

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Empagliflozin (D-704)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 22. November 2021
von 12:03 Uhr bis 13:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Henschel
Frau Schepers
Herr Dr. Raming
Frau Urbisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Arnold
Herr Schulze

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

Frau Dr. Knerr-Rupp
Herr Schwedler

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

Frau Prof. Dr. Brückmann
Frau Zeller

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

Frau Dr. Stäbler
Frau Dr. von der Osten

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK):**

Herr Prof. Dr. Böhm

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

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland
Herr Prof. Dr. Ballwitz

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Ertel

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e. V. (DGPR):**

Herr PD Dr. Bestehorn

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat



Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Tag, meine Damen und Herren, zu unserer heutigen dritten Anhörung nach § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V, jetzt zum Wirkstoff Empagliflozin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken, der normalerweise diese Sitzungen leitet, aber heute einen anderen dringenden Termin hat. Zur Nutzenbewertung des IQWiG zu diesem Wirkstoff vom 13. Oktober 2021 haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer Boehringer, die AkdÄ sowie eine gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, der Deutschen Diabetes Gesellschaft, die DDG, die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, die DGIM, und die Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen, die DGPR. Weiterhin haben Stellung genommen AstraZeneca, Bayer Vital, Novo Nordisk und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, führen wir auch heute ein Wortprotokoll. Deshalb haben wir die Verpflichtung, formell die angemeldeten Teilnehmer festzustellen; das sind eine ganze Menge. Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten Herr Dr. Henschel, Frau Schepers, Herr Dr. Raming und Frau Urbisch anwesend sein, von der AkdÄ Herr Professor Mühlbauer und Herr Dr. Wille, Herr Professor Böhm von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Herr Professor Gallwitz sowie Herr Professor Müller-Wieland von der Deutschen Diabetes Gesellschaft sowie Herr Professor Ertel von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Frau Arnold und Herr Schulze von AstraZeneca, von Novo Nordisk Frau Dr. Knerr-Rupp – ist sie da? wissen wir nicht – sowie Herr Schwedler – auch nicht –, Frau Professor Brückmann

(Frau Prof. Dr. Brückmann: Anwesend! Aber ich bin von Boehringer Ingelheim, weil Lilly die Sitze an Boehringer Ingelheim abgetreten hat.)

Okay. – Für Frau Zeller von Lilly gilt vielleicht das Gleiche. Okay. Seien Sie herzlich willkommen! Frau Dr. Stäbler und Frau Dr. von der Osten von Bayer Vital und nicht zuletzt Herr Paul Bussilliat vom vfa; der schon den ganzen Tag da ist.

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen?

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Ich würde das gern machen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Henschel, Sie haben das Wort. – Vorab noch ein Hinweis: Sie wissen, dass Sie, wenn Sie sich zu Wort melden, bitte ein X in den Chat schreiben und sich immer mit dem Namen und der Herkunft melden, weil wir, wie gesagt, ein Wortprotokoll führen und es für die Protokollanten sonst sehr kompliziert und schwierig wird. – Herr Dr. Henschel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank, Herr Zahn, für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit zu einer kurzen Einleitung. – Sehr geehrte Damen und Herren! Zu Beginn möchte ich Ihnen gerne meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die heute dabei sind. Wie gerade gesagt, haben wir bei diesem Produkt eine Allianz mit Lilly; deshalb sind wir heute zu sechst hier. Bei uns ist Frau Sophia Urbisch, sie ist innerhalb des Bereichs Marktzugang die verantwortliche Projektleiterin für das Dossier von Empagliflozin. Außerdem sind für unsere Biostatistiker heute Frau Cornelia Schepers und Frau Cordula Zeller anwesend. Frau Schepers hat den statistischen Beitrag zum Dossier verantwortet, und Frau Zeller betreut bei Boehringer Ingelheim das globale Entwicklungsprogramm der Herzinsuffizienz vonseiten der Statistik. Unsere medizinische Fachabteilung vertreten heute Frau Professor Dr. Martina

Brückmann und Herr Dr. Burkhard Raming. Frau Brückmann leitet bei uns das globale Studienprogramm von Empagliflozin in der Herzinsuffizienz, und Herr Raming hat das Dossierprojekt aus medizinischer Perspektive maßgeblich begleitet. Mein Name ist Andreas Henschel; ich leite bei Boehringer Ingelheim das Team Health Technology Assessment, das sich mit der frühen Nutzenbewertung befasst.

Worum geht es in dieser Anhörung? Wir möchten mit Ihnen über den Wirkstoff Empagliflozin sprechen. Initial wurde Empagliflozin zur Behandlung des Typ II-Diabetes zugelassen. Dort haben wir in der EMPA-REG-Outcome-Studie deutliche Vorteile für die Endpunkte der Herzinsuffizienz gesehen. Ausgehend von diesen positiven Ergebnissen haben wir ein umfassendes Studienprogramm aufgesetzt, um Empagliflozin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unabhängig vom Vorliegen eines Typ-II-Diabetes zu untersuchen. Auch für diese Patienten bietet Empagliflozin enorme Vorteile und ist deshalb seit Mitte Juni dieses Jahres für Patienten mit Herzinsuffizienz zugelassen. Das neue Anwendungsgebiet lautet – ich zitiere kurz –: „Zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.“

Lassen Sie uns nun einen kurzen Blick auf die Erkrankung und die Evidenz aus der Studie werfen, auf der die Zulassung beruht; das ist die EMPEROR-Reduced-Studie. Dazu würde ich gerne das Wort an Frau Urbisch abgeben, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das ist selbstverständlich. – Frau Urbisch, Sie haben das Wort, bitte schön.

