundsätzlich für die Nutzenbewertung geeignet eingestuft worden sind.

Daneben wurden aber auch offene Fragen hinsichtlich methodischer und inhaltlicher Aspekte aufgeworfen, die wir mit dem Frühbewertungsdossier, das wir eingereicht haben, beantwortet haben. Das Dossier enthält als neue Datenquellen zum einen die Vierjahresdaten aus der direkten Vergleichsstudie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir haben auch die entsprechenden Hinweise des G-BA hinsichtlich der indirekten Vergleiche aufgenommen und diese erweitert, und wir haben noch weitere Sicherheitsanalysen eingereicht.

Im Ergebnis zeigt sich ein patientenrelevanter Zusatznutzen für Empagliflozin. Ihn machen wir an einer mindestens gleichwertigen Blutzuckersenkung im Vergleich zum Sulfonylharnstoff bei einer gleichzeitig geringeren Rate von Hypoglykämien und zusätzlichen Vorteilen hinsichtlich einer Blutdruckreduktion oder Gewichtsabnahme fest. Die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war zwischen beiden Studienarmen ausgeglichen. Empagliflozin war, abgesehen von einer erhöhten Rate an Genitalinfektionen, gut verträglich. Diese Aussagen basieren auf dem vorliegenden Frühbewertungsdossier, in dem alle relevanten Endpunkte dargestellt worden sind. Hieraus ergibt sich ein Zusatznutzen in der Dualtherapie, der zusätzlich durch die versorgungsrelevanten Ergebnisse der EMPA-REG-OUTCOME-Studie untermauert wird.

Zusammenfassend sind für das Verfahren als Ganzes aus unserer Sicht die folgenden vier Aspekte relevant: Erstens geht es um den Aspekt, dass die mit dem Frühbewertungsdossier eingereichten Daten in der Zweifachtherapie für die frühe Nutzenbewertung geeignet sind und die offenen Fragen beantworten. Der zweite Punkt ist, dass die EMPA-REG-OUTCOME-Studie eine nach höchsten wissenschaftlichen Kriterien durchgeführte Langzeitstudie ist, die den Anforderungen des G-BA zum Beispiel im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte erfüllt. Drittens können die Ergebnisse der EMPA-REG-OUTCOME-Studie sowohl auf Jardiance als auch auf Synjardy übertragen werden. Damit komme ich zum letzten Punkt, wahrscheinlich auch dem wichtigsten: Die vorliegenden klinischen Studien zeigen für Empagliflozin einen patientenrelevanten Zusatznutzen, der eine hohe Bedeutung für die Versorgung hat.

Wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender, würde ich jetzt gern an meinen Kollegen Stefan Kaspers übergeben, der Ihnen für den ersten Teil der Diskussion zur Dualtherapie noch weitere Informationen geben kann, und im Anschluss würden wir dann über die EMPA-REG-OUTCOME-Studie sprechen. Dies äußere ich aber auch nur als Vorschlag, um die Diskussion ein wenig zu strukturieren.

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

**Herr Dr. Kaspers (Boehringer):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, die wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes sind eine Kontrolle des Blutzuckers, die Erhaltung der Lebensqualität des Patienten, eine Reduktion der mikro- und makrovaskulären Komplikationen und vor allem eine Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Nach und neben Metformin haben sich Sulfonylharnstoffe in der Behandlung des Typ-2-Diabetes in Deutschland etabliert. Es ist jedoch bekannt, dass Sulfonylharnstoffe mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien und schweren Hypoglykämien einhergehen können, welche unter Umständen eine lebensbedrohliche akute Komplikation darstellen und gleichzeitig zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko beitragen. Weiterhin ist bekannt, dass Sulfonylharnstoffe häufig zu einer unerwünschten Gewichtszunahme bei den Patienten führen können.

Das übergeordnete Ziel der vorgelegten Langzeitstudie, die für den direkten Vergleich herangezogen wurde, war es, über einen Zeitraum von vier Jahren und bei mehr als 1.500 Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin gegenüber Sulfonylharnstoffen, jeweils in Kombination mit Metformin, zu vergleichen. Dabei zeigen die Ergebnisse dieser Studie und auch die nochmals erweiterten indirekten Vergleiche für die Zweifachtherapie Empagliflozin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff plus Metformin einen relevanten Zusatznutzen für Empagliflozin. Dieser Zusatznutzen äußert sich bei einer mindestens gleichwertigen Blutzuckersenkung in einer signifikanten Reduktion von symptomatischen Hypoglykämien in der Größenordnung von 90 % – dies bezieht sich auf klinisch relevante Hypoglykämien mit einem bestätigten Glukosewert von

unter 54 –, weiterhin in signifikanten Vorteilen bei der Blutdruckreduktion und in einer signifikanten Gewichtsabnahme in der Größenordnung von im Mittel 4,5 bis 5 Kilogramm.

Mit dem Vierjahreszeitpunkt liegen uns inzwischen Langzeitdaten von insgesamt nahezu 5.000 Patientenjahren aus dieser Studie vor. In Bezug auf die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigen sich nach vier Jahren keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Empagliflozin-plus-Metformin-Arm und dem Sulfonylharnstoff-plus-Metformin-Arm. Diese Beobachtungen decken sich auch mit den Ergebnissen anderer klinischer Phase-III-Zulassungsstudien und insbesondere mit den Daten aus der EMPA-REG-OUTCOME-Studie. In dieser Studie mit Empagliflozin war die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko im Vergleich zum Placebo signifikant reduziert.

Im G-BA-Beschluss aus dem letzten Jahr zu Empagliflozin wurden Bedenken in Bezug auf Erkrankungen der Nieren und der Harnwege geäußert. Die Vierjahresdaten aus der direkten Vergleichsstudie zeigen weiterhin, dass Empagliflozin in Bezug auf das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse, nämlich verminderte Nierenfunktion, sogar eher einen Vorteil gegenüber Sulfonylharnstoffen besitzt; das relative Risiko liegt bei 0,51. Auch dies deckt sich mit den Ergebnissen aus der EMPA-REG-OUTCOME-Studie, in der Empagliflozin die Rate an Patienten mit verminderter Nierenfunktion gegenüber Placebo signifikant senkte.

Mit dem neuen Dossier wurden weitere Sicherheitsthemen sorgfältig aufgearbeitet. Dabei zeigte sich, dass Empagliflozin als sicher einzustufen ist und trotz einer Zunahme von Pilzinfektionen im Genitalbereich, die in der Regel mit der Standardtherapie gut zu behandeln waren, ein eindeutig positives Nutzen-Risiko-Profil aufweist. Dies wird auch durch die umfassenden Sicherheitsanalysen zu Empagliflozin im gesammelten Datenpool von über 12.000 Patienten bestätigt, wobei Typ-2-Diabetiker mit beiden Empagliflozindosen behandelt wurden.

Zusammenfassend zeigen sich bei gleichwertiger Blutzuckerkontrolle eindeutig Vorteile von Empagliflozin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Sulfonylharnstoffen im Hinblick auf die Rate an symptomatischen Hypoglykämien sowie in Bezug auf Blutdrucksenkung und Körpergewichtssenkung. Gleichzeitig zeigt sich unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten, dass Empagliflozin keine höhere Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aufweist als die untersuchten Sulfonylharnstoffe. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. War es das jetzt als Einleitung? – Dann hätte ich eine erste Frage, um in die Diskussion einzusteigen, an die AkdÄ, an Herrn Professor Mühlbauer und Herrn Professor Müller. Sie setzen sich in Ihrer sehr umfänglichen Stellungnahme mit der IQWiG-Dossierbewertung auseinander, haben noch eine ganze Reihe von formal-methodischen Anmerkungen und sehen es eben auch sehr kritisch hinsichtlich der Fragestellung, inwieweit die jetzt vorgelegten Daten bewertbar sind. Aber dann kommen Sie im Fazit zu Feststellungen, über die ich sehr gerne etwas Näheres erfahren würde.

Sie sagen zum einen, für die Bewertung als Antidiabetikum, das über eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle seinen Nutzen zeigt, seien die Ergebnisse der EMPA-REG nicht geeignet, dann aber, für die Bewertung als Zusatztherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für kardiovaskuläre Protektion könnten die Ergebnisse nicht ignoriert werden, auch wenn unklar ist, wie es zu erklären ist. Sie sagen, das Fehlen einer nachvollziehbaren Erklärung lasse maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen zu, zumal bei anderen Wirkstoffen der gleichen Klasse derartige Effekte nicht zu beobachten seien. Sie sagen, es gebe keine belastbaren Hinweise oder Belege, dass die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität nicht auf die Region Europa übertragbar sei. Sie

stellen dann fest, dass ein Zusatznutzen gegenüber Placebo sich an der geringen, aber relevanten Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität festmache, zumal es auch eine deutliche Reduktion der Rate an Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz gebe. Für Sie ist unklar, ob nicht bestimmte Patientengruppen, zum Beispiel vor allem diejenigen mit Herzinsuffizienz, profitieren und ob Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität in gleichem Ausmaß auch im Patientenkollektiv mit optimierter Begleittherapie gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen gezeigt werden könne, kommen aber insgesamt dann trotz der methodischen Kritik, die Sie zunächst äußern, dazu, dass Sie sagen, man komme hier aus Ihrer Sicht zu einem Zusatznutzen, der möglicherweise nicht quantifizierbar ist, jedenfalls aber doch – anders, als es eben das IQWiG getan hat – im positiven Bereich liege.

Da ist ein kleiner Spagat. Als ich die Stellungnahme zunächst gelesen habe, habe ich mir am Anfang gesagt, na ja, schauen wir einmal, und dann kam irgendwann die Kurve. Wenn Sie mir und uns allen vielleicht diesen Spagat oder diese Sicht der Dinge etwas erläutern könnten! Ich weiß nicht, wer es macht. – Herr Professor Müller? – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Müller (AkdÄ):** Lieber Herr Hecken, als Diabetologe freut man sich natürlich über ein Medikament, das die Sterblichkeit senkt. Wir haben ebenso wie viele andere Kollegen das Für und Wider und die Erklärung heftig diskutiert. Sie haben das Statement der AkdÄ jetzt auch genannt. Letztlich, wenn man die vier Fragestellungen nimmt, passt die Studie natürlich nicht hinein. Wenn man schon allein die zwei Dosierungen, die 10-mg- und die 25-mg-Gruppe, separat analysiert, war der Nutzen im primären Endpunkt nicht signifikant, sodass uns schon klar ist, dass dann, wenn man jetzt weitere Untergruppen bildet, die in die vier Fragestellungen hineinpassen – das liegt ja nicht vor, aber vermutlich ist damit zu rechnen –, die Unterschiede nicht mehr signifikant sind, obwohl insgesamt, was den Alltag des praktisch tätigen Diabetologen betrifft, dies sozusagen ein großer Hoffnungsschimmer ist.

Letztlich, wenn man jetzt die Einzelheiten von der FDA noch einmal liest – dies wird Herr Mühlbauer sicherlich noch einmal vertiefen –, so haben wir da keinen Grund gefunden, an dem Endergebnis zu zweifeln. Wenn man sich aber an die Vorgaben vom G-BA hält, wäre also das Ergebnis unklar. Aber wir sehen trotzdem, wenn man von diesen vier Therapiegruppen absieht, einen Nutzen für die Patienten, der größer ist als in den Studien, die es mit Insulin und Metformin gegeben hat. Deswegen besteht auch die große Hoffnung für dieses Medikament. Wir hoffen, dass sich die restlichen, noch bestehenden Unklarheiten in den nächsten zwei Jahren ausräumen lassen.

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

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Damit wir in der Diskussion etwas vorankommen, spreche ich gleich ein paar Details der methodischen Kritik an.

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

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Herr Professor Müller hat es ja hervorragend ausgeführt: Bei der AkdÄ schlagen zwei Herzen in unserer Brust: Das eine ist sozusagen das klinische Herz, das natürlich jeden Vorteil für den Patienten irgendwie mitnehmen und ihm zur Verfügung stellen will; das andere ist selbstverständlich das wissenschaftliche Herz, um zu sagen, was denn tatsächlich evident ist. Es gibt eben einige Kritikpunkte auch an der EMPA-REG-Studie, deren Ergebnis, diese paar Prozente da am Ende, grundsätzlich gar nicht angezweifelt wird.

Aber wenn man sich die methodische Kritik noch etwas genauer zu Gemüte führt, dann wird die Evidenz respektive wird das Eis, auf dem diese Evidenz steht, noch ein bisschen dünner. Da gibt es zum Beispiel den Diskussionspunkt, dass 124 Todesfälle insgesamt als nicht bewertbar, als non assessable, bezeichnet wurden, und das waren 71 gegen 53 in der Empagliflozin- gegenüber der Placebogruppe. Diese Todesfälle, die sozusagen nicht bewertbar waren, trugen immerhin zu 40 % der kardiovaskulären Mortalität und zu 27 % der Overall-, also der Gesamtmortalität bei. Wenn man eine Sensitivitätsanalyse rechnet und diese einfach einmal unter den Tisch fallen lässt – wie gesagt, das soll nicht zynisch sein; aber statistisch ist es eine der typischen Rechenoperationen, die man durchführt –, dann war der Effekt der Überlegenheit tatsächlich nicht mehr vorhanden. Also, das ist schon einmal ein Problem.

Dann gibt es ein meiner Ansicht nach vielleicht nicht ganz so wesentliches Problem einer möglichen vorzeitigen Entblindung, weil durch eine Zwischenanalyse – irgendjemand hat das ganz fleißig zusammengetragen – immerhin 230 Personen, die meisten tatsächlich aus den Eigentümerfirmen, aber einige auch außerhalb der Company, Zugang zu diesen adjudizierten Daten hatten, ich glaube, über insgesamt zwei Jahre. Ich glaube eher nicht, dass man über diese Zeit tatsächlich noch eine Verblindung aufrechterhalten kann; Wissenschaftler reden auch miteinander.

Außerdem haben wir 211 Patienten mit einem sogenannten Drop-Out oder vorzeitigem Studienende. Von 161 dieser Patienten kennen wir zwar den Vitalstatus, sprich, haben sie noch gelebt oder nicht; aber wir haben keine Informationen darüber, ob sie zum Beispiel ein nicht fatales Major Event hatten, also ein kardiovaskuläres Ereignis, das in diese MACE-Auswertung in den MACE-Endpunkt eingegangen wäre. Für 50 dieser Patienten wissen wir weder das eine noch das andere. Auch da wird der Effekt, also die Belastbarkeit der Daten, tatsächlich noch ein bisschen kleiner.

Zudem gibt es einige Amendments des Protokolls, sprich eine nachträgliche Änderung des Studiendesigns. Das betraf zum Beispiel die EKG-Auswertung. Alle Endpunkte mussten ja adjudiziert werden, also von einem unabhängigen Panel auf ihre Wahrheit und Belastbarkeit hin bewertet werden. Bei den EKGs war das tatsächlich nicht so, es sei denn, sie wurden als schwere Adverse Events gemeldet. Wenn sie das aber nicht waren, dann wurden sie sozusagen letztendlich at the discretion of the scientist gefahren. Das heißt, da haben wir auch noch einmal eine Unschärfe darin. – Um es zusammenzufassen: Wir haben keinen Zweifel, dass da tatsächlich ein Effekt ist und dass er tatsächlich auch ein Effekt der Morbidität/Mortalität ist. Das zieht die AkdÄ tatsächlich nicht in Zweifel. Wir halten aber die Datenlage keineswegs für belastbar genug, um daraus zum jetzigen Zeitpunkt wirklich eine richtige Evidenz zu machen.

Eine Sache sei noch einmal zuletzt angesprochen – Herr Professor Müller hat es gesagt bzw. auch Sie selbst, Herr Professor Hecken, haben es ja schon gesagt –: Die ganze wissenschaftliche Welt ist sich einig, und ich kenne auch wirklich keinen Diabetologen, der etwas anderes sagen würde, dass dieser Effekt, Morbiditäts-/Mortalitätsverbesserung, ein antidiabetischer Effekt ist. Er spielt sich in den ersten Monaten der Therapie ab, und danach laufen diese Kurven absolut parallel. Das bedeutet also, alles an Verbesserungseffekt finden wir in den ersten Monaten, und das ist definitiv zu kurz für einen tatsächlich metabolischen Effekt. Was es ist, darüber kann man gut spekulieren.

Ich als Pharmakologe darf mich ja ein bisschen aus dem Fenster lehnen und sagen, ich sehe da eigentlich vor allem einen diuretischen Effekt, von dem wir wissen, dass er bei Herzinsuffizienzpatienten einen sehr günstigen Effekt auf Morbidität und Mortalität hat. Wir wissen, dass eine „Nebenwirkung“ – durchaus eine erwünschte Nebenwirkung der SGLT-2-Inhibitoren – tatsächlich auch eine Diurese, also eine vermehrte Volumenausscheidung, ist. So darf man zumindest den Verdacht pflegen



und hegen und sagen, das war vermutlich ein diuretischer Effekt insbesondere zu Therapiebeginn. Das macht die Sache natürlich etwas schwierig einschätzbar. Wir reden hier eigentlich über ein Antidiabetikum; aber dieser günstige Effekt war vermutlich gar kein antidiabetischer, hat also keinen Effekt auf den Metabolismus.

Das abschließende Wort, warum ich da eben auch noch ein bisschen im Zweifel bin: Vier Jahre ist wirklich schon einmal hübsch lang für eine solche Studie. Aber wenn wir an Spätschäden von Diabetes denken – ich glaube, da werden mir, einem Nichtkliniker, auch die Diabetologen zustimmen –, dann muss man durchaus noch etwas länger hingucken. Eine diabetische Nephropathie entwickelt sich nicht vor sieben, acht, neun Jahren im Verlauf der Erkrankung. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Mühlbauer. – Dazu zur Erwidern Herr Dr. Pfannkuche, dann Herr Dr. Kaiser.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Was ich jetzt wahrnehme, ist Folgendes: Wir fangen jetzt an, über die EMPA-REG-OUTCOME-Studie zu diskutieren. Sie hat natürlich auch eine sehr hohe Relevanz. Ich frage mich nur, ob ich es so interpretieren kann, dass auch die Daten aus der Zweifachtherapie soweit klar sind, die offenen Fragen beantwortet sind.

Nur ganz kurz als Einstieg aus unserer Sicht Folgendes zur kardiovaskulären Endpunktstudie: Das sind Studien, die gerade circa 150.000 Patienten weltweit haben, die in kardiovaskulären Outcome-Studien behandelt werden, die auch gemäß den Anforderungen von EMA und FDA aufgesetzt werden und die die Substanzen hinsichtlich der Frage untersuchen, ob die neuen Substanzen zusätzlich zu einer Standardbehandlung gegenüber einer Standardbehandlung plus Placebo einen weiteren Nutzen zeigen können.

Aus unserer Perspektive liegt hier eine robuste und valide Studie vor, die einen sehr großen und für die Versorgung relevanten Mortalitäts-Benefit gezeigt hat, den man im klinischen Kontext nicht ignorieren kann. Dies ist in einer klar abgrenzbaren Population geschehen, die auch innerhalb der Zulassung liegt. Es handelt sich hierbei um Typ-2-Diabetiker, die einen HbA<sub>1c</sub> zwischen 7 und 10 sowie eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung haben, wie einen stattgehabten Herzinfarkt oder Schlaganfall, oder eben Patienten, die bereits eine entsprechende Intervention in ihrer Historie hatten.

Wir würden jetzt gern auf ein paar Punkte, die von Herrn Professor Müller und Herrn Professor Mühlbauer aufgeworfen worden sind, noch tiefer eingehen. Dazu würde Herr von Eynatten noch detaillierter Stellung nehmen.

**Herr Dr. von Eynatten (Boehringer):** Bevor Herr Professor Woerle gleich ausführlich auf die sehr spezifischen Kritikpunkte von Herrn Professor Mühlbauer eingehen wird, möchte ich ganz gern die Studie kurz in ihren Eckdaten vorstellen und vielleicht in den klinischen Kontext setzen, damit wir dort alle gemeinsam starten.

Alle sieben Sekunden stirbt ein Patient weltweit an den Folgen des Diabetes mellitus, und die häufigste Todesursache bei diesen Patienten sind kardiovaskuläre Erkrankungen. Das ist einer der Gründe, warum eben genau diese Patienten in die EMPA-REG-OUTCOME-Studie eingeschlossen wurden. Es waren also sämtlich Patienten mit Typ-2-Diabetes und bereits stattgehabter oder manifester Herzkreislauf-Erkrankung. Diese Patienten haben im Vergleich zur Normalbevölkerung eine um zwölf Jahre reduzierte Lebenserwartung.

Die Studie selbst wurde in 42 Ländern mit der Hilfe von 590 Prüfarzten durchgeführt, und wir haben 40 % der Patienten hier in Europa rekrutiert. Europa ist also auch die größte Region, die beigetragen

hat. Wir hatten drei Arme in der Studie. Die Patienten erhielten entweder 10 mg Empagliflozin, 25 mg Empagliflozin oder Placebo. Hierbei ist sehr wichtig, Folgendes hervorzuheben: Das wurde zusammen mit der etablierten Standardtherapie durchgeführt. Das heißt, die Patienten erhielten bereits vor der Studie diese Standardtherapie, aber auch im Verlauf der Studie. Wenn wir von Standardtherapie sprechen, dann meinen wir zuckersenkende Medikamente, blutdrucksenkende Medikamente, cholesterinsenkende Medikamente, Thrombozytenaggregationshemmer. Folgerichtig waren unsere Patienten sehr gut behandelt. Der Blutdruck war im Mittel bei 135 zu 76 mm Quecksilbersäule, das LDL-Cholesterin war 85, über 80 % der Patienten hatten zum Beispiel ACE-Hemmer, drei Viertel hatten Statine.

Im Ergebnis haben wir gefunden, dass Empagliflozin nach einer mittleren Behandlung von knapp über drei Jahren die kardiovaskuläre Mortalität relativ um 38 % senken konnte. Dieses Ergebnis war so bedeutend, dass sogar die Gesamtmortalität insgesamt um 32 % gesenkt werden konnte. Wir haben auch Effekte auf das Outcome bezüglich Herzinsuffizienz im Bereich von 35 % gefunden, ebenso Effekte auf das Outcome der Nephropathie in der Größenordnung von 39 %. Das Sicherheitsprofil von Empagliflozin in dieser Studie war absolut konsistent mit der aktuellen Fachinformation, sodass in der Gesamtschau nun erstmals ein modernes orales Antidiabetikum vorliegt, das bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und bereits manifester koronarer Herzerkrankung die häufigste Todesursache, den kardiovaskulären Tod, um mehr als ein Drittel reduzieren konnte. Im klinischen Kontext heißt das: Bei einer absoluten Risikoreduktion von 2,6 % über drei Jahre mussten wir in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie lediglich 39 Patienten behandeln, um einen Todesfall zu verhindern. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Woerle, dann Herr Kaiser mit Nachfragen.

**Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer):** Herr Mühlbauer, Herr Müller, alle Punkte, die Sie erwähnt haben, sind valide Kritikpunkte. Ich möchte gern eine kleine Historie zu der EMPA-REG-OUTCOME-Studie geben.

Die Studie haben wir als initiale Safety-Studie designt, um die regulatorischen Vorgaben der FDA zu erfüllen. 2008 haben wir angefangen, darüber nachzudenken. Zum damaligen Zeitpunkt bestand eine große Unklarheit, wie die Vorgaben der FDA zu erfüllen seien. Im Rahmen regulatorischer Interaktionen mit den Behörden EMA und FDA in 2009 wurde klar: Wenn wir eine reine Safety-Studie machen, dann können wir zwar am Ende des Tages die Sicherheit dokumentieren, aber wir können wahrscheinlich keine klaren Wirksamkeitsbenefits im Sinne von kardiovaskulärer Risikoreduktion in einer Weise dokumentieren, dass es für eine Revision der Fachinformation tauglich wäre.

Aufgrund dieser Interaktion haben wir 2009 eine dramatische Entscheidung getroffen: Wir haben die Studie von ursprünglich geplanten 4.000 Patienten auf 7.000 Patienten erhöht und haben gesagt, anstatt 120 Events, die wir nachverfolgen wollen, wollen wir mindestens 691 Events nachverfolgen. Damit haben wir die Studie von einer reinen Sicherheitsstudie zu einer voll etablierten Wirksamkeitsstudie geändert. Damals haben wir mit der Behörde verhandelt, dass als Teil der initialen Zulassung – das war eine Vorgabe der Behörde – eine Interimsanalyse stattfinden muss, um die Sicherheit der kardiovaskulären Hochrisikopatienten darzustellen.

Innerhalb der Firma gibt es ganz klare Richtlinien, wie wir Interimsanalysen handhaben müssen und wie es sicherzustellen ist, dass weder Dritte noch Patienten noch Ärzte noch irgendwelche Beteiligte, die potenziell Einfluss auf die Studie haben könnten, Informationen über diese Interimsanalyse bekommen. Es ist richtig, insgesamt wurden mehr als 200 Leute entblindet. In diesem Zusammenhang ist aber Folgendes wichtig: Es war ein kleines Studienteam von weniger als 30 Mitarbeitern der Firma, die an dem Dossier für die FDA gearbeitet haben, und die große Anzahl, die dahinter steht, muss

man sich so erklären, dass wir diese Studie regulatorisch an die Behörden geschickt haben. Wir haben sie an die EMA und an die FDA geschickt. Das Ganze hat in verschweißten Briefkuverts stattgefunden. Jeder, der Zugang zu den Daten als Teil der Dossierbeurteilung bekommen hat, musste ein Confidentiality Agreement unterschreiben und dokumentieren, dass er diese Informationen mit keinem Dritten teilt.

Jetzt haben Sie mit der Frage danach, wie man sicherstellen kann, dass das trotz dieser Interimsanalyse nicht publik wird, vollkommen recht; denn Menschen reden miteinander. Ich komme gerade zurück; vor zwei Wochen war ein FDA-Hearing, ein Advisory Committee Hearing genau zu der EMPAREG-OUTCOME-Studie. In diesem Zusammenhang haben wir – die Slides sind downloadbar; wir können sie Ihnen auch gerne zur Verfügung stellen – eine ganze Reihe Sensitivitätsanalysen gefahren. Wir haben es für Patienten, die vor der Interimsanalyse eingeschlossen wurden, versus solcher Patienten überprüft, die nach der Interimsanalyse eingeschlossen wurden: Sie kriegen nahezu identische Werte für die Hazard Ratios, für den primären Endpunkt MACE genauso wie für Mortalität und für Herzinsuffizienz, sodass ich persönlich fest davon überzeugt bin, dass das, was bezüglich Confidentiality menschenmachbar ist, in dieser Studie eingehalten wurde.