Frau Urbisch (Boehringer): Vielen Dank, Herr Zahn. – Sehr geehrte Damen und Herren! Als Erstes gehe ich auf die Erkrankung ein. Die chronische Herzinsuffizienz ist eine fortschreitende Erkrankung. Das Herz verliert dabei die Fähigkeit, den Organismus ausreichend mit Blut zu versorgen. Dadurch wird auch die Funktionsfähigkeit von anderen Organen beeinträchtigt. Die Erkrankung ist schwerwiegend, sie zählt zu den häufigsten Todesursachen und ist gleichzeitig einer der häufigsten Gründe für eine Krankenhausbehandlung. Das liegt wiederum daran, dass sich der Gesundheitszustand der Patienten durch die Herzinsuffizienz oft drastisch verschlechtert. Das merken die Patienten an Wassereinlagerungen in den Beinen und vor allem an akuter Atemnot durch Lungenödeme. Deshalb müssen sie im Krankenhaus, teilweise sogar auf der Intensivstation, behandelt werden. Bereits der Alltag gestaltet sich für diese Patienten sehr beschwerlich. Die Symptome wie Atemnot und Erschöpfung treten meist schon bei Aktivitäten auf, die für die meisten von uns ganz selbstverständlich sind, wie zum Beispiel beim Treppensteigen, beim Anziehen und beim Einkaufen gehen. Auch in Ruhe kann die Leitungsfähigkeit durch die Herzinsuffizienz im fortgeschrittenen Krankheitsstadium so stark eingeschränkt sein, dass die Patienten bettlägerig sind. Wie wir uns alle vorstellen können, leiden die Patienten bedingt durch die schwere Symptomatik an einer verminderten Lebensqualität. Da die Patienten das Fortschreiten wahrnehmen können, sind sie oft von Ängsten und Sorgen geplagt. Deshalb besteht das wesentliche Therapieziel darin, das Fortschreiten dieser Erkrankung aufzuhalten.

Welche Effekte zeigt Empagliflozin bei diesen Patienten? In der EMPEROR-Reduced-Studie sehen wir, dass Empagliflozin das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt. Daraus ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Empagliflozin. Das belegen die Vorteile bei harten patientenberichteten Endpunkten, auf die ich im Folgenden näher eingehe. Mit Empagliflozin muss fast ein Drittel weniger Patienten wegen einer Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt werden, und unabhängig von der Ursache reduziert sich das Risiko einer Krankenhausbehandlung mit Empagliflozin um 18 Prozent. Das bedeutet, dass unter Empagliflozin weniger Patienten schwerwiegende Symptome entwickeln, die eine Krankenhausbehandlung notwendig machen.

Weitere patientenrelevante Vorteile von Empagliflozin sehen wir in der nierenbezogenen Morbidität. Der Effekt auf schwerwiegende nierenbezogene Ereignisse wurde in der Studie unter anderem anhand eines kombinierten Endpunkts erfasst. Dieser kombinierte Endpunkt

wiederum umfasst Ereignisse wie zum Beispiel eine anhaltende Verschlechterung der Nierenfunktion und Dialyse. Für diesen kombinierten Endpunkt zeigt sich mit Empagliflozin eine Risikoreduktion um die Hälfte. In unserer Stellungnahme haben wir die Patientenrelevanz dieses Effekts noch einmal verdeutlicht. Dazu haben wir uns an dem Nierenendpunkt orientiert, der bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Dapagliflozin als patientenrelevant berücksichtigt wurde. Für Empagliflozin beobachten wir auch hier einen signifikanten Vorteil. Dieser äußert sich auch in nierenbezogenen Sicherheitsendpunkten.

Kommen wir jetzt zur Lebensqualität und dem allgemeinen Gesundheitszustand: In unserer Studie berichteten Patienten spürbare Vorteile unter der Behandlung mit Empagliflozin, häufiger als mit der Vergleichstherapie. Diese positiven Ergebnisse wurden anhand von Responderanalysen deutlich. Basierend auf klinisch relevanten Responsekriterien zeigen sich signifikant positive Effekte von Empagliflozin. Wir haben für die Diskussion heute unterstützend noch eine Analyse analog zu der Methodik durchgeführt, die im Dapagliflozin-Verfahren im selben Anwendungsgebiet anerkannt wurde. Hier zeigt sich ein signifikanter Vorteil bei der 15-Punkte-Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für die Patienten haben diese Vorteile einen besonderen therapeutischen Stellenwert; denn die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität ist ein zentrales Therapieziel in der nationalen Versorgungsleitlinie. Unsere Daten belegen, dass speziell dieses Therapieziel mit Empagliflozin erreicht wird.

Schauen wir abschließend auf die Sicherheit von Empagliflozin. Hier sehen wir einen weiteren Vorteil, da Empagliflozin die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse signifikant reduziert. Diese Einschätzung ergibt sich auch aus der Bewertung des IQWiG, dass neben dem Vorteil für die Gesamtrate auch Vorteile bei spezifischen unerwünschten Ereignissen sieht. In der Gesamtschau belegen diese Ereignisse der EMPEROR-Reduced-Studie also einen deutlichen therapielevanten Nutzen für die Patienten; denn Empagliflozin verzögert das Fortschreiten der Erkrankung, schwerwiegende Ereignisse werden verhindert und die Lebensqualität verbessert. Deshalb begründen diese Vorteile aus unserer Sicht einen beträchtlichen Zusatznutzen. Wenn Sie gestatten, Herr Zahn, gebe ich das Wort gern an meinen Kollegen, Herrn Henschel, zurück.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das gestatte ich selbstverständlich. – Herr Henschel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank. – Ich möchte abschließend gerne noch auf einen Punkt eingehen, den das IQWiG in der Nutzenbewertung angemerkt hat, und zwar auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus unserer Sicht wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie, also die optimierte Standardtherapie, in der EMPEROR-Reduced-Studie, adäquat umgesetzt. Dies wurde über die Einschlusskriterien und auch durch verbindliche Protokollvorgaben während der Studie sichergestellt. Diese Vorgaben ermutigten die Ärztinnen und Ärzte, die Patienten leitliniengerecht zu behandeln und die Therapie bei Bedarf jederzeit patientenindividuell anzupassen. Diese Optimierung der Therapie in der laufenden Studie zeigt sich sehr gut an einem Beispiel, nämlich dem Einsatz der Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan. Zu Beginn der Studie wurde etwa jeder fünfte Patient mit Sacubitril/Valsartan behandelt. Im Verlauf der Studie wurde die Therapie von den Studienärzten optimiert, und in der Folge erhöhte sich der Anteil dieser Patienten auf mehr als ein Viertel.

Lassen Sie mich abschließend noch einmal zusammenfassen. Bei der chronischen Herzinsuffizienz handelt es sich um eine lebensbedrohliche progrediente Erkrankung, die sich mit Empagliflozin sehr gut therapieren lässt. So zeigen sich deutliche Vorteile in der Vermeidung von Krankenhauseinweisungen, bei der Verringerung schwerwiegender renaler Morbidität sowie signifikant positive Effekte für die Lebensqualität und für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Alles zusammen betrachtet sieht Boehringer Ingelheim deshalb einen

beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin in diesem neuen Anwendungsgebiet. – Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen. – Herzlichen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Henschel. – Es liegt auch bereits eine Wortmeldung vor, und zwar von Herrn Professor Mühlbauer von der AkdÄ. Bitte schön, Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Schönen guten Morgen oder guten Mittag in die Runde. Die AkdÄ sieht tatsächlich auch einen gewissen Effekt. Wir sind natürlich, wie Sie sich vorstellen können, nicht ganz so enthusiastisch wie der pharmazeutische Hersteller. Frau Urbisch hat es sehr schön beschrieben: Das Problem bei diesen Patienten ist die verminderte Pumpfunktion, eine vermehrte Wassereinlagerung, und dann kommt ein Medikament, das vorwiegend die Wasserbelastung des Körpers reduziert, also sozusagen ein Diuretikum mit antidiabetischer Nebenwirkung; das ist ja ganz hübsch, ganz gut. Wir sehen aber keineswegs einen beträchtlichen, sondern allenfalls einen geringen Zusatznutzen. Das liegt sowohl an der Effektstärke als auch an Unsicherheiten der Studie, wie wir sie sehen und teilweise die Zweifel mit dem IQWiG teilen, und an dem großen Zweifel an der Übertragbarkeit auf den hiesigen Versorgungskontext.

Gehen wir zunächst zum Ausmaß des Effektes: Frau Urbisch hat es sehr schön beschrieben: 30 Prozent Reduktion der Hospitalisierungsrate. Das hört sich sehr gut an, aber das ist die relative Differenz, also der relative Unterschied. Der absolute Unterschied lag bei 5 Prozent, und das halten wir von der AkdÄ allenfalls für einen mäßigen oder sagen wir überschaubaren Effekt. Der Effekt auf die Nierenfunktion ist tatsächlich plausibel; das sehen wir auch in anderen Studien mit den Gliflozinen, also SGLT-2-Inhibitoren, aber das ist hier nicht die Fragestellung und letztendlich nicht die Zulassung, über die wir gerade sprechen; denn es ist die Herzinsuffizienz. Das heißt also: Auf der einen Seite sehen wir einen überschaubaren Effekt. Ich möchte betonen, die Mortalität sowohl absolut als auch kardiovaskulär wurde nicht signifikant beeinflusst, und ob das – sagen wir – in einem größeren Kollektiv vielleicht stattgefunden hätte, bleibt Spekulation. Wir haben sie hier nicht gesehen.

Dann kommen wir zu den Unsicherheiten: Wir sehen eine erhebliche Heterogenität in den geographischen Regionen, also den berühmten Subgruppenanalysen, und wir sehen für die europäischen Patienten, die immerhin 36 Prozent des Kollektivs darstellten, keinen Effekt im Sinne einer Reduktion des primären Endpunktes der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Das schwächt ganz erheblich die Aussagekraft und die Übertragbarkeit ab. Das ist etwas enttäuschend, weil in der ersten Studie, der EMPA-REG-Outcome-Studie, die, wenn ich daran erinnern darf, keine gezielte Herzinsuffizienzstudie war, sondern eher eine Sicherheitsstudie als Auflage durch die Zulassungsbehörden, eine 1-prozentige Mortalitätsreduktion zu beobachten war, die wir hier nicht gesehen haben. Das heißt also noch mal ein wenig Abschwächung des Effektes und noch mal ein Fragezeichen.

Dann haben wir die Tachykardien, die unter den Nebenwirkungen nicht erwähnt wurden, ventrikuläre Tachykardien. Die sind insbesondere bei einem vorgeschädigten Herz durchaus als gefährlich zu betrachten. Ich würde aus pharmakologischen oder pathophysiologischen Gründen zunächst keinen kausalen Zusammenhang formulieren wollen, aber immerhin ist es eine Zahl, die in den Studiendaten steht und die man aus Sicht der AkdÄ doch deutlich weiter unter Beobachtung halten muss. Die Lebensqualität, die Frau Urbisch erwähnt hat, ist mit einem relativ schwachen und sagen wir methodisch schwachen Tool festgestellt. Das EQ-5D unterliegt a) einem hohen Verzerrungspotenzial, und b) war der Unterschied mit um die 5 Punkte klinisch wirklich an der Relevanzgrenze, sodass man hier wiederum sagen muss: wenig bis sehr geringer Effekt.

Dann würde ich gerne an Herrn Dr. Wille, ebenfalls AkdÄ, übergeben, wenn Sie es erlauben. Wir haben sehr intensiv das Stichwort mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit und ohne ARNi diskutiert, also dem entsprechenden Kombinationspräparat und auch, was das IQWiG sehr deutlich aufgegriffen hat, einen möglicher Selektionsbias durch die Eingrenzung

auf einen bestimmten Laborwert. Auch das schmälert insgesamt ein wenig die Aussagekraft. Am Ende kommen wir zu einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Ich würde jetzt, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender, gern Herrn Dr. Wille das Wort zum Stichwort möglicher Selektionsbias durch das natriuretische Peptid und den Versorgungskontext ARNi oder nicht ARNi übergeben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese Kommentierung. – Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich würde kurz ergänzen, dass das Zulassungskollektiv weitergefasst ist als das, was in der EMPEROR-Reduced-Studie untersucht wurde, weil diese Vorgaben für das NT-proBNP nicht in der Zulassung enthalten sind. Das IQWiG hat ausgeführt, dass wahrscheinlich in dem Größenbereich von 35 Prozent der Patienten, die zunächst im Screening-Verfahren waren, aus diesem Grund nicht eingeschlossen worden sind. Das ist für die Übertragbarkeit ein Problem, dass im Grunde in der Studie nicht das eigentlich zugelassene Kollektiv untersucht worden ist. – Das zum einen.

Zum anderen diese vielleicht problematische, in der Anwendung zumindest – zumindest haben wir das mit den Klinikern bei uns so besprochen – die ARNi-Anwendung ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz offenbar in der praktischen Umsetzung ein nicht so ganz einfaches Problem. Andererseits ist für diese Patienten in der aktualisierten Leitlinie vorgesehen, dass sie, wenn sie symptomatisch sind, bei dieser Basistherapie mit Betablockern, ACE-Hemmern und Diuretika und deren Mineralokortikoid-Antagonisten, wenn sie weiterhin symptomatisch sind, dass die zum Einsatz kommen sollten. Das war im Lauf der Studie von jedem fünften auf jeden vierten. Das ist zwar eine gewisse Steigerung, aber man kann auch die Frage stellen, ob es ausreichend ist. Wir haben gesagt, wenn man das zu dem in Beziehung setzt, was in der Versorgung üblich ist, ist es wahrscheinlich eine Therapie mit den ARNi, die wahrscheinlich die Situation zurzeit so repräsentiert.