Ein wichtiger Punkt wäre mir die Frage des primären Endpunktes. Als ich die Daten im September letzten Jahres zum ersten Mal gesehen habe, war ich erfreut: 14 % Reduktion von MACE, das heißt, von nicht-tödlichen Herzinfarkten, Schlaganfällen und kardiovaskulärem Tod. Aber ich war nicht über Gebühr begeistert, weil 14 % zwar nicht schlecht ist, aber – – Das obere Konfidenzintervall lag bei 0,99, also ein gerade signifikantes Ergebnis. Was die Studie so bemerkenswert macht, ist nicht das Erreichen des primären Endpunktes. Der primäre Endpunkt, so sage ich immer, ist das Öffnen der Tür, um sich weitere Analysen überhaupt konfirmatorisch anzuschauen. Was die Studie so bemerkenswert macht, ist die Reduktion in kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität.

In der Vorbereitung für die europäischen und auch die amerikanischen Zulassungsdiskussionen haben wir eine ganze Reihe von Sensitivitätsanalysen gefahren. Sie können ausschließen, was auch immer Sie wollen: Sie können die konservativsten Analysen fahren, bei denen Sie Patienten, die – – Sie haben die 50 Patienten erwähnt, bei denen wir loss to follow-up hatten, die wir nicht nachverfolgen konnten, bezüglich derer wir keine Informationen haben, ob sie überlebt haben oder gestorben sind. Selbst wenn Sie eine außerordentlich extreme Analyse fahren und annehmen, alle Patienten auf Empagliflozin seien verstorben und alle Patienten auf Placebo hätten überlebt, selbst in dieser konservativsten Analyse bleiben die Ergebnisse für Gesamtmortalität genauso wie für kardiovaskuläre Mortalität hoch signifikant.

Ein Punkt, den Sie erwähnt haben, waren die Protokoll-Amendments. Es wurden mehrere Protokoll-Amendments durchgeführt; das ist richtig. Ich möchte aber betonen, dass alle relevanten Protokoll-Amendments, die Einfluss auf die Interpretation der wichtigsten Endpunkte haben könnten, vor der Interimsanalyse gemacht wurden. Sie waren notwendig, weil wir die Studie von einer reinen Safety-Studie in eine Efficacy-Studie umdesignt haben; deswegen haben wir zwei sehr große Protokoll-Amendments gemacht. Aber es sei noch einmal betont: Diese Amendments wurden vor der Interimsanalyse gemacht.

Herr Mühlbauer, Sie haben Silent MI erwähnt. Dazu gibt es eine meines Erachtens sehr unglückliche Publikation; das können wir Ihnen auch schwarz auf weiß dokumentieren: Der primäre Endpunkt wurde zu keinem Zeitpunkt der Studie geändert. Wir haben das via Protokoll und via Clinical Events Adjudication Charter dokumentiert, was häufig vergessen wird, weil man nur in das Protokoll schaut. Wenn Sie in die relevanten Dokumente schauen, dann brauchen Sie drei Dokumente. Das ist erstens das Protokoll, zweitens der statistische Analyseplan und drittens die Events-Adjudizierungs-Charter.

Da sehen Sie ganz klar, dass in der Adjudizierungs-Charter von 2010 bereits Silent MI, suspekter Events per EKG nicht Teil des primären Endpunkts waren. Das heißt, all das, was wir vorher festgelegt haben und von dem wir gesagt haben, dass wir es machen werden, haben wir auch gemacht, und es gab keine Änderung, die in irgendeiner Weise die Interpretation beeinflussen könnte.

Vor zwei Wochen bei dem öffentlichen Meeting mit der Behörde ist ein Vertreter der FDA aufgestanden und hat öffentlich bestätigt, ja, es ist richtig, der Sponsor hat keine Veränderung des primären Endpunktes vorgenommen. Ich denke, dass das Wortprotokoll zu diesem FDA-Hearing sehr bald publik gemacht wird.

Der letzte Punkt ist mir am allerwichtigsten. Als wir die Studie designen haben, war die Vorgabe, eine Studie bezüglich arteriosklerotischer Effekte zu designen. Deswegen ist der primäre Endpunkt MACE, MI Stroke and Death. Die Effekte von Empagliflozin sind nicht über arteriosklerotische Effekte zu erklären; da stimme ich hundertprozentig mit Ihnen überein. Das sind hämodynamische Effekte, die sehr früh zum Tragen kommen. Der Hazard Ratio bleibt cox proportional über den gesamten Studienverlauf. Das heißt, zu jedem Zeitpunkt über die Beobachtungszeit von drei Jahren sehen Sie den gleichen Benefit bezüglich dieser hämodynamischen Effekte. Deswegen ist es auch so wichtig, dass wir hier über den kardiovaskulären Tod und die Gesamtmortalität diskutieren und nicht über MACE. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage dazu oder Anmerkungen? – Herr Professor Mühlbauer, dann Herr Kaiser. Dann würde ich auch gern die Fachgesellschaften einmal einbeziehen.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ja, das ist alles plausibel. Wie gesagt, die AkdÄ hat auch grundsätzlich keinen Zweifel an der Verbesserung der Morbidität/Mortalität in dieser EMPA-REG-OUTCOME-Studie. Ich stimme Ihnen zu, es gibt einige sehr konsistente Ergebnisse. Unser Problem damit ist ein bisschen: Wir reden hier über ein Antidiabetikum, wir reden über einen Zusatznutzen dieses Medikaments, das für die Senkung des Blutzuckerwertes zugelassen ist, und wir reden nicht über ein protektives kardiovaskuläres Medikament unabhängig vom Diabetes. Nach allem, was Sie eben erklärt haben, fühle ich mich umso mehr darin bestätigt zu sagen: Das ist ein sehr interessantes, sehr spannendes neues Medikament für die Behandlung von Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung, insbesondere Herzinsuffizienz. Für mich als Pharmakologen stellt sich die spannende Frage: Inwieweit ist es eigentlich wichtig, ob sie überhaupt einen Diabetes haben oder nicht? Wir sind uns ja einig, dass eine Studie mit Empagliflozin in der Mortalitäts- bzw. Morbiditätsverbesserung bei nicht diabetischen Patienten aufgrund dieser Daten eine sinnvolle Geschichte ist, und daraus sehen wir schon, dass wohl selbst die Firmen, die die Forschung betrieben haben, nicht glauben, dass diese Effekte irgendetwas mit der metabolischen Funktionsveränderung zu tun haben. Meines Erachtens ist dies ein für dieses Verfahren durchaus wichtiges Bewertungskriterium; denn wir müssen ja über den Zusatznutzen in der zugelassenen Indikation urteilen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser, dann Herr LangHeinrich und Herr Rodewyk. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Herr Pfannkuche, Sie sind eben ein bisschen beiläufig über die Zweifachtherapie hinweggegangen und haben gesagt, weil jetzt vonseiten Herrn Heckens zu der EMPA-REG-Studie gefragt wurde, sei das alles ja klar.

(Zuruf: Etwas lauter!)

Dazu nur der Hinweis: Es geht nicht darum zu sagen, dass die Studien in Gänze irrelevant sind. Der G-BA hat ja vor gut einem Jahr zu diesen Studien entschieden. Wir haben auch ein Addendum dazu durchgeführt, wir haben die Studie ausgewertet, wir haben den indirekten Vergleich ausgewertet. Das Problem ist, dass Sie in Ihrem Dossier wider besseres Wissen, jetzt auch noch einmal in Ihrer Stellungnahme bestätigt, Endpunkte teilweise nicht ausgewertet haben, obwohl sie Ihnen vorliegen. Sie schreiben dann in Ihrer Stellungnahme, wir fanden das nicht sinnvoll; aber Sie könnten ja auch die Daten in Modul 5 nachlesen. Das Dossier erstellen Sie, Modul 4, und den indirekten Vergleich erstellen Sie, Modul 4. Weder das IQWiG noch der G-BA hat die Verpflichtung, für Sie einen indirekten Vergleich durchzuführen.

Sie haben hier also zum Ersten Daten zu unerwünschten Ereignissen schlicht und einfach ignoriert und damit versucht, Ihr Arzneimittel in der Zweifachtherapie besser darzustellen, als es ist. Zum Zweiten haben Sie offensichtliche Qualitätssicherungsprobleme, weil die Daten zu Hypoglykämien in Ihren Zusatzdokumenten sich von den Daten in den Studienberichten unterscheiden, obwohl Sie eine gleiche Grundgesamtheit haben. Das ist nicht erklärt. Da macht es wahrscheinlich Sinn, wenn Sie sowohl Ihre Studienberichte als auch die Zusatzdokumente als auch das Dossier noch einmal überprüfen. Zum Dritten schreiben Sie auch, dass Ihnen unbekannt sei, wie Sie die schweren Hypoglykämien operationalisieren sollten; das ist sowohl in dem G-BA-Beschluss als auch in dem unseren beschrieben. – Dies vielleicht einmal nur zu der Zweifachtherapie. Sie haben hier leider, muss man sagen, zwar den Punkt, wie Sie eben erwähnt haben, mit der richtigen Beobachtungsdauer adressiert, aber eben wider besseres Wissen, weil der G-BA es in seinem Beschluss auch anders dargestellt hat, bestimmte Daten ignoriert und diese nicht dargestellt. Wie gesagt, in den Stellungnahmen haben Sie es sogar ganz explizit bestätigt.

Ich komme jetzt zur EMPA-REG-OUTCOME-Studie. Wir stehen hier, um einmal die Fakten auf den Tisch zu legen, vor folgendem Dilemma: Sie haben sich, der Hersteller, Boehringer Ingelheim, hat sich vom G-BA beraten lassen, Sie haben dazu nachgefragt, wie man eigentlich mit der Studie umgehen soll, Sie haben eine entsprechende Rückmeldung zur Beratung erhalten und gesagt bekommen, eigentlich soll man versuchen, wie man diese Studie in diesen vier Strata abbilden kann. Das haben Sie nicht gemacht. Sie haben also nicht versucht, zu prüfen, was man aus dieser Studie für die vier vorgegebenen Strata der Bewertung lesen kann. Sie haben es jetzt ein bisschen rudimentär in den Stellungnahmen für eines dieser vier Strata abgebildet, nämlich für die Insulin-plus-Metformin-Therapie, aber auch nur rudimentär.

Im Gegensatz dazu, was in manchen offensichtlich vorschnell verfassten Pressemitteilungen nach Veröffentlichung unserer Dossierbewertung geschrieben worden ist, haben wir uns trotzdem sehr wohl mit der EMPA-REG-Studie inhaltlich sehr intensiv auseinandergesetzt. Nehmen wir einmal allein die Seitenzahl – das sagt natürlich nicht alles – zur Auseinandersetzung mit der EMPA-REG-Studie: Sie ist größer als die gesamte übrige Bewertung der vier Fragestellungen und Kommentierungen des Dossiers. Sprich, wir haben uns sehr intensiv mit dieser Studie auseinandergesetzt.

Ich habe im letzten Jahr und Anfang dieses Jahres mehrere Vorträge im Bereich Diabetes gehalten, weil ich dazu eingeladen worden bin, und habe nach Erscheinen der Publikation zur EMPA-REG-Studie immer gesagt – da folge ich ein bisschen Herrn Müller und Herrn Mühlbauer –, es wäre schön für die Patienten, wenn es jetzt tatsächlich eine Therapie gäbe, die endlich mal wieder einen Vorteil für die Patienten zeigen würde. Dazu habe ich durchaus auch negative Kommentare dahin gehend bekommen, wie ich das denn zu dieser Therapie sagen könne; die Studie sei doch schlecht gemacht. Ich habe gesagt, diese Studie muss man sich im Detail anschauen, und es wäre schön, wenn diese Studie einen Vorteil zeigen könnte. Wir haben uns die Studie im Detail angeschaut, und wir haben hier ganz andere Daten als die gehabt, die ganz offensichtlich andere bislang hatten; denn wir haben

den ausführlichen Studienbericht dazu gehabt. Aus dieser Beschäftigung sind eben die Dinge auch darzustellen, die wir in unserer Bewertung dargestellt haben, was also konkret in der Behandlung passiert und was konkret in der Behandlung nicht passiert ist.

Als ein bisschen enttäuschend und schade für die Patientenversorgung empfinde ich es, dass Sie sowohl gerade das in Ihrer Stellungnahme nicht aufgegriffen haben, was wir zum einen in unserer Bewertung erwähnt haben, als auch das, was Herr Hecken in der Einführung gesagt hat, nämlich: Was ist eigentlich in den unterschiedlichen Regionen an tatsächlicher Therapie passiert, was ist an Therapieverläufen passiert, was ist an Blutzuckerverläufen passiert, was genau muss man sich vorstellen, was in der Studie passiert ist? Das hat die AkdÄ auch in ihrer Stellungnahme erwähnt, und dies bezieht sich eben nicht nur auf den breiten Bereich Europa; vielmehr ist Europa ja auch eine heterogene Region. Es geht also einfach darum, genau zu analysieren, was hier in dieser Studie passiert ist.

Ich habe überhaupt keine Zweifel daran, dass Sie die Studie so designt haben, wie Sie das mit den Zulassungsbehörden abgestimmt haben. Die Frage ist: Ist sie dann auch so durchgeführt worden, dass man sie interpretieren kann? Das ist die große Fragestellung, der wir uns hier widmen müssen.

Das Folgende hat nicht das IQWiG erfunden, sondern Sie haben in Ihrer Studie, vorab definiert, verschiedene Subgruppenanalysen durchgeführt, und verschiedenste Subgruppenanalysen zeigen verschiedenste Richtungen für verschiedenste Parameter, die mit der Patientenversorgung respektive mit dem Patientenklitel zu tun haben. Sie haben Interaktionen für den HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert, Sie haben eine Interaktion für die Metformin-Begleittherapie, und alle diese – Ich weiß, dass Sie den Kopf schütteln. Sie haben auch eine Interaktion für die von Ihnen abgegrenzte Gruppe Hispanic/Latino gegenüber den anderen Patienten.