Herr Mühlbauer hat schon gesagt, dass wir es doch beachtlich finden, dass in Europa offenbar bezüglich des primären Endpunkts kein Nutzen aufgetreten ist oder nachzuweisen war. Vielleicht kurz zu dem Ausmaß dieser Reduktion: 30 Prozent wurde zunächst für die relative Reduktion der Krankenhausaufnahmen gesagt. Wenn man das absolut betrachtet, sind es 5 Prozent in 16 Monaten. Dies entspräche einer Krankenhausaufnahme weniger in 27, 28 Behandlungsjahren. Das ist der absolute Effekt. Von daher haben wir gesagt, das kann im Grunde nur ein geringer Effekt sein, und uns nicht der IQWiG-Bewertung von „nicht quantifizierbar“ angeschlossen. Diese Bewertung würde sogar noch „beträchtlich“ und „erheblich“ zulassen. Wir haben gesagt, der Zusatznutzen kann maximal gering sein. – Das vielleicht zunächst zur Ergänzung von unserer Seite. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Es ist klar, Herr Dr. Henschel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank. – Das war jetzt eine sehr große Anzahl von Fragen. Wir müssen schauen, ob wir die alle direkt beantwortet bekommen. Ich habe mir notiert: Es ging einmal um die Effekte bei der Herzinsuffizienz, bei der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, dann zur Mortalität, zum Laborparameter NT-proBNP, dann wurde über ARNi gesprochen, und zweimal wurde der Punkt Region angesprochen. Ich würde gern mit dem Punkt Region beginnen und dann an meine Kollegen übergeben.

Die Frage zur Region möchte ich gern in drei Teilen beantworten, einmal mit Hinblick auf ähnliche Hospitalisierungsendpunkte, dann mit Blick auf die Subgruppe OECD-Mitgliedsländer, die wir zusätzlich durchgeführt haben, und abschließend kurz auf die Erkenntnisse der Nachfolgestudie EMPEROR-Preserved eingehen.

Aus unserer Sicht ist es hilfreich – ich möchte mit den ähnlichen Hospitalisierungsgruppen beginnen –, sich weitere in diesem Kontext relevante Endpunkte anzuschauen. Dies sind zum Beispiel die Endpunkte erste und wiederholte Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizi-

enz, die Anzahl der Gesamthospitalisierungen und die Hospitalisierungen, die zu einer intensivmedizinischen Behandlung führten. Das waren die weiteren Endpunkte, die wir uns in dem Kontext angeschaut haben. Wir sehen bei der Region überall signifikante Effekte und gerade keine Interaktion. Überhaupt sehen wir mit Blick auf alle Endpunkte in der ganzen Studie nur diese eine Interaktion bei der Region, nämlich für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Um das besser zu verstehen – jetzt möchte ich zum zweiten Punkt kommen –, haben wir uns die OECD-Mitgliedsländer angeschaut. Das ist ein bekanntes Vorgehen, um diese Zusammenhänge besser zu verstehen. Diese Analyse haben wir bereits im Dossier dargestellt. Warum OECD? OECD-Länder weisen ein hohes Pro-Kopf-Einkommen auf, und diese Länder verfügen in der Regel über ein leistungsstarkes Gesundheitssystem. Für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sehen wir auch in den OECD-Mitgliedsländern signifikante Effekte. Wir sehen signifikante Effekte mit Status OECD, und auch die Länder, die keine OECD-Mitgliedsländer sind, haben signifikante Effekte.

Abschließend noch ein kurzer Blick auf die von mir genannte EMPEROR-Preserved-Studie. Das ist eine Studie, für die wir eine weitere Indikation in der Herzinsuffizienz anstreben. Die betrachtet etwas andere Patienten. Auch hier sehen wir für den Endpunkt Hospitalisierung, auch Hospitalisierung von Herzinsuffizienz, keine Effektmodifikation für die Region. Wir sehen keine Interaktion in anderen Endpunkten, nur bei diesem einen in der Region aufgrund der Ergebnisse zu der Subgruppe OECD-Länder, und auch die Nachfolgestudie zeigt nichts. Aus diesen drei Gründen sehen wir deshalb die deutlichen Vorteile bei den Hospitalisierungen – Frau Urbisch nannte die Reduzierung um etwa ein Drittel – auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. – Damit möchte ich gerne an Frau Professor Brückmann abgeben, die zu den Punkten Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz gesamthaft Mortalität und NT-proBNP etwas sagen kann.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): So machen wir das. – Frau Professor Brückmann, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Brückmann (Lilly): Danke schön. – Guten Morgen! Sie sprachen die 5 Prozent absolute Risikoreduktion in der EMPEROR-Reduced-Studie an. Dazu kann man sagen, dass das in etwa in der Größenordnung lag, auch verglichen mit der DAPA-HF-Studie, wo der Wert um die 4 Prozent lag, und diese absolute Risikoreduktion ist immer durch die Ereignisrate und damit auch den Schweregrad der Population getrieben. Bei den Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz sehen wir eine etwa 30-prozentige relative Risikoreduktion, die auf die Dauer der Studie bezogen eine sogenannte Number needed to treat von 19 ergibt, was doch eine sehr geringe Zahl ist und zum Ausdruck bringt, wie effektstark Empagliflozin diesen Hospitalisierungsendpunkt beeinflusst.

Zur Mortalität ist zu sagen, dass sich unter Empagliflozin ebenso wie in der DAPA-HF-Studie in der EMPEROR-Reduced ein Trend zu weniger Todesfällen zeigte. Dieser Trend trug zum primären positiven Endpunkt bei. Es gab einige Metaanalysen, eine zum Beispiel aus EMPEROR-Reduced und Dapagliflozin, wo beide Studien gepoolt zusammen eine höhere statistische Power erreichten und eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 14 Prozent auf kardiovaskuläre Mortalität zeigen. Inzwischen gab es weitere Metaanalysen von externen Autoren, die Studien in der Herzinsuffizienz und auch Studien bei Patienten mit Diabetes einbezogen haben, von Cardoso und Kollegen, zum Beispiel die CANVAS-Studie, die DECLARE-Studie, die DAPA-HF, EMPA-REG-Outcome. Die untersuchten nur Patienten mit Herzinsuffizienz. Die allermeisten Studien zeigten einen neutralen Effekt auf die Mortalität, die einzige, die knapp die Signifikanz erreichte, war DAPA-HF. In der Gesamtschau aller Studien gibt es einen Trend zu weniger Todesfällen unter Empagliflozin, auch in der EMPEROR-Reduced. Es gab vor kurzem eine Studie, die beim AHA-Kongress vorgestellt wurde. Dort waren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nach initialer Stabilisierung untersucht worden. Die Studie ist wahrscheinlich hier nicht beurteilungsrelevant, weil sie nur 90 Tage war. Aber hier gab es auch einen deutlichen Trend für den kombinierten Endpunkt für Mortalität und Herzinsuffizienzereignisse und ungefähr eine Reduktion um ein Drittel.