Insofern wäre es für die Entscheidung hier sehr wichtig zu wissen, was eigentlich genau in Europa passiert ist und was dazu geführt hat, dass überraschenderweise und völlig konträr zu allen anderen Studien, die man so kennt, obwohl Sie nur Patienten eingeschlossen haben, von denen Sie in Ihrer Studie selbst per Definition gesagt haben, sie seien bezüglich der Blutzuckerkontrolle unzureichend behandelt – das war ein Einschlusskriterium –, mit diesen Patienten im Mittel nichts passiert ist. Sie sind konstant auf einem Wert von 8 % geblieben, und zwar nicht nur in den ersten zwölf Wochen, während derer ja per Definition auch nichts gemacht werden sollte; vielmehr ist auch nach zwölf Wochen nichts passiert. Die Frage ist, was genau hier passiert ist; denn man sieht auch an Ihren Analysen, die leider allerdings nicht detailliert genug sind, dass Sie bezüglich der Blutzuckerwerte einen starken regionalen Effekt haben, den man aber aufgrund der Darstellung eben nicht vollständig auflösen kann.

**Herr Professor Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Sollen wir jetzt die Fragen von Herrn Lang-Heinrich und Herrn Rodewyk anschließen und dann dem pU die Möglichkeit geben?

(Zuruf: Erst antworten lassen!)

– Nein. – Dann bitte schön. Dann habe ich Herrn Professor Woerle – ich glaube, er hatte sich gemeldet –, dann Herrn Pfannkuche und Herrn von Eynatten.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Wenn Sie erlauben, würde ich beginnen.

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

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Ich fange auch mit den zwei ganz konkreten Diskussionspunkten an, die Herr Kaiser aufgebracht hat: Ist der Effekt tatsächlich in Europa und damit patientenrele-

vant für die Versorgung hier in Deutschland abbildbar? Das ist mein erster Punkt. Der zweite Punkt lautet: Sind die Patienten tatsächlich entsprechend der klinisch etablierten Standardtherapie behandelt worden?

Die Interaktionen, auf die Herr Kaiser sehr richtig hingewiesen hat, kommen aus dem composite endpoint. Herr Woerle hat schon angeführt, dass wir keinen Effekt auf Herzinfarkt und Schlaganfall hatten und uns ausschließlich jetzt auch in meiner Argumentation auf den kardiovaskulären Tod und die Gesamtmortalität fokussieren möchten. Für Patienten aus Europa, 40 % der Population, lag das Risiko, den kardiovaskulären Tod zu reduzieren, mit Empagliflozin bei 28 %, für Gesamtmortalität waren es 29 %. Wenn ich die Patienten aus Neuseeland, Australien, Kanada und den USA unter der Annahme, dass die Versorgung dort der unsrigen in Europa sehr ähnlich ist, hinzuzähle, mir also die kaukasische Patientengruppe anschau, sehe ich eine Reduktion des kardiovaskulären Todes von 36 % und der Gesamtmortalität von 34 %. Insgesamt, auch in der Zusammenschau der klinischen Aspekte, ist die Population hoch repräsentativ, nicht nur für Europa, sondern auch für Deutschland, und die Therapieeffekte habe ich Ihnen gerade geschildert.

Zur Standardtherapie: In meiner Eingangserklärung hatte ich schon darauf hingewiesen, dass zum Beispiel Blutdruck und Cholesterin bereits zu Beginn der Behandlung sehr gut behandelt waren. Während der Studie müssen Sie es sich so vorstellen, dass all unsere Prüfärzte die Vorgabe hatten, ihre Patienten individualisiert und nach den entsprechenden Therapierichtlinien zu behandeln. Das ist auch passiert. Bei über 50 % aller Patienten hat eine Intensivierung der antidiabetischen Therapie stattgefunden, bei über 50 % aller Patienten hat auch eine Intensivierung der Antihypoglykämie-Therapie stattgefunden, sodass Patienten, die in einem vorangeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung sind – sie sind ja zu Beginn nicht alle Treatment-naiv oder unbehandelt; sie haben ja eine ganze Latte an Medikamenten –, dennoch on top behandelt wurden. Dies spiegelt meines Erachtens den Versorgungsalltag bei Patienten mit Typ-2-Diabetes wider.

Aber ich komme gern auf Ihre versteckte Herausforderung zu sprechen. Herr Kaiser, Sie sagen – davon gehe ich einmal aus –, dass Sie nicht glauben, dass Empagliflozin einen Effekt hätte, wenn wir in der Studie ideal behandelte Patienten gehabt hätten. Wir haben genau diese Analysen einmal kontrolliert. Bei Patienten, die während der gesamten Studie einen idealen Blutdruck hatten, unter 140 zu 90, betrug der Effekt von Empagliflozin auf den kardiovaskulären Tod 33 %. Nur bei denjenigen Patienten, die während der Studie nicht nur einen idealen Blutdruck hatten, sondern auch ein ideales LDL-Cholesterin, betrug der Effekt auf den kardiovaskulären Tod 45 %. Empagliflozin wirkt unabhängig davon, welche Begleittherapie eingesetzt wird und zu welchem Schweregrad oder in welchem Intensitätsgrad die Risikofaktoren behandelt sind. – Wenn Sie erlauben, gebe ich an Herrn Professor Woerle weiter.

**Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer):** Ich kann es nur wiederholen; Herr Mühlbauer, noch einmal zu Ihren Punkten: Was uns wirklich zu denken gegeben hat, ist der Umstand, dass die Effekte von Empagliflozin zur Reduktion der Mortalität nicht arteriosklerotisch sind, und Blutdruck ist ein klassischer Risikofaktor für arteriosklerotische Ereignisse – Herzinfarkt und Schlaganfall –, nicht tödliche und als tödliche. Die Effekte von Empagliflozin sind hämodynamisch und sind deswegen auch gänzlich unabhängig davon, ob Sie den Blutdruck optimal eingestellt haben, mäßig optimal oder gar nicht eingestellt haben. Wir haben Subgruppenanalysen gefahren, und es ist auch Teil des Dossiers und Teil des Appendix im *New England Journal of Medicine* mit dem Erstautor Bernard Zinman, dass die Effekte auf Mortalität gänzlich unabhängig davon sind, ob Sie zum Einschluss in die Studie einen Blutdruck von 180 oder einen von 110 hatten – das Gleiche gilt für Cholesterin –, weil es eben nicht arteriosklerotische Effekte sind.

Ich möchte noch auf einen Punkt zurückkommen, Herr Mühlbauer, weil das eine zentral wichtige Frage ist. Warum sollten wir hier jetzt diskutieren? Das ist doch erst einmal ein blutzuckersenkendes Medikament. Die Studie wurde bei Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub> von 7 bis 10 durchgeführt, Patienten mit etabliertem kardiovaskulärem Risiko. Die Mortalitätsrate in der Studie lag bei 6 % pro Jahr. Das heißt, auf zehn Jahre sind mehr als die Hälfte dieser Population voraussichtlich tot. Wir sehen eine absolute Risikoreduktion von 2 %. Das ist ein dramatischer Effekt: Mehr als ein Drittel der potenziell tödlichen Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes können verhindert werden.

Nun, Empagliflozin hat eine blutzuckersenkende Wirkung – das ist gut –, und es hat zusätzlich noch einen Benefit auf kardiovaskuläre Mortalität, der wahrscheinlich zu einem großen Teil – wahrscheinlich nicht gänzlich; das können wir nicht sagen, weil die Studie nicht dafür designiert war, diese Frage zu beantworten – unabhängig von den blutzuckersenkenden Eigenschaften zu beurteilen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bevor ich jetzt Herrn LangHeinrich, Herrn Rodewyk und Herrn Kaiser das Wort gebe, würde ich gern einmal die Fachgesellschaften einbinden, Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, ebenso die Einzelsachverständigen.

Herr Müller-Wieland, wir hatten uns ja eben über die Fragestellung unterhalten: Wie sieht die Versorgung der Patienten im Versorgungsalltag hinsichtlich der Frage aus, ob dies optimal eingestellte Patienten waren oder nicht? Wie sind daraus abgeleitet die Effekte zu bewerten? Könnten Sie aus Sicht der DDG oder kann jemand anderes vielleicht ein paar Takte dazu sagen, damit wir das eben jetzt auch aus Sicht der Fachgesellschaften einordnen können und nicht nur die AkdÄ haben? – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Vielleicht noch zum ersten Teil; aber das wissen Sie: Die Versorgungssituation ist im Moment in Deutschland so, dass zwei Drittel der versorgten Patienten nach Metformin als zweites orales Antidiabetikum nicht mehr Sulfonylharnstoffe bekommen, sondern eine der neueren Substanzen, unter anderem diejenigen, die wir diskutieren. Zweitens klang immer auch noch einmal an: Weshalb Zuckersenkung, Diabetes etc.? Wie ist denn die Versorgungssituation, was finden wir so faszinierend an der Studie, natürlich unter Berücksichtigung aller spannenden Fragestellungen, mit denen man sich jetzt beschäftigen kann? Aber wir haben ja eine frühe Nutzenbewertung und müssen heute und morgen unsere Patienten behandeln.

Der erste Punkt ist: Die Substanz ist ja nicht zugelassen zur Zuckersenkung, sondern ist ein Diabetes-Medikament. Wir behandeln Patienten mit Diabetes mellitus, der nun einmal über den Blutzucker definiert ist, und natürlich ist für uns erst einmal der primäre Behandlungsparameter das HbA<sub>1c</sub>. Das ist die Diabetes-Therapie, die wir auch immer diskutieren. Selbst für Diabetologen ist klar, dass wir uns freuen, wenn der Blutdruck heruntergeht, wenn sich das Gewicht reduziert oder Effekte entstehen, die wir noch nicht verstehen; aber dann sollte man nicht spekulieren, sondern gute Forschung machen.

Uns fasziniert an EMPA-REG so sehr, auch am Design der Studie, dass es eigentlich eine Placebo-kontrollierte Studie zur Versorgungssituation bei diesen multimorbiden Patienten mit Diabetes mellitus ist. Ob man es will oder nicht, das, was die Studie im placebo-kontrollierten Arm darlegt, ist ein Protokoll, ist die Vorgabe: Behandelt eure Patienten so, wie ihr es tut, nach den lokalen Vorgaben oder Leitlinien und Empfehlungen. Die Studie zeigt schlichtweg, dass eben die Realität so ist, dass man bei Patienten mit Diabetes mellitus mit einem hohen kardiovaskulären Risiko in der blutzuckersenkenden therapeutischen Eskalationstherapie – zum Beispiel Insulin, zum Beispiel Sulfonylharnstoffe etc. – zurückhaltend ist. Warum? Weil natürlich die Sorge besteht, durch Hypoglykämien den Patien-



ten zu schaden. Das sind Themen, die wir hier schon immer wieder hatten. Also, ich denke, vonseiten der Versorgung und der Medizin ist dies die Wirklichkeit; das hat die Studie gezeigt, und deswegen ist die Studie erst einmal sehr interessant.

Nun haben wir die folgende Situation: Unabhängig von der Fragestellung, die jetzt hier untersucht wird, sondern einfach von der medizinischen Versorgung her stellt sich die Frage, ob bei diesen Patienten die zusätzliche Gabe einer Tablette, von der wir wissen, dass sie keine Hypoglykämien verursacht, einen günstigen Effekt hat. Und was sehen wir? Wir sehen erst einmal die Beobachtung, die kardiovaskuläre – – Ich betone noch einmal: Die Gesamtsterblichkeit wird gesenkt. Das hat erst einmal nichts mit Myocardinfarkt zu tun. Die Gesamtsterblichkeit wird im Übrigen nicht um ein paar Prozent gesenkt, sondern es ist eine erhebliche Senkung der Gesamtsterblichkeit, wozu es im Moment nicht viele Therapieprinzipien überhaupt gibt, die da einen vergleichbaren Effekt haben.

Das Zweite, was wir durch die Studie beobachten, was ja nicht diskutiert worden ist, aber auch in diesem Rahmen immer den Punkt gehabt hat, ist Folgendes: Wir wissen auch, dass zumindest die mikrovaskuläre Komplikation Nephropathie zumindest deutlich profitiert hat und auch die glomeruläre Filtrationsrate reduziert worden ist, also die Progression aufgehalten worden ist. Das Auftreten der zwei großen Themen, die wir hier immer haben, der mikrovaskulären Komplikation und der makrovaskulären Komplikation im Sinne von Tod, ist drastisch reduziert.

Der dritte Punkt ist: Wenn die Patienten weniger sterben, dann ist es ja völlig berechtigt, sich zu fragen, warum dies so ist. Liegt es am Blutzucker? Liegt es eventuell an Metaboliten? Liegt es am diuretischen Effekt? Liegt es hieran oder daran oder an noch etwas anderem? Wir sind weltweit offen für spannende Diskussionen, für Forschung. Niemand kann es Ihnen beantworten. Wenn man etwas nicht beantworten kann, dann würde ich – das sage ich jetzt als Wissenschaftler – nur davor warnen, bestimmte Dinge gleich auszuschließen. Es kann natürlich durchaus etwas mit dem therapeutischen Target zu tun haben, auch wenn wir das im Moment noch nicht verstehen.

Aber ich komme zurück: Ich muss morgen meine Patienten behandeln. Ich kann ihnen sagen: Hier ist signifikant gezeigt, dass weniger gestorben wird. Das ist schlichtweg die Aussage. Wenn man jetzt berücksichtigt, dass dieses ganze Verfahren ja auch die Implikation einer gewissen Verantwortung für die uns anvertrauten Patienten hat und es eine frühe Nutzenbewertung ist, dann ist die Datenlage so: Diese multimorbiden Patienten sind placebo-kontrolliert – das ist der Goldstandard – zur Versorgungssituation untersucht worden. Ob man das jetzt mag oder nicht: Die Versorgungssituation ist die Therapie, bei der der Placeboarm nicht eskaliert. Die Studie zeigt: Eine Tablette zusätzlich ohne weitere Nebenwirkung senkt die Gesamtsterblichkeit, und morgen müsste ich meinem Patienten einmal erklären, warum er sie nicht erhalten soll. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Sonst noch jemand von den Fachgesellschaften? – Herr Professor Marx. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Marx (DGK):** Ich würde die EMPA-REG-OUTCOME-Studie gerne aus Sicht des universitären Kardiologen kommentieren, der einerseits die Wissenschaft im Auge hat und andererseits jeden Tag Patienten versorgt.

Kardiologie ist ein Fach, das sehr viel Evidenz kennt. Für über 80 % dessen, was wir tun, haben wir große Studien, und wir haben mit der Diabetologie lange nichts am Hut gehabt, weil es erst diese Studien nicht gab und weil dann, als es die Studien gab, aus unserer Sicht nicht viel herausgekommen ist, weil sich die Endpunkte nicht geändert haben. Jetzt auf einmal haben wir EMPA-REG-OUTCOME gesehen, eine Studie, die alle Kriterien erfüllt, die wir an die großen Studien anlegen: über 7.000 Patienten, 463 Todesfälle in einem umschriebenen Zeitraum und eine Reduktion der Ge-

samt mortalität mit der schon dargelegten Number Needed to Treat von 39 über drei Jahre. Somit haben die Kardiologen dieser Studie Aufmerksamkeit gewidmet, weil sie im Kontext dessen, was zum Beispiel Statine und ACE-Hemmer bewirken, auf gleicher Augenhöhe steht.

Die Kardiologen haben die Studie aufgegriffen, und ich kann nur sagen, in der von mir geleiteten Klinik werden alle Patienten mit Diabetes, die das Profil der EMPA-REG-OUTCOME-Patienten haben, mit Empagliflozin behandelt, weil wir der Meinung sind, dass wir endlich ein Tool für diese Patienten haben, um die Mortalität zu reduzieren, und wir es schwer verantworten können, dies den Patienten nicht zukommen zu lassen. Wenn die Patienten, die wir nach dem Infarkt mit Diabetes sehen, bei uns weggehen, dann verliert der heute sechzigjährige Mann, der einen Infarkt hatte und Diabetes hat, zwölf Lebensjahre. Ich glaube, das rechtfertigt aus klinischer Sicht mit der Evidenz, die wir als Kardiologen im Hintergrund haben, ganz klar, dass wir diese Substanz geben. Meines Erachtens muss man dies in der Gesamtdiskussion hier unbedingt ganz nach vorne schieben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt noch Herrn Professor Galle, und dann geht es weiter in der Rednerliste: Herr LangHeinrich, Herr Rodewyk, Herr Pfannkuche, Herr Kaiser.

**Herr Prof. Dr. Galle (DGfN):** Vielleicht ein Satz dazu, warum ich überhaupt hier sitze und sich die Nephrologen dafür interessieren. Man muss wissen, dass die diabetische Nephropathie der Haupttrigger für chronische Nierenerkrankungen ist. Das heißt, das macht bei uns heutzutage etwa 40 % der Patienten aus, die an die Dialyse kommen. Wir interessieren uns also sehr für Diabetiker, weil sie ein großes Klientel von uns sind.

Ich persönlich habe mich auch für das Empagliflozin interessiert und habe in den letzten Jahren viele Vorträge dazu gehalten. Aber sie mündeten eigentlich immer in den Satz: Na ja, das ist eine interessante neue Substanz, aber für uns Nephrologen ist das nicht so relevant, weil mit nachlassender Nierenleistung auch der Effekt des Empagliflozins auf die Blutzuckersenkung nachlässt. Das ist so, das liegt an dem Prinzip. Wenn die glomeruläre Filtrationsrate niedrig ist, ist weniger Wirkung da.

Dann kam vor einem Jahr die EMPA-REG-OUTCOME-Studie, und, was vielleicht noch nicht jeder hier im Raum weiß, vor zwei Wochen wurden ebenfalls im *New England Journal of Medicine* die Nierendaten dieser EMPA-REG-OUTCOME-Studie publiziert. Was wir da gesehen haben, hat uns Nephrologen in mehrerlei Hinsicht absolut fasziniert. Zum einen gilt alles, was wir hier schon zu den kardiovaskulären Endpunkten gesagt haben, auch für die renalen Endpunkte, die untersucht wurden. Renale Endpunkte sind die Verdoppelung des Kreatinins – das ist so der Nierenwert – oder das Erreichen der Notwendigkeit zur Nierenersatztherapie, also Dialyse oder Transplantation, oder die Abnahme der GFR. Das alles wurde hoch signifikant günstig beeinflusst. Damit kann man zu dem, was schon gesagt wurde, jetzt hinzufügen: Wir haben zum ersten Mal seit 15 Jahren, seit die Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems verfügbar wurden, etwas, womit wir bei Patienten mit Diabetes und Nierenerkrankung die Progression der Erkrankung verlangsamen können, zum ersten Mal etwa seit dem Jahr 2000. – Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt ist folgender, und jetzt komme ich auch noch einmal zu den Fragen von Nierensicherheit. Wir haben gesehen, dass dieser Effekt auch bei Patienten stattfindet, bei denen die GFR, die glomeruläre Filtrationsrate, das heißt die Nierenleistung, schon so stark eingeschränkt ist, dass wir eigentlich keinen großen Effekt auf die Zuckersenkung mehr erwarten. Aber auch bei diesen Patienten funktioniert die Verlangsamung der Progression. Das adressiert also auch die Frage: Wie stark ist der Effekt über die Zuckersenkung? Als Nephrologe muss ich sagen, bei meinen Patienten ist er wahrscheinlich nicht stark, weil da schon gar nicht mehr so viel Effekt auf dem HbA<sub>1c</sub> ist. Aber das ist

ja nicht die Frage. Es ist wieder der Punkt: Ich kann Patienten mit diabetischer Nephropathie behandeln.

Der dritte Punkt, den ich noch ansprechen möchte, ist derjenige zur Frage der Sicherheit, weil hier die Diskussion ein wenig in die Richtung ging, es könne nicht gut sein, wenn man Zucker in der Niere hat. Da möchte ich versuchen, das möglichst eingängig zu erklären. Die Niere ist ein Organ, in das Blut hineinkommt. Dann kommt der Filter, und er filtert den Urin, und anschließend kommt das Schlauchsystem, das den Urin wegtransportiert. Beim Diabetiker, dem Kranken mit Diabetes, kommt der Zucker über das Blut, und der Filter geht kaputt. Beim Empagliflozin ist der Effekt jenseits des Filters; da kommt Zucker in das Schlauchsystem. Fragen Sie einen Pathologen: Der Pathologe sieht als diabetische Nephropathie die Veränderung im Nierenkörperchen, im Filter, aber nicht im Schlauchsystem. Deswegen habe ich persönlich überhaupt keine Sorge vor dem Effekt des Zuckers im Schlauchsystem.

Zudem haben wir aus den EMPA-REG-Daten die Vierjahresdaten, die zeigen, dass sich die Nierenleistung nicht verschlechtert, sondern verbessert, und die auch zeigen, dass mit Absetzen des Medikaments die Filtrationsrate sogar noch einmal etwas höher geht – da müsste ich jetzt in die Pathophysiologie ausweichen; das führte jetzt hier ein bisschen zu weit –, aber das ist eigentlich für mich ein Beweis, dass sich an der renalen Hämodynamik über diese Zeit überhaupt nichts verschlechtert hat, im Gegenteil. Deswegen plädieren wir Nephrologen sehr dafür, dass wir das Medikament zur Verfügung bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mühlbauer, dazu jetzt? Dann würde ich Sie noch nehmen. – Dann setzen wir aber mit Herrn Rodewyk, Herrn LangHeinrich und Herrn Kaiser fort. Aber ich glaube, das ist jetzt spannend.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich wollte mich eigentlich eher schon auf so etwas wie ein Schlusswort vorbereiten, weil ich dachte – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so. Nein, das brauchen wir nicht.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich stimme Ihnen zu, aber ich wiederhole: Die diabetische Nephropathie – da oute ich mich nun als ein Nephropharmakologe, der sich mit fast nichts anderem als mit diabetischer Nephropathie befasst hat – hat eben einen sehr viel längeren Lauf als diese vier Jahre. Diese Daten habe ich gesehen, auch die im *New England Journal of Medicine*; aber wir kennen noch nicht die Langzeitsicherheit. Es ist nicht ganz so; dem würde ich widersprechen.

Ich stimme zu, dass das Bemühen, die Glukose aus dem Glomerulum herauszuhalten, sehr wichtig und wahrscheinlich wichtiger ist; aber sie aus dem Tubulussystem – das ist das Schlauchsystem, wie es hier ausgedrückt wurde – herauszuhalten, ist auch wichtig, und wir wissen, dass wir den Tubulus wirklich mit Glukose fluten. Der Histopathologe wird Ihnen ein bisschen widersprechen: Wir sehen durchaus Schäden auch an der proximalen Membran. Dementsprechend wäre ich da noch nicht ganz so sicher. Ich habe zurzeit tatsächlich keine Daten aus den Studien, die sozusagen meine Besorgnis erhöhen. Ich weiß nur um die Langfristigkeit der diabetischen Nephropathie: Das dauert sieben, das dauert neun, das dauert vielleicht auch einmal zwölf Jahre. Wir kennen sie pathomechanistisch bis zum heutigen Tage noch nicht so richtig.

Das, was noch einmal mein Schlussplädoyer gewesen wäre, bietet vielleicht für die anderen noch einmal ein Stichwort: Wir tun hier in den letzten Stellungnahmen so, als seien diese EMPA-REG-OUTCOME-Daten wirklich in Stein gegossen, als würden sie für sich dastehen. Wir haben so viel me-

thodische Detailkritik daran, dass ich sage, ja, sehr interessant, nehmen wir gerne zur Kenntnis, freuen uns über den Fortschritt der Patienten, aber wir wollen a) den pharmakologischen Mechanismus kennen, und wir wollen es b) durch eine weitere Studie oder weitere Studiendaten bestätigt haben. Deshalb sind auch wir in unserer Empfehlung dazu gekommen, dass man einen solchen Beschluss auf jeden Fall befristen sollte und dementsprechend auch für neue Gedanken bereit sein müsste.

Ich halte es für keineswegs unwichtig, auch für den Kliniker nicht für unwichtig, nicht zu wissen, worauf der günstige Effekt beruht; denn wir wollen letztendlich die richtigen Patienten mit dem richtigen Medikament behandeln, und ich bin überzeugt, dass weitere Auswertungen noch irgendwelche Subgruppen identifizieren werden, bei denen der Effekt vielleicht sogar noch besser sein kann. Das ist jedoch eine Hypothese. Aber deshalb will ich als Kliniker auch wissen, wie mein Medikament wirkt, damit ich damit die richtigen Patienten behandle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nur, damit ich es auch auf die Reihe bekomme, weil wir es ja irgendwie am Ende finalisieren müssen: Wenn Herr Professor Galle Ihnen gesagt hat, für den von ihm vertretenen Bereich sind eben die Daten, die vor 14 Tagen im *New England Journal* publiziert worden sind, im Augenblick der Status quo, dann würden Sie dem zustimmen können. Sie sagen nur: Ob das so anhält, ob das nicht möglicherweise Langzeitfolgen hat oder in eine andere Richtung driftet, das ist eine Fragestellung, die noch beantwortet werden muss. Das ist nun einmal so im Leben. Sicherlich kann man vieles nach vier Jahren oder fünf Jahren noch nicht so beantworten. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Marx. Auch dazu?

**Herr Prof. Dr. Marx (DGK):** Ja. Ich würde gerne den Punkt von Herrn Professor Mühlbauer hinsichtlich einer weiteren Studie kommentieren: Ich glaube, dass keine Ethikkommission in diesem Land ein Patientenkollektiv, wie es in dieser Studie behandelt wurde, für die Studie zulässt und gestattet, Placebo zu geben und nicht Empagliflozin. Das ist meines Erachtens nicht realistisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Replik!

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Dem würde ich zustimmen; aber vielleicht könnte man ein anderes Medikament, das zum Beispiel zu einer starken Diurese führt, als Komparator diskutieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt noch einmal Herr Marx, und dann machen wir mit den Fragen weiter; denn wir sind nun einmal alle nicht Mitglieder von Ethikkommissionen, also ich jedenfalls nicht.

(Zuruf: Doch!)

– Sie sind es, okay. Deshalb brauchen wir uns heute nicht die Frage zu stellen, was wäre, wenn – –

**Herr Prof. Dr. Marx (DGK):** Vielen Dank, dass Sie mir doch noch einmal das Wort geben. Ich glaube, das Diuretika-Argument kann man relativ knapp halten. In der kardiovaskulären Datenlage haben Diuretika niemals Mortalität reduziert, sondern immer nur Morbidität. Insofern muss es einen Effekt geben, der jenseits der Diuretika liegt. Ich glaube, das kann man an diesem Punkt auch sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt kommen wir zu Herrn LangHeinrich, zu Herrn Rodewyk und zu Herrn Kaiser. – Aber es war doch spannend in der Zwischenzeit?

**Herr Dr. LangHeinrich:** Sehr spannend.

(Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, mir gefällt das jetzt richtig. Jetzt haben wir noch ein bisschen Zeit; da können wir noch etwas machen.