Zum Thema NT-proBNP und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen: Ja, es ist richtig, dass wir in EMPEROR-Reduced hohe Einschlusskriterien an das NT-proBNP gesetzt haben, aber unabhängig von den Spiegeln innerhalb der Studie, ob man die Patienten in zwei Gruppen oder in Tertile unterteilt, zeigte sich konsistent die Wirksamkeit von Empagliflozin auf die Hauptendpunkte. Genauso hat das auch die europäische Zulassungsbehörde gesehen. Auch bei anderen Studien, wie zum Beispiel EMPA-REG-Outcome, die zu 90 Prozent keine Patienten mit Herzinsuffizienz haben, wo man davon ausgehen muss, dass diese Patienten sehr niedrige NT-proBNP-Spiegel haben, zeigte sich eine Reduktion des Neuauftretens von Herzinsuffizienzendpunkten. In DAPA-HF gab es niedrige NT-proBNP-Spiegel, 1400 pg/ml versus 1900 in EMPEROR-Reduced. Auch hier gibt es keine Abhängigkeit der Effektgröße, bezogen auf NT-proBNP. Bei unserer kürzlich veröffentlichten EMPA-Preserved-Studie lag der Wert bei 1000 pg, also noch mal niedriger. Unabhängig davon, ob die Spiegel oberhalb oder unterhalb des Medians waren, waren Effekte zu sehen, sodass wir in Übereinstimmung mit der EMA davon ausgehen, dass die Vorteile aus der EMPEROR-Reduced-Studie durchaus auf Patienten mit niedrigerem NT-proBNP übertragbar sind. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Henschel, Sie wollten noch ergänzen. Sie haben das Wort, bitte.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Großartig, dann können wir den ersten Teil der Fragen vielleicht direkt reflektieren. – Herr Raming würde gern noch etwas zu dem Punkt ARNi sagen.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Ich würde kurz ergänzen, dass in der EMPEROR-Reduced-Studie eine Steigerung der ARNi-Rate von Baseline im Studienverlauf von 20 auf 26 Prozent erfolgte, in der DAPA-HF-Studie, also der Studie mit Dapagliflozin zur Herzinsuffizienz, von 11 Prozent Baseline auf 16 Prozent. WIdO-Daten der AOK zeigen, dass im Jahr 2020 im deutschen Versorgungskontext etwa 6 bis 7 Prozent der Herzinsuffizienzpatienten mit ARNi versorgt wurden, und wir gehen bei einer 50-prozentigen Steigerung etwa von 10 Prozent im Jahr 2021 aus, was sich gut mit der Schätzung der medizinischen Fachgesellschaften aus dem letzten Verfahren für Dapagliflozin und den Äußerungen in der Anhörung deckt, dass man in im deutschen Versorgungskontext aktuell von etwa 10 bis 15 Prozent ausgehen darf.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Raming. – Herr Vervölgyi hat sich zu Wort gemeldet, danach Herr Wille und Herr Professor Mühlbauer. – Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich wollte erst eine kurze Anmerkung zu dem machen, was Herr Henschel eben gesagt hat, zu den Effektmodifikationen für die Hospitalisierungsrate nach Region. Ich denke nicht, dass die anderen Subgruppenanalysen dem widersprechen. Wenn man sich die anderen Endpunkte anschaut – da habe ich gerade hineingeschaut –, Hospitalisierungen jeglicher Ursache inklusive wiederholter Ereignisse nach Region, ist der p-Wert 0,07. Das ist nicht wirklich weit weg von 0,05, wenn man sich das anschaut, Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz inklusive wiederholter Ereignisse 0,05. Das ist alles im ähnlichen Bereich und widerspricht sich auf gar keinen Fall. Insofern würde ich sagen, dass diese Effektsituation ernstzunehmen ist und man sich fragen muss, was das bedeutet. Das Einzige, wo man zwischen den Subgruppen tatsächlich keinen Effekt sieht, ist bei der intensivmedizinischen Behandlung, was wahrscheinlich daran liegt, dass die Ereignisraten so niedrig sind. Von daher würde ich nicht sagen, dass sich das widerspricht.

In dem Zusammenhang habe ich mich gefragt – das berührt auch den ganzen Punkt mit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie –: Die Frage ist zum Beispiel nicht, was die ARNis angeht, da ist es im gleichen Bereich, den ich auch in Deutschland erwarten würde, sondern erst einmal geht es darum, ob für jeden Patienten, für jede Patientin in der Studie die optimale Therapie eingesetzt worden ist, also dass für jede Patientin, jeden Patient in der Studie, für die ARNi zum Beispiel infrage kam und das auch angeboten bekommen hat, in dieser multinationalen Studie zur Verfügung stand. Allein deshalb können wir uns schon fragen: Ist die Effektsituation darauf zurückzuführen, dass viele Therapien, die in Deutschland

vielleicht zur Verfügung stehen, die in Europa zur Verfügung stehen, in anderen Ländern, maßgeblich in Südamerika, wo die Studie auch größtenteils durchgeführt worden ist, einfach nicht da waren. Gibt es dazu Informationen? Zum Beispiel würde ich gerne den pharmazeutischen Unternehmer fragen, ob es Informationen dazu gibt, warum Patienten keine Anpassung bekommen haben, zum Beispiel deshalb, weil sie nicht zur Verfügung standen. Das wäre meine Frage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Vervölgyi. – Dazu hat sich Herr Dr. Henschel gemeldet, bitte.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Ja, vielleicht noch kurz zu dem Regionsstatement: Dann ist das falsch rübergekommen. Ich wollte nicht sagen, dass sich das widerspricht. Die verschiedenen Arten der Hospitalisierungen hängen irgendwo zusammen. Es ist nur der Punkt, dass wir die knappe Effektmodifikation bei den Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz sehen. Das ist 0,42, wenn ich es richtig im Kopf habe. Das sehen wir in den anderen nicht. Aus unserer Sicht ist deshalb das Ergebnis dennoch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Dann vielleicht noch ein Punkt zur Niere, der eben offengeblieben ist: Aus unserer Sicht – das sagte Herr Mühlbauer – sind auch die Nierenendpunkte in der Herzinsuffizienz von hoher Relevanz; das ist zwar keine Nierenindikation, aber in dem Gesamtspiel ist das aus unserer Sicht doch von hoher Relevanz. – Soweit erst einmal zu den Punkten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Es hatte sich ergänzend dazu Frau Professor Brückmann gemeldet. Bitte schön, Frau Brückmann.