**Herr Dr. LangHeinrich:** Meine erste Frage bezog sich eigentlich auf das nephrologische Risiko; das ist ja umfassend beantwortet worden. Ich habe jetzt noch eine kleine Detailfrage an den pU. Als Sie die Vergleichstherapie oder die Therapie der Patienten mit kardiovaskulären Risiken aufgezählt haben, sagten Sie, sie seien alle umfassend leitliniengerecht mit Statinen, ACE-Hemmern und Sartanen behandelt worden. Ich habe da – das war jetzt eben ja auch kurz Thema – die Diuretika vermisst. Sind diese Patienten auch mit Diuretika behandelt worden oder nicht?

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

**Herr Dr. von Eynatten (Boehringer):** In der Tat, 40 % der Gesamtpopulation war auf Diuretika. Das sind drei Viertel Thiaziddiuretika oder Thiazid-ähnliche Diuretika und ein Viertel Schleifendiuretika. Weil Europa ja immer so im Fokus steht: In Europa waren es über 50 % der Patienten, die bereits mit Diuretika behandelt wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage Herr Heckemann an dieser Stelle, dann Herr Rodewyk.

**Herr Dr. Heckemann:** Wir haben immer von nachträglichen Subgruppenanalysen gesprochen. Haben Sie dort auch einmal den Vergleich gemacht? Dessen Ergebnisse würden mich interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt Herr Professor Woerle. – Ich mache das schon; konzentrieren Sie sich auf die Fachfragen.

**Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer):** Wir haben in Gesamtmortalität und in kardiovaskulärer Mortalität geguckt; der Effekt ist unabhängig von Mitbehandlung mit den gängigen Blutdruckmedikamenten und unabhängig von Diuretika.

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

**Herr Dr. Rodewyk:** Sie haben vorhin gesagt, Sie haben Subgruppenanalysen mit den Leuten gemacht, deren Blutdruck toll eingestellt war und die bei Statinen gut eingestellt waren. Haben Sie auch eine Subgruppe mit denjenigen untersucht, deren Blutzucker wirklich optimal war?

(Herr Professor Dr. Woerle [Boehringer] nickt)

– Haben Sie, gut.

Professor Galle hat sehr viele meiner Fragen eigentlich schon beantwortet. In Ihrer Fachinformation haben Sie eine GFR, die als untere Grenze bei der Anwendung nicht unterschritten werden soll. In Ihrer Studie haben Sie das mal eben locker um die Hälfte gesenkt oder deutlich gesenkt, und es funktionierte ja auch hervorragend. Ändern Sie die Fachinformation diesbezüglich irgendwann demnächst, ist da etwas angedacht? – Dann vielleicht noch: In dieser nephrologischen Darstellung war es ja so, dass drei Patienten unter Empagliflozin bei den nephrologischen Patienten gestorben sind. Haben Sie dazu irgendwelche Daten?

**Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer):** Den ersten Teil der Frage würde ich nehmen, den zweiten zu den renalen Todesfällen wird Herr von Eynatten beantworten.

Noch einmal zur Historie der Studie: Wir haben die Studie parallel mit der Phase III initiiert. Das heißt, damals, 2008 oder so, hatten wir noch keinerlei Informationen, ob die Substanz beim Nierenpatienten wirkt oder ob sie nicht wirkt. Als Konsequenz des Dialogs mit den Behörden aufgrund der Phase-III-Daten gab es dann einen unteren Cut-off. In Deutschland liegt er bei 60, in Amerika liegt er bei 45. Die EMPA-REG-Studie ist aber weiter so gelaufen, wie sie initial designt wurde, mit einem unteren Cut-off oder Grenzwert für die GFR, also die glomeruläre Filtrationsrate, von 30.

Ich bin sehr froh, dass wir das in dieser Weise haben weiterlaufen lassen; denn da sehen Sie ein faszinierendes Phänomen, dass der Effekt auf Mortalität in den Subgruppen bei Patienten mit einer GFR zwischen 30 und 60 komplett erhalten ist – kein Unterschied bezüglich der Subgruppen –, und dies, obwohl Sie einen deutlich reduzierten Effekt für den Blutzucker sehen. Das ist einer der Gründe, warum ich persönlich so stark überzeugt bin, dass das ein Effekt ist, der zum großen Teil unabhängig von den blutzuckersenkenden Eigenschaften von Empagliflozin ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zweiter Teil.

**Herr Dr. von Eynatten (Boehringer):** Alle Todesfälle wurden vom Adjudizierungskomitee intensiv begutachtet und zunächst einmal in die Kategorien kardiovaskulärer Tod und nichtkardiovaskulärer Tod eingeteilt, und dann – da stimme ich Ihnen zu – wurden drei Patienten aus der Gruppe der nichtkardiovaskulären Todesursachen mit einem renalen Tod, einem Nierentod, beziffert, alle drei auf Empagliflozin. Wir haben uns diese drei Patienten im Detail angeschaut. Zwei sind im Rahmen eines Multiorganversagens, einer Sepsis, verstorben, wobei das letzte, terminale Ereignis, wenn Sie so mögen, das Nierenversagen war. Ein Patient auf Empagliflozin, der also eine Dialysebehandlung hätte bekommen müssen, hat die Dialysebehandlung schlichtweg verweigert und ist daraufhin verstorben. Wir hatten aber weitere 27 Patienten in der Studie, bei denen Dialyse angewendet, also eine Nierenersatztherapie begonnen wurde. Da zeigte sich insgesamt ein um über 50 % reduziertes Risiko für die Patienten mit Empagliflozin, eine solche Nierenersatztherapie zu erhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Rodewyk, die EPAR-Frage ist ja auch noch nicht beantwortet.

**Herr Dr. Rodewyk:** Vielleicht noch eben eine Nachfrage: Sie sagten, Sepsis. Diese Sepsis hatte nichts mit irgendwelchen Urogenitalinfektionen zu tun? Das wäre ja jetzt die logische Nachfrage. Dann noch die Frage: Ändern Sie die – –

**Herr Dr. von Eynatten (Boehringer):** Nur ganz kurz: Alle drei Todesfälle wurden als „nicht drug related“ eingestuft, also nicht direkt mit dem Medikament assoziiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** EPAR? – Ist im Moment im Verfahren.

**Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer):** Zur EPAR-Frage: Wir sind momentan in Diskussionen sowohl mit den europäischen als auch mit den amerikanischen Zulassungsbehörden, inwieweit das Patientenkollektiv, das ja mit GFR 30 bis normal deskribiert ist, bezüglich der kardiovaskulären Mortalitätsdaten adäquat reflektiert wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich noch einmal Herrn Heckemann, dann Herrn Kaiser und dann Herrn van Poppel.

**Herr Dr. Heckemann:** Meine Frage geht an Professor Mühlbauer. Es sind jetzt zwei Informationen von Ihnen gekommen. Die eine lautet, dass diuretische Therapie die Mortalität nicht beeinflusst, die

andere, dass hier kein Unterschied war, ob die Leute parallel eine diuretische Therapie hatten oder nicht. Das müssten doch eigentlich, Herr Professor Mühlbauer, Argumente dafür sein, dass es vielleicht doch kein diuretischer Effekt ist, oder sehen Sie da jetzt keinen Konflikt zwischen den Aussagen? In welche Richtung kann man noch denken, warum das hier einfach wirkt, denn es scheint ja zu wirken?

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich habe noch nicht genügend Argumente dagegen gesehen, dass es ein diuretischer Effekt ist. Das kann man nur mit einer vernünftigen Studie klären. Ich weiß es nicht. Ich habe ja vorhin gesagt, dass es ein bisschen spekulativ ist, aber dass es pharmakologisch vom Zeitgang, von der Verteilung der Gruppen naheliegend ist. Es gibt tatsächlich diese Subgruppenanalysen der Patienten mit und ohne Diuretika. Beide überschneiden interessanterweise den Nullpunkt. Das heißt, in beiden Gruppen gibt es sozusagen keine Signifikanz zugunsten von Empagliflozin. Wenn ich die Grafik richtig interpretiere, dann gibt es da keinen Nutzen zugunsten – – Aber das kann man bestimmt noch ein bisschen genauer angucken. Ich denke, das kann man nur mit einer weiteren klinischen Prüfung tatsächlich konfirmatorisch herausbekommen.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Wir haben jetzt, wie Sie richtig gesagt haben, Herr Hecken, einige interessante Sachen gehört. Das Problem ist ein bisschen – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vor allen Dingen haben wir jetzt überwiegend über Daten gesprochen, die wir alle noch nicht kennen.

(Heiterkeit)

**Herr Dr. Kaiser:** Nein, das sind Daten, die irgendwie wer weiß wo vorgelegt worden sind, aber nicht im Dossier, und bei denen man sich natürlich fragen muss, ob sie relevant sind; wenn man einen Verlauf bei den Patienten über die Studie beobachtet und daraus Gruppen bildet, hat man natürlich ein echtes Problem. Aber das ist eine andere Frage.

Herr Müller-Wieland hat mehrere Dinge angesprochen; aber zwei Sachen möchte ich kurz noch einmal betonen. Das eine, was er gesagt hat, war: Ja, man kann viel fragen, woran die Menschen sterben, aber sie sterben, und das Entscheidende ist, dass es da einen Vorteil gibt. Das sehe ich genauso. Mein Punkt ist dabei also überhaupt nicht, jetzt hier zu fragen, wie eigentlich der Wirkmechanismus ist. Vielmehr frage ich mich: Was kann ich für die deutschen Patienten aus dieser Studie sagen?

Der andere Punkt, den Sie angesprochen haben, war: Die Versorgungssituation ist nun einmal so, wie sie ist. Wenn wir hier jetzt eine Studie gehabt hätten, die nur in Deutschland durchgeführt worden wäre, dann wäre ich mit den Äußerungen auch eher zurückhaltend. Wir haben hier eine andere Situation, nämlich eine Studie, die in Lateinamerika und in Asien durchgeführt worden ist. Das heißt erst einmal nicht unbedingt, dass es wesentlich schlechter ist, aber potenziell.

Wir sehen hier mindestens Hinweise auf Interaktionen, übrigens auch nicht nur für den gesamten Endpunkt; vielmehr sehen wir hier nach wie vor auch noch für die kardiovaskulären Mortalität Hinweise auf Interaktionen für die Metformin-Behandlung. Auch Schlaganfälle kann man selbstverständlich nicht ignorieren; da sehen Sie sogar einen Nachteil in Europa. Die Frage, die wir in unserer Bewertung gestellt haben und der man sich eben meines Erachtens auch stellen muss, um das interpretieren zu können, lautet: Was ist konkret passiert in den Ländern in Europa? Wissen Sie, wenn dabei herauskommt, im Grunde genommen war die Behandlung in Europa so, wie man sie durchführen würde, und Sie sehen trotzdem einen Effekt, dann sehen Sie eben trotzdem einen Effekt. Dann ist mir

auch egal, wie der Wirkmechanismus ist. Dann würde man aber an der Studie sehen: Ja, man sieht eben einen Effekt. Das Problem ist, dass die Informationen nicht vorliegen. Danach haben wir gefragt, und das ist bis jetzt noch nicht aufgelöst worden. Ich habe schon ein Problem damit, wenn ich höre, dass gesagt wird, bei den Zulassungsbehörden habe man diese und jene Analyse gemacht, sich diese Analysen aber weder im Dossier noch in den Stellungnahmen finden. Wir haben ganz konkret nachgefragt: Wie sind eigentlich die Blutzuckerläufe in Europa? Wie sind die Blutzuckerläufe in Westeuropa? Sind die entsprechenden Schwellenwerte erreicht oder nicht erreicht?

Vielleicht noch ein Kommentar, Herr Müller-Wieland, weil Sie gesagt haben, man sei da vorsichtiger: Ich bin ja froh, wenn wir dahin kommen. Wir haben hier vor vier Jahren gesessen und über Linagliptin gesprochen, vom gleichen Hersteller. Da ist hier mit Vehemenz vertreten worden, dass es doch richtig wäre, alle Patienten in der Vergleichsgruppe mit Glimperid in die Unterzuckerung zu treiben und daraus einen Vorteil abzuleiten.

Mir ist durchaus klar, dass wir eine etwas andere Patientenklientel haben. Aber wenn man sich die aktuelle nationale Versorgungsleitlinie anschaut, dann steht auch dort Normoglykämie als Therapieziel. Das kann man mit Fug und Recht hinterfragen. Was hier allerdings gemacht worden ist, war Folgendes: Patienten hatten im Mittel einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von 8 %, nicht von 7 %, sondern von 8 %, und es ist hier im Mittel in der Behandlung nichts passiert im Sinne von merklichem Einfluss auf HbA<sub>1c</sub>, nichts passiert im Sinne von merklichem Einfluss auf Nüchternblutzucker. An den Medikamenten ist zwar etwas gemacht worden, aber erheblich weniger, als man erst einmal theoretisch hätte machen können. Man hat sich auch diese Analysen nicht angesehen; man weiß nicht, was in den Regionen und was bei unterschiedlichen HbA<sub>1c</sub>-Strata passiert ist, sondern man hat nur nach Trennwerten geschaut, 8,5 und über bzw. unter 8,5 als Trennwert, was kein sehr sinnvoller alleiniger Trennwert ist. Das alles fehlt nach wie vor, weil es in den Stellungnahmen nicht eingereicht worden ist.