Frau Prof. Dr. Brückmann (Lilly): Vielleicht noch mal zu den Nierenergebnissen: Es gibt diverse Endpunkte, die alle gleichsinnig positiv beeinflusst sind, zum einen der eGFR-Slope, also die glomeruläre Filtrationsrate, die Abnahme der Nierenfunktion über die Zeit. Die Steigung der Kurve war bei Empagliflozin flacher als bei Placebo, also eine Verhinderung, dass Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz enden. Das ist patientenrelevant, weil Patienten ab einem gewissen Grad der Nierenfunktionseinschränkungen mit essenziellen Herzinsuffizienztherapien wie ACE-Hemmern oder Mineralokortikoid-Antagonisten nicht mehr behandelt werden können. Damit steigt ihr Risiko für kardiale Ereignisse sprunghaft an. Des Weiteren gab es diesen kombinierten renalen Endpunkt, der auch harte Endpunkte wie akutes Nierenversagen und die Notwendigkeit zur Dialyse beinhaltet hat. Diese Endpunkte waren zugegebenermaßen auf niedrigem Niveau, aber alle gleichzeitig numerisch zugunsten von Empagliflozin beeinflusst. Aus den Nebenberichterstattungen gab es auch die akute Nierenschädigung, die ebenfalls signifikant reduziert war, also alle Endpunkte in Bezug auf Niere deuten auf einen Benefit hin.

Noch kurz zur Ergänzung: Es gab die Nachfrage, wie die Verfügbarkeit der ARNis war. Es gab Länder in dieser Studie, in denen Entresto noch nicht zugelassen war. Das ist zum Beispiel Japan. Das heißt, alle Patienten, die wir in Japan hatten, hatten überhaupt keinen Zugang zum Entresto. Es gab einige Länder wie zum Beispiel Polen, das zur Rekrutierung beigetragen hat, wo Patienten das aus eigener Tasche vollständig hätten bezahlen müssen. Das trägt auch zum niedrigen Einsatz in diesen Ländern bei. Insgesamt gehen wir davon aus, dass mit einer Rate von ungefähr jedem vierten Patienten im Verlauf der Studie, der Entresto erhalten hat, eine adäquate Vergleichstherapie in Bezug auf diese Substanz sichergestellt war.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Brückmann. – Jetzt hat sich Herr Dr. Wille gemeldet, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich wollte noch einmal auf diese unterschiedlichen Regionen eingehen. Es wurde gesagt, das sei nur für Europa, aber dieser hoch signifikante Interaktionstest war auch für die OECD-Staaten. Da war quantitativ der Unterschied sehr deutlich. In den Nicht-OECD-Staaten war die Hazard Ratio 0,53 und in den OECD-Staaten 0,8. Also, da gibt es,

zumindest was die Quantität angeht, einen ganz erheblichen Effektmodifikator. – Das kurz dazu.

Dann noch einmal zu den NNTs mit 19, die gerade gefallen sind: Wenn man die Studie über 16 Monate betrachtet, entspricht das nicht dem, was ich vorhin mit den 27 Behandlungsjahren gesagt habe, die notwendig sind, um eine Hospitalisierung zu vermeiden. Zu den ARNi: Wir haben uns diese Daten für Deutschland angeschaut und sind auf etwas höhere Daten von 15 bis knapp 20 Prozent gekommen. WIdO Daten sind immer eine gewisse Schätzung, eine gewisse Unsicherheit bleibt da natürlich. Wir haben auch gesagt, wenn man die deutsche Versorgungslandschaft betrachtet, ist das wahrscheinlich eine Rate, die dem entspricht. Darauf zielt unsere Kritik nicht so sehr ab.

Zur Niere: Dieser renale Endpunkt, der reduziert worden ist, dieser kombinierte Endpunkt – – Das IQWiG hat schön dargelegt, dass diese aufgetretenen Endpunkte zu 80 Prozent dadurch zustande kamen, dass die Reduktion der GFR-Rate um mehr als 40 Prozent dazu beigetragen hat. Diese Reduktion der GFR-Rate ist ein Endpunkt, der per se erst einmal nicht klinisch relevant ist. Da würde ich widersprechen, wenn man weiß, von wo auf welchen anderen Wert oder auf welchen Wert, die reduziert werden. Die harten Endpunkte wie die Dialysepflichtigkeit, terminale Niereninsuffizienz waren in diesem Endpunkt zwar enthalten, aber sie wurden quasi so gering in der Inzidenzzahl nicht signifikant beeinflusst. Man muss das mit den Effekten auf die Niere, glaube ich, etwas relativiert sehen. – Das von meiner Seite dazu.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu hat sich direkt Herr Dr. Raming vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Raming.

Herr Dr. Raming (Boehringer): Ich wollte nur ergänzen, dass bezüglich einer Subgruppenanalyse ARNi/keine ARNi kein signifikanter Interaktionswert festzustellen war. – Ich würde dazu gern an Herrn Dr. Henschel übergeben, wenn Sie gestatten, Herr Vorsitzender.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Er hat sich auch dazu gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich wollte noch was zur Umsetzung der Vergleichstherapie sagen, zur Anpassung in der Studie. Erst einmal – ich habe es ganz am Anfang erwähnt – ist es so, dass die Patienten nur eingeschlossen werden durften, wenn sie leitliniengerecht behandelt worden sind; das war Teil der Einschlusskriterien. Dann mussten die Ärztinnen und Ärzte bei jeder Visite feststellen, ob die Patienten weiterhin leitliniengerecht behandelt worden sind. Daraus ergibt sich eine Quote der Therapieanpassung von 36 Prozent. Man sieht – deshalb glauben wir, dass es ein Zeichen ist, dass da angepasst wurde –, im Kontrollarm liegt diese Rate bei 39 Prozent, im Empagliflozin-Arm bei 32 Prozent. Das macht Sinn, weil hier möglicherweise – die Rate im Empagliflozin-Arm ist kleiner – schon versucht wurde, den therapeutischen Effekt von Empagliflozin auch im Kontrollarm durch Therapieanpassung auszugleichen. – Das wollte ich noch dazu ergänzen. Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Es liegen jetzt folgende Wortmeldungen vor: Herr Professor Mühlbauer, Herr Vervölgyi und Herr Marx. – Herr Professor Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte sozusagen ein wenig zur wissenschaftlichen Ordnung rufen. Die Amerikaner nennen das stick to your data. Worüber reden wir heute? Wir reden über diese Studie, die einen Zusatznutzen belegen soll. Ich habe sehr aufmerksam zugehört, was Herr Henschel und Frau Brückmann gesagt haben. Da kamen sehr viele andere Studien und sogar andere Substanzen, also andere Wirkstoffe vor. Das ist ganz schön und taugt zur Hypothesenbildung, aber es beweist nicht das, was wir hier heute bewerten müssen. Wenn man 30 Prozent noch so häufig wiederholt, bleiben es 30 Prozent relativer Unterschied. Der absolute Unterschied beträgt 5 Prozent, und der ist tatsächlich nicht sehr groß.