Kurze Nachfrage auch noch an den Hersteller: Sie haben gerade gesagt, das werde jetzt bei der EMA diskutiert. Die Zulassungserweiterung zu Empagliflozin war schon zweimal auf der Tagesordnung. Die Entscheidung ist auch jetzt zum zweiten Mal wieder verschoben worden. In dem Protokoll der EMA aus Februar ist erwähnt worden, dass es hier Diskussionen über interne und externe Validität der EMPA-REG-OUTCOME-Studie mit einem entsprechenden Zeitplan für Analysen gegeben hat. Könnten Sie bitte beschreiben, erstens welche Analysen angefordert sind, zweitens nach welchem Zeitplan verfahren werden soll und was drittens die Bedenken der EMA an dieser Stelle sind?

(Herr Prof. Dr. Woerle [Boehringer]: Gut, das waren ja viele Fragen!)

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

**Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer):** Ich möchte mich gegen ein Statement hier vehement wehren. Ich bin seit acht Jahren der verantwortliche Mediziner für die internationale Entwicklung unserer Diabetesmedikamente. Wir treiben keine Patienten bewusst in die Hypoglykämie – das möchte ich fürs Protokoll herausstellen –, sondern es gibt Substanzen, die Hypoglykämien verursachen, wenn sie entsprechend titriert werden, und das wurde von den Ärzten entsprechend titriert, im Übrigen entsprechend dem Beipackzettel.

Jetzt ist Herr Mühlbauer leider gerade hinausgegangen. Was hier häufig durcheinandergeworfen wird, so auch gerade von Ihnen, Herr Kaiser, ist Folgendes: Wenn Sie in den Endpunkt MACE schauen, sehen Sie da Heterogenität. Diese Heterogenität ist dadurch zu erklären, dass Sie keinen Effekt auf Herzinfarkt und Schlaganfall haben; da sehen Sie Fluktuationen. Diese Heterogenität bezüglich des primären Endpunktes MACE sehen Sie auch in den Subgruppen. Das schreiben wir auch im *New England Journal*; da beschreiben wir genau diesen Sachverhalt der Heterogenität.



Wenn Sie aber nur in die Mortalität schauen, dann sehen Sie Homogenität, und diese Homogenität sehen Sie für die Regionen, Sie sehen sie für ethnische Gruppen, weiß, kaukasische versus nicht kaukasische Patienten, und diese Homogenität sehen Sie auch bezüglich Diuretika. Ich habe mir schnell das Slide zum Effekt auf Schleifendiuretika von Empagliflozin bezüglich der kardiovaskulären Mortalität hochgeholt. Wenn Sie kein Schleifendiuretikum haben, liegt der Hazard Ratio bei 0,6, Upper Bound bei 0,82. Haben Sie ein Loop-Diuretikum, also ein Schleifendiuretikum, ist der Hazard Ratio 0,6, Upper Bound liegt bei 0,9; gleiches Phänomen für die hier zitierten Diuretika. Also, ich bitte wirklich um Folgendes: Wir müssen, wenn wir über die Effekte und Heterogenität diskutieren, auf die Mortalität schauen, und da finden Sie ein sehr hohes Maß an Homogenität.

Zum zweiten Teil der Frage: Ähnlich wie bei der Behörde gab es natürlich eine ganze Reihe von Rückfragen. Das ist eine Studie, die potenziell die Art und Weise, wie Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko in der Zukunft behandelt werden, fundamental beeinflussen kann. Da wollen natürlich auch die Behörden entsprechende Sicherheit haben. Es gab Fragen zu dem Aspekt, was wir vorhin schon diskutiert haben: Wie sind Sie mit der Interimsanalyse umgegangen?

Wir haben eine ganze Reihe von Sensitivitätsanalysen gefahren, um eben zu zeigen: Nicht nur haben wir alle verpflichtet, ein Confidentiality Agreement zu unterzeichnen. Aber das hat auch wirklich funktioniert. Es gab eine ganze Reihe an Fragen bezüglich kardiovaskulärem Todesbenefit in Subgruppen, die wir beantwortet haben, und es gibt momentan noch Diskussionen, wie das adäquat im Label abgebildet werden kann. – Viel mehr kann ich Ihnen dazu zum jetzigen Zeitpunkt leider nicht sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, dann Herr van Poppel.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht noch direkt dazu, damit das nicht falsch stehen bleibt. Es ist mitnichten so, dass es nur im MACE-Endpunkt auftritt. Die Interaktion ist im MACE-Endpunkt stärker ausgeprägt. In Ihrem eigenen Dossier haben Sie Interaktionswerte unterhalb von 0,2 – sie missachten Sie nur – für Interaktionen bezüglich der Regionen und auch der Metformintherapie. Herr von Eynatten hatte eben in seinem Statement gesagt, dass es ja sinnvoll wäre, gegebenenfalls die Regionen Europa und Nordamerika zusammenzuführen. Wenn Sie sie zusammenführen, weil Sie dort ja auch jeweils ein homogenes Ergebnis sehen, dann sehen Sie sowohl für die Mortalität gesamt als auch für die kardiovaskuläre Mortalität einen Interaktionswert von unter 0,05. Das können Sie ja dann noch einmal ausrechnen.

**Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer):** Wir haben einen Hazard Ratio von 0,8.

**Herr Dr. Kaiser:** Es geht um eine Interaktion. Vielleicht, um es nur noch einmal zu ergänzen: Es geht darum, ob die Effekte unterschiedlich sind. Es geht hier erst einmal um die Feststellung, was man sieht. Es gibt einen unterschiedlichen Effekt in Regionen. Es geht für mich hier nicht um die Aussage, grundsätzlich könne man für Europa gar nichts ableiten, sondern mir geht es erst einmal um die Aussage, es gebe einen Unterschied in den Regionen, und Sie hatten es gerade falsch dargestellt. Mit der Analyse, die Herr von Eynatten vorgeschlagen hat, Europa und Nordamerika gegenüber Lateinamerika und Asien, sehen Sie eine signifikante Interaktion zum p-Wert von 0,05 für die Gesamtmortalität wie für die kardiovaskuläre Mortalität. Das haben Sie in Ihrem Dossier nur nicht dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir wollen das jetzt in einen geordneten Diskussionsprozess zu bringen versuchen. Zuerst Herr von Eynatten, dann Herr Professor Paar, der sich relativ deutlich gemeldet hatte, um hier zur Klarstellung beizutragen. Dann würde ich gern noch einmal Herrn Müller-

Wieland fragen, wie er den Unterschied einschätzt, und dann haben wir das wieder einmal auf der Reihe. – Bitte schön.

**Herr Dr. von Eynatten (Boehringer):** Ich mache es ganz kurz. Für die Unbeteiligten ist es immer etwas schwierig, wenn Aussage gegen Aussage steht, und darum habe ich mir den Spickzettel mitgenommen. Für All Cause Mortality haben wir eine Interaktion für Rasse – das beinhaltet die weißen Patienten, die Black African Americans und die Asians – von 0,28, das heißt, über der Grenze von 0,20, und wenn ich die Regionen hinsichtlich der All Cause Mortality anschau, sehe ich eine Interaktion von 0,25. Das ist beides über dem Grenzwert.

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

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Ich wollte auch noch einmal etwas zu dem Signal sagen, das Herr Kaiser ansprach. Das Signal, das Sie sehen, Herr Kaiser, hängt natürlich auch mit Ihrer Definition dieser 0,2 zusammen, über die wir ja hier auch schon oft diskutiert haben. Ich glaube, das ist eine sehr strenge Grenze, ab der man ein Signal sieht. – Das wäre jetzt erst einmal ein persönlicher Kommentar.

Dann muss man sagen: Das sollte wirklich nicht untergehen. Wenn man die kardiovaskuläre Hazard Ratio für die ganze Studie ansieht, ist sie 0,62 – das sind 38 % –, und wenn man sich den Wert von Europa ansieht, um es noch einmal zu wiederholen, dann ist das 0,72, also 28 %. Ich will es einmal ein bisschen plakativ machen. Wenn wir hier eine Studie vorstellten, bei der eine Nebenwirkung bei 38 % der Patienten weltweit und bei 26 % der Patienten in Europa auftritt, und wir dann als pU sagten, in Europa gibt es die Nebenwirkung nicht, um es einfach einmal herumzudrehen, wäre sicherlich einige Diskussion hier im Raume zugange. Ich meine, der Effekt ist so gleichbedeutend, die Konfidenzintervalle sind so überlappend, dass man sagen muss: Bei dem kardiovaskulären Tod besteht kein Unterschied, auch wenn Ihr Signal vielleicht auftritt.

Was ich auch noch anmerken wollte – schade, dass Herr Mühlbauer weg ist –, bezieht sich auf die von ihm zitierten 124 Patienten, die nicht auswertbar waren, und ich habe mir in der FDA-Stellungnahme einmal angeguckt, was da eigentlich bei der Sensitivitätsanalyse für den kardiovaskulären Tod passiert: Da passiert gar nichts. Die Hazard Ratio ist 0,59. Also, die Studie ist, was kardiovaskuläre Endpunkte betrifft, extrem stabil, egal, welche Sensitivitäten man analysiert, und der Effekt ist extrem gleichgerichtet. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Paar. Das Herumdrehen mit den Nebenwirkungen empfand ich als unfair. Das werde ich auch im Protokoll dann vermerken.

Jetzt noch eine Frage, damit das einfach nicht so im Raume stehen bleibt! Eben war ja die Frage gestellt worden, ob diese 8 % beim HbA<sub>1c</sub> relevant oder nicht relevant sind. Herr Professor Müller-Wieland, wie würden Sie das einschätzen? Nur, damit wir das auch abhaken können.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Kurze Stellungnahme dazu: Es gibt Analysen in verschiedenen Regionen, wann Therapien im Bereich der Diabetologie eskaliert werden. Da gibt es durchaus regionale Unterschiede. Ich kann nur sagen: Ein HbA<sub>1c</sub>-Wert um die 8 führt nicht in allen Regionen sofort zu einer deutlichen Therapieeskalation. Das sind einfach die Daten, unabhängig von dem, was wir empfehlen oder was uns in unserem eigenen Kopf vorschwebt.

Als zweiten Punkt möchte ich nur kurz etwas zur Konsistenz anmerken, weil Sie danach auch fragen. Für uns stellt sich doch aus der therapeutischen Versorgung heraus und auch aus meiner Sicht in einer frühen Nutzenbewertung die Frage nach der Best Evidence. Das sind die Datenlagen. Die zweite

Frage ist doch jetzt: Gibt es Daten, die mich berechtigterweise morgen so handeln lassen, dass ich sage, es gibt keine Daten, dieses Therapieprinzip einzusetzen? Dazu haben wir auch in unserer Stellungnahme Position bezogen. Was den kardiovaskulären Tod angeht, war der Interaktionswert nicht signifikant.

Der dritte Punkt: Wir diskutieren auf der einen Seite: Was sind mögliche Effekte? Wir diskutieren mit geteilter Vehemenz: Ist es eine Blutzuckersenkung oder nicht? Es bleibt ja erst einmal darin bestehen, dass es ein spezielles Target ist, und es ist danach zu fragen, welches immer der Wirkmechanismus ist und wie es da zusammenhängt. Wenn man hier debattiert, ob die Blutzuckersenkung relevant war oder nicht – ich darf auch noch einmal auf die Subgruppe mit der GFR zwischen 30 und 60 hinweisen, bei der die Blutzuckersenkung geringer war, die kardiovaskuläre Sterblichkeit aber vergleichbar –, dann finde ich es interessant, Folgendes zu diskutieren: Was wäre passiert, wenn wir die blutzuckersenkende Therapie eskaliert hätten? Aber das kann ja jetzt nicht allen Ernstes der entscheidende Punkt sein, um zu sagen, die Ergebnisse dieser Studie glaube ich nicht, und deswegen ist es nicht gerechtfertigt, unser therapeutisches Handeln zu ändern. Diese Frage müssen wir uns stellen, und sie müssen wir auch unseren Patienten beantworten. Da kann ich nur sagen: Best Evidence, und von allen Testungen und Daten, die zumindest mir im Moment vorliegen, kommen wir zu der Einschätzung, die wir ja auch in unserer Stellungnahme geäußert haben: Die Gesamtsterblichkeit hat sich reduziert, und die relative Risikoreduktion von 32 % ist nach dem Methodenpapier des IQWiG für diese Subgruppe von Patienten ein erheblicher Zusatznutzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr van Poppel, Sie mussten jetzt ganz lange warten.

**Herr van Poppel:** Es hat sich mittlerweile erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Wer will? – Bitte.

**Herr Müller:** Ich wollte noch einmal zu der direkt vergleichenden Studie zurückkommen. Herr Kaiser hatte ja auch die Frage gestellt, ob oder warum Sie die Endpunkte nicht so dargestellt haben, wie wir das in unserer Erstbewertung erwartet haben. Können Sie dazu noch einmal Stellung beziehen, ob Sie die Daten jetzt nachgereicht haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Pfannkuche.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Eine Betrachtung der MedDRA SOC ist eine Klassifikation, die aus dem Zulassungsbereich kommt. Sie sehen wir in ihrer Gesamtheit nach wie vor als medizinisch nicht sinnvoll an. Hier muss letztendlich immer eine Analyse der pharmakologischen Bewertung der zugrunde liegenden Erkrankung vorausgehen. Wir haben aus diesem Grunde auch verschiedene Krankheitsbilder identifiziert, beispielsweise Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen, Nierenerkrankungen und Ähnliches, und haben dies über spezifische Analysen unerwünschter Ereignisse von spezifischem Interesse dargestellt. Zusätzlich haben wir auch noch einmal den Preferred Term für vermehrtes Wasserlassen als eine Nebenwirkung analysiert, die bereits in der Fachinformation aufgeführt wird, und wir kommen letztendlich zu dem Schluss, dass wir, abgesehen von einer Zunahme an Genitalinfektionen und dem bereits in der Fachinformation erwähnten vermehrten Wasserlassen, insgesamt zu einer guten Verträglichkeit kommen. Aber für mich ist hier auch noch einmal von Interesse, was hinter dieser Frage steht. Ist es das Thema Nierensicherheit? Worum geht es bei der Frage?