Dementsprechend möchte ich ein wenig zur Ordnung rufen und sagen: Wir sprechen über diese Studie, und alles andere ist ein wenig Phantasie und vielleicht berechnete Erwartungen; dem möchte ich gar nicht widersprechen.

Genauso mit der Niere, ein anderer Vertreter aus dieser Substanz- oder Wirkstoffklasse hat sogar eine spezifische Nierenindikation. Das wollen wir den SGLT-2-Inhibitoren gar nicht absprechen, aber das ist dann eine sehr spezifische Nierenwirkung. Da freue ich mich auf das nächste Anhebungsverfahren, wenn Empagliflozin irgendwann einmal für die Niereninsuffizienz zugelassen ist. Es beißt auch keine Maus einen Faden ab, dass ein primärer Endpunkt ein primärer Endpunkt ist. Wenn der in der Subgruppenanalyse für Europa keinen Unterschied zeigte, dann ist das einfach so, dann hat diese Substanz für diese Untergruppe keine Effektivität gezeigt. Da mag man aus anderen Studien, aus anderen Studien mit anderen Substanzen, noch so viele Plausibilitäten herleiten. Es bleibt, dass die Daten, über denen wir heute sitzen, das nicht zeigen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Das war ein Kommentar und keine Frage, wenn ich das recht verstanden habe. – Herr Vervölgyi hat das Wort.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich hätte noch zwei Fragen. Die eine bezieht sich auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die ist vom G-BA als optimierte Standardtherapie, auch der Begleiterkrankung festgelegt. Zumindest für Patienten mit Diabetes stellen SGLT-2-Inhibitoren eine gängige Therapie dar. Die waren aber in der Studie – aus Studiengründen, das ist mir klar – ausgeschlossen. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Würde man eigentlich erwarten, dass den Patienten für eine optimierte Behandlung der Begleiterkrankung SGLT-2-Inhibitoren, in dem Fall Dapagliflozin, im Vergleichsarm hätten angeboten werden müssen? – Das ist die eine Frage.

Die andere Frage bezieht sich auf den renalen Endpunkt; darüber haben wir eben schon diskutiert: Über 80 Prozent der Ereignisse beruhen auf der Senkung der eGFR um 40 Prozent. Die Ausgangswerte bei den Patienten sind im Median über 60. Was bedeutet es eigentlich für einen Patienten, wenn das um 40 Prozent gesenkt ist? Die Frage, die wir uns gestellt haben, war: Gibt es eigentlich für die eGFR, was erst einmal ein Surrogatendpunkt ist, eine absolute Schwelle, bei der man davon sprechen könnte: Ab dann habe ich eine schwere Nierenerkrankung, ab dann gehe ich von Symptomatik aus etc.? Kann man so eine festlegen? Als Beispiel: Wenn man hilfsweise die CTCAE-Kriterien für die chronische Niereninsuffizienz heranzieht, ist man bei unter 30. Wäre das eine Schwelle, die man akzeptieren könnte? – Das wäre meine Frage an die Kliniker.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Vervölgyi. – Jetzt sind die Kliniker gefordert. Wer macht den Anfang? – Sie müssten entweder die Hand heben oder ein x schreiben. – Bitte schön, Herr Professor Böhm.

Herr Prof. Dr. Böhm (DGK): Vielen herzlichen Dank. – Das ist eine schwierige Frage. Jetzt ist es so: Die GFR-Slope ist deshalb akzeptiert, da sie die Möglichkeit erfasst, die Nierenfunktion bei Patienten zu untersuchen, die mit der eGFR relativ hochsteigen, wo das anders nicht möglich ist. Wenn man einen Endpunkt nicht erreicht, hat das wenig mit der Effizienz der Substanz zu tun – wenn Sie nämlich die Slopes zwischen DAPA-HF und EMPEROR vergleichen, sind die relativ ähnlich –, sondern im Prinzip auch mit der Dauer der Studie. Insofern ist dann der Punkt erreicht, wo es für den Patienten individuell relevant wird – und das ist in einem Beitrag schon angeklungen –, wenn die GFR unter einen Punkt sinkt, wo eine einzelne Substanz nicht mehr zugänglich oder verabreichbar ist. Das ist eine GFR von 35 bis 30, je nach Substanzklasse. Also, insofern ist die GFR-Slope ein akzeptiertes Maß für klinisch relevante Veränderungen der Nierenfunktion, wie wir auch sagen, dass die GFR-Slope prädiktiv ist für das Erreichen der Dialyseschwelle bei Patienten mit Diabetes plus Hochdruck beispielsweise, also in ganz anderen Bereichen. Die ist eigentlich heutzutage in der Nephrologie und jetzt auch in der Kardiologie allgemein akzeptiert und relevant für den Patienten, nur eben nach einer längeren Zeit als eine Studiendauer normalerweise ist. – Das zu dem Punkt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich muss zurückfragen: Herr Vervölgyi, es ist bisher höchstens eine Frage beantwortet, oder?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, genau, es ist bisher nur eine Frage beantwortet. Die andere zu den SGLT-2-Inhibitoren war noch offen. Ich habe eine kurze Rückfrage dazu. Sie haben gesagt, ab dieser GFR kann man gegebenenfalls andere Arzneimittel nicht mehr geben. Ich nehme an, auch herzinsuffizienzspezifische Arzneimittel nicht mehr?

(Herr Prof. Dr. Böhm (DGK): Ja!)

Würde ich diesen Effekt, den das hat, nicht auch in den Herzinsuffizienzendpunkten sehen? Es geht darum, sich spezifisch die Nierenendpunkte zu betrachten. Die Frage ist: Ab wann kann ich bei der GFR von Symptomatik ausgehen? Geht das eigentlich anhand dieses – erst mal – Surrogatparameters?