**Herr Müller:** Dazu von uns aus Folgendes: Wir haben ja im Beschluss deutlich gemacht, dass wir die Daten für relevant halten, und dann würden wir auch erwarten, dass Sie die Daten in der Zweitbewertung, die sich ja daran anschließend auf unsere Befristungsaufgaben bezieht, dann auch nachliefern. Sekundär können wir dann auch noch darüber reden, warum wir die Daten nachfordern. Aber zunächst haben wir im Beschluss ja deutlich gemacht, dass wir die Daten benötigen.

Wir würden jetzt erwarten, dass Sie uns die Daten im Stellungnahmeverfahren nachliefern. Nunmehr geht es ja immerhin auch darum, ob wir diese direkt vergleichende Studie, insbesondere die Vierjahresdaten, jetzt in die Bewertung aufnehmen – das diskutieren wir heute noch – oder ob wir die Studie eben nicht heranziehen können.

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

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Wie gesagt, haben wir die spezifischen AESI-Analysen, Analysen von Nebenwirkungen von spezifischem Interesse, im Dossier aufbereitet und haben natürlich auch die entsprechenden Daten grundsätzlich zur Verfügung gestellt. Wir nehmen das jetzt hier noch einmal als Diskussionspunkt wahr und werden nachher zu Hause noch einmal eingehend prüfen, inwieweit wir damit umgehen. Aber, wie gesagt, unsere Position ist da zunächst einmal grundsätzlich, dass man diese Analysen erst einmal einfach auch pharmakologisch begründen und danach fragen muss, was an dieser Stelle Sinn macht, und nicht eben diese MedDRA SOC in ihrer Gesamtheit unkritisch prüfen können. Das wäre aber ansonsten auch ein Punkt, an dem man sich noch einmal spezifisch ans BfArM wenden kann, ob das Vorgehen, das wir gewählt haben, weil es auch aus dem Zulassungsbereich kommt, adäquat ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich will jetzt einmal eine Bemerkung machen, die vielleicht nicht ganz so unparteiisch ist; aber ich will sie trotzdem äußern.

Wir haben in unserem ersten Beschluss bestimmte Dinge adressiert und haben bestimmte Dinge, die wir auch als bewertungsrelevant ansehen, adressiert. Darunter sind einige Punkte, auf die Sie sich jetzt kaprizieren, weil das IQWiG sie nicht in der Art und Weise angeschaut hat, wie wir es damals gewertet haben. Wenn Sie möglicherweise die Zuversicht oder die Hoffnung haben sollten, dass wir uns auf die Punkte kaprizieren, die wir damals adressiert haben, dann sollten Sie bitte soweit als möglich uns auch den Gefallen tun, diejenigen Punkte dann mit Leben zu füllen, die Ihnen vielleicht nicht so schmecken, und uns nicht zum BfArM schicken. Sonst könnte das zur Folge haben, dass wir sagen, na ja, bevor wir uns jetzt da zwei, drei Punkte herausuchen, die einmal gefällig sind, während die anderen nicht gefällig sind, machen wir es ganz einfach, indem wir die IQWiG-Dossierbewertung nehmen, und dann sind wir relativ flott fertig. Ob damit den Patienten gedient ist, will ich an dieser Stelle gar nicht beurteilen und bewerten.

Ich würde einfach nur darum bitten, dass man den Beschluss einfach in seiner Filigranität so nimmt, wie wir ihn damals formuliert haben. Wenn man diese Filigranität dann so abbildet, dann kann man vielleicht auch die berechtigte Hoffnung haben, dass die einzelnen Punkte dann eben auch so gesehen werden, wie wir sie seinerzeit formuliert haben. – Das aber nur außerhalb des Protokolls als kleiner geschäftsleitender Hinweis, in aller Unverbindlichkeit, um das ganz klar zu sagen. – Herr Dr. Kaiser, bitte schön.

**Herr Dr. Kaiser:** Dazu nur zur Ergänzung: Das eine geht nicht ohne das andere. Selbstverständlich haben wir die entsprechende Beobachtungsdauer gesehen, und es ist auch sinnvoll – das habe ich ja in meinem Statement auch gesagt –, dass Sie sie jetzt so dargestellt haben, wie wir das in dem Addendum beschrieben haben und wie es auch in dem G-BA-Beschluss war. Aber die sind von den Da-

ten her schlicht und einfach unvollständig, und das haben Sie nicht adressiert. Also, es ist eben nicht so, dass wir einige Sachen aus dem Dossier nicht für sinnvoll gehalten haben, sondern wir empfinden sie als sinnvoll. Aber man muss eben alles haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, Anregungen, Bemerkungen? – Herr Dr. Vöcking, bitte schön.

**Herr Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Pfannkuche, ich habe an Sie eine Frage. Ist Ihnen bekannt, dass mit der Verfahrensordnung des G-BA – ich beziehe mich also auf das Gesetz – hier nicht der Amtsermittlungssatz gilt, sondern die Beibringungspflicht des Unternehmers besteht?

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Ja, das ist bekannt, und wir haben die Diskussion wahrgenommen und werden uns, wie gesagt, mit der Frage jetzt noch einmal eingehend auseinandersetzen und gucken, dass wir die Daten nachher so vollständig zusammen haben, wie sie auch gefordert sind, wie gesagt, immer mit der Einschränkung, die wir auch hier noch einmal deutlich gemacht haben, dass man sich einfach immer anschauen muss, wie man mit dieser Terminologie umgeht, was da Sinn macht und wie man diese anwenden sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Also, Faktum ist: Sie sollten jetzt wissenschaftliche Grundsatzexegese nicht ad absurdum und zu lange betreiben. Wir brauchen, wenn Sie etwas liefern, innerhalb einer Woche entsprechende Spezifikationen. – Okay.

Weitere Fragen? – Da sehe ich keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer – Herr Professor Mühlbauer hatte ja eben schon das Schlusswort vorweggenommen – noch einmal die Gelegenheit zur zusammenfassenden Bewertung geben. – Herr Pfannkuche, bitte schön. – Nur, wenn Sie es wünschen; es muss nicht sein.

**Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für die Möglichkeit, noch ein paar abschließende Worte zu verlieren.

Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses, ich möchte noch einmal auf die eingangs erwähnten vier Punkte ein bisschen detaillierter eingehen. Zum einen war es hier der Punkt, dass die mit dem Frühbewertungsdossier eingereichten Daten grundsätzlich geeignet sind und auch die offenen Fragen beantworten. Wie gesagt, der indirekte Vergleich und auch der direkte Vergleich wurden entsprechend den Hinweisen erweitert bzw. wurden die Vierjahresdaten nachgereicht, die eine hohe Validität haben und daher weitere Aussagen zur Langzeitsicherheit von Empagliflozin ermöglichen.

In dem Frühbewertungsdossier haben wir viele neue Sicherheitsanalysen präsentiert, die die Ergebnisse, die wir bisher kennen, und auch das in der Fachinformation Niedergeschriebene bestätigen. Wir nehmen auch den Hinweis, den wir hier zum ersten Mal hören, was in unserem Dossier inkonsistent gewesen sein sollte, zur Kenntnis und werden das noch prüfen. Eine vorherige Klärung war leider nicht möglich. Wie gesagt, sehen wir den Zusatznutzen in der Zweifachtherapie in einer mindestens gleichwertigen Blutzuckersenkung zusätzlich zu einer geringeren Rate von Hypoglykämien. Bei den Hypoglykämien muss man vielleicht auch noch einmal erwähnen: Das sind Effekte, die konsistent über alle Vergleiche gegeben sind: über zwei Jahre, über vier Jahre, über Jardiance, über Synjardy, über die indirekten Vergleiche. Es sind immer konsistente Effekte, die zum Beispiel bei einer Hypoglykämie von unter 54 um die 90 % Risikoreduktion liegen. Wie gesagt, auch die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren über die vier Jahre zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen, und insgesamt war die Substanz bis auf die Genitalinfektionen gut verträglich.

Zu meinem zweiten Punkt, dass die EMPA-REG-OUTCOME-Studie eine nach höchsten wissenschaftlichen Kriterien durchgeführte Langzeitstudie ist: Die Studie wurde eben mit den Zulassungsbehörden und im akademischen Umfeld geplant und durchgeführt. Wenn wir das mit anderen Anforderungen vergleichen, sehen wir, dass wir dabei zum Beispiel die Anforderung im Hinblick auf relevante Endpunkte voll erfüllen.

Die EMPA-REG-OUTCOME-Studie hat ein niedriges Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene, und spezifische Analysen bestätigen hier auch noch einmal, dass die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Hier steht nämlich der Arzt auch vor der Frage, ob die derzeitige Standardtherapie für diese Patienten ausreichend ist oder ob er eben eine weitere Therapie einsetzen sollte. Die bestehende Vergleichstherapie alleine reicht für diese Patienten in der Regel nicht aus. Aus der Versorgung wissen wir, dass diese Patienten – es sind kardiovaskuläre Hochrisikopatienten – deshalb eben im Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes mit einer Standardtherapie versorgt werden. Diese untersuchte vulnerable Hochrisikogruppe ist auch eine klar abgrenzbare Patientengruppe, die für die Versorgung operationalisiert werden kann.

Der dritte Punkt, auf den ich gerne noch eingehen will, betrifft noch einmal die Frage in Bezug auf Jardiance und Synjardy, also Empagliflozin in der freien Kombination und in einer Fixkombination mit Metformin, ob die EMPA-REG-OUTCOME-Studie auf beide Präparate übertragen werden kann. Auch da möchte ich gerne noch einmal darauf hinweisen, dass die Analysen insgesamt konsistente und gleichgerichtete Ereignisse zur Gesamtstudie zeigen, und dies für Patienten mit oder ohne Metformin wie auch nach Metformindosierung, und dass wir über 70 % der Patienten in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie hatten, die auf einer Metformin-Hintergrundtherapie waren.

Zum letzten Punkt noch: Die vorliegenden klinischen Studien zeigen für Empagliflozin auch einen patientenrelevanten Zusatznutzen. Erstmals konnte bei einem oralen Antidiabetikum gezeigt werden, dass wir eine Risikoreduktion hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit um 32 %, der kardiovaskulären Mortalität um 38 %, der Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz um 35 % und des Neuauftretens oder der Verschlechterung einer bereits bestehenden Nierenerkrankung um 39 % haben und hierbei auch gleichgerichtete Effekte bei Patienten mit einer eGFR kleiner oder größer von 60 konstatieren können. Auch hier entsprach das Nebenwirkungsprofil wiederum dem aus bisherigen Zulassungsstudien bekannten Wissen. Das Ergebnis ist auch deswegen so beeindruckend, weil es auf der Basis erreicht wurde, dass alle Patienten bereits nach dem heutigen medizinischen Standard behandelt worden sind.

Die EMPA-REG-OUTCOME-Studie hat zudem eine hohe Bedeutung für die Versorgung, da wir eben mehr als 50 % der Todesfälle mit Typ-2-Diabetes mellitus durch Herz-Kreislauf-Komplikationen verursacht sehen. Auch Nierenerkrankungen sind eine häufige Komplikation des Typ-2-Diabetes mellitus und mit einem erhöhten Risiko für chronische und auch terminale Niereninsuffizienz verbunden.

Die Daten bestätigen unter dem Strich, dass Empagliflozin einen signifikanten und patientenrelevanten Zusatznutzen hat. Damit möchte ich schließen. Ich sehe, mein Kollege Herr Woerle möchte auch noch einen Satz ergänzen. Ich von meiner Seite sage schon einmal vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und vielen Dank für die konstruktive Diskussion.

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

**Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer):** Herr Hecken, nur ein ganz kurzer Kommentar: Erstens wollte ich noch einmal sagen, dass wir bei Boehringer sehr froh sind, dass wir damals die richtige Entscheidung getroffen und die Studie in eine volle kardiovaskuläre OUTCOME-Studie umgewandelt haben.

Das Zweite ist nur ein kleiner Nebenpunkt. Herr Hecken, ich werde mich persönlich darum kümmern, dass die Analysen, die Sie noch brauchen, innerhalb einer Woche da sein werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das freut mich; aber das müssen Sie gar nicht machen. Sie dürfen machen, was Sie wollen. Ich habe jetzt gerade noch einmal gesucht, weil jetzt eben das überraschte Häschen hier gegeben wurde. In Ihrer Stellungnahme haben Sie ausdrücklich zitiert:

Das IQWiG merkte in seinem Bericht an, dass eine Darstellung der MedDRA System Organ Klassen (SOC) „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ sowie „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse“ in Modul 4 des Dossiers fehle. Boehringer Ingelheim ist der Ansicht, dass die darin enthaltenen Ereignisse durch die separate Auswertung und Darstellung von Harnwegsinfektionen, Genitalinfektionen und der „Verminderten Nierenfunktion“ im Dossier abgedeckt sind und somit keine zusätzliche Auswertung dieser im eingereichten Studienbericht enthaltenen Daten erforderlich oder sinnvoll ist.

Wir hatten das damals aber auch als sinnvoll angesehen. Insofern sollten wir es vielleicht einmal probieren.

Dann bedanke ich mich jetzt ganz herzlich für die sehr konstruktive und spannende Diskussion, erkläre die Anhörung an dieser Stelle für beendet und bitte die Mitglieder des Unterausschusses, noch kurz hierzubleiben; wir müssen noch zwei, drei Fragestellungen klären. – Ihnen wünsche ich einen schönen Feierabend oder was auch immer Sie tun. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 17.00 Uhr