Herr Prof. Dr. Böhm (DGK): Sie meinen wahrscheinlich, dass man dann Endpunkte ersehen müsste, wenn irgendwelche Substanzen im Studienverlauf herausfallen. Dazu ist es absolut nicht gepowert und auch sehr unpräzise, weil man nicht prädefiniert hat, wann man in der großen Kohorte einer Studie Substanzen absetzt und nicht absetzt. Dazu ist so ein Studiendesign nie sensitiv genug. Im Prinzip, wenn man jetzt eine Studie wahrscheinlich mit 100.000 Leuten über einen langen Zeitraum machen würde, wäre das so. Es gibt einige Beispiele, wo das hypothetisiert wird. In der ANDROMEDA-Studie mit Dronedaron steigt die GFR an, und da gab es mehr Drop-outs für Mineralokortikoid-Antagonisten und mehr Herzinsuffizienzendpunkte. Da war das eine Hypothese, dass das das Ergebnis erklärt, aber es war nie wirklich zu beweisen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Böhm. – Herr Professor Mühlbauer hat sich auch dazu gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte das nur kurz kommentieren. Ich oute mich jetzt einmal als Nephropharmakologe, und wie ich schon angedeutet habe, freue ich mich auf die Anhörung irgendwann einmal, wenn Empagliflozin vielleicht spezifisch für die Niereninsuffizienz zugelassen wird. Ich stimme Herrn Böhm absolut zu, dass dieser Slope in der Welt der diabetischen Nephropathie oder in verschiedenen anderen glomerulären Formen durchaus akzeptiert ist, aber dieser Slope ist nicht so sehr für die Herzinsuffizienz respektive für die Niereninsuffizienz begleitend zu einer Herzinsuffizienz. Das sind andere Mechanismen, die kennen wir nicht ganz so genau wie bei den chronischen Niereninsuffizienzen. Es ist durchaus plausibel, dass es so sein könnte, aber es ist keineswegs bewiesen. Ich möchte noch mal sagen: Wir reden heute über die Herzinsuffizienz und nicht über die Niereninsuffizienz. Dementsprechend schauen wir auf die primären Endpunkte – da wiederhole ich mich jetzt nicht –, und da hat die AkdÄ ihre berechtigten Zweifel und sieht einen Effekt, aber der ist gering, und er ist noch mit gewissen Unsicherheiten behaftet, was die verschiedenen Punkte angeht, die ich jetzt nicht wiederhole.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mühlbauer. – Direkt dazu hat sich Herr Dr. Henschel vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet. Bitte schön, Herr Henschel.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Ich glaube, Herr Böhm hatte noch eine Meldung. Wir können das gerne vorziehen, wenn es direkt zu dem Punkt ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Böhm, war das direkt noch dazu?

Herr Prof. Dr. Böhm (DGK): Ja, ganz kurz. Ich wollte nur zur Hypothesengenerierung sagen: Wir haben beim Diabetes genauso angefangen wie jetzt für die Herzinsuffizienz.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Jetzt ist Herr Dr. Henschel dran.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Herzlichen Dank. – Herr Professor Mühlbauer, Sie haben gerade den primären Endpunkt der Studie genannt. Der primäre Endpunkt war eine Kombination von kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Hier haben wir keine Interaktion gesehen, und der Endpunkt war auch signifikant. Das ist der originäre primäre Endpunkt dieser Studie gewesen.

Dann vielleicht kurz nur zur absoluten Risikoreduktion: Dies ist sicher auch relevant, definitiv. Wir sehen nur in den AMNOG-Verfahren grundsätzlich, dass hier ein starker Fokus auf die relative Risikoreduktion gesetzt wird, was wir nachvollziehen können, weil in der Regel die absolute Risikoreduktion kleiner ist. Das ist, glaube ich, so. Dann noch ein Punkt: Zur Lebensqualität haben wir bislang noch nicht geantwortet. Dazu würde ich gerne an Frau Schepers abgeben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dann hat Frau Schepers noch das Wort, danach ist Herr Marx dran.

Frau Schepers (Boehringer): Wir möchten gerne darauf hinweisen, dass wir in der Zwischenzeit zusätzlich eine Analyse zur Verbesserung der Lebensqualität angefertigt haben, um die Vergleichbarkeit der Lebensqualitätsanalysen zu gewährleisten. Wir haben die Methoden, die beim Nutzenbewertungsverfahren für Dapagliflozin herangezogen wurden, angewendet und erhalten als Ergebnis, dass wir für Empagliflozin einen signifikanten Vorteil sehen, und zwar für die Verbesserung um 15 Punkte für den Endpunkt KCCQ-Overall Summary Score.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Schepers. – Jetzt Herr Marx vom GKV-Spitzenverband. Bitte schön, Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Es geht um die Einschlusskriterien der Studie und darauf folgend um die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Mir ist aufgefallen, dass im Gegensatz zur DAPA-HF-Studie der NT-proBNP-Wert stark erhöht war, um in die Studie eingeschlossen werden zu können, bis zu 2.500 pg/ml, je nachdem, wie die Ejektionsfraktion war. In der DECLARE-Studie lag das bei 600 oder 400 pg/ml, je nachdem, wie die Patienten bezüglich ihrer LVEF waren. Meine Frage dazu ist: Kann man wegen dieser hohen NT-proBNP-Spiegel davon ausgehen, dass wir hier stärker von Herzinsuffizienz betroffene Patienten haben? Ist es vielleicht eine bessere Klassifikation als die NYHA-Klassifikation, die gewissen Schwankungen unterliegt? Das wäre meine Frage zu diesen Einschlusskriterien. Darauf aufbauend habe ich eine Frage bezüglich der Umsetzung der zVT, weil wir hier teilweise Patienten haben, die so hohe NT-proBNP-Spiegel haben. Hätten gerade diese Patienten noch mehr mit ARNis behandelt werden müssen? – Das wäre meine Frage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Die richtete sich an die Kliniker. Wer von den Klinikern kann beginnen, diese Frage zu beantworten? – Bitte schön, Herr Professor Böhm.

Herr Prof. Dr. Böhm (DGK): Die Idee, das so zu machen, ist vor allen Dingen, um die Diagnosesicherheit einer Herzinsuffizienz zu stärken, weil man jetzt in den Leitlinien auch die Herzinsuffizienz mit mittlerer Ejektionsfraktion diskutiert. Das heißt man hat die grenzwertige Ejektionsfraktion mit einem NT-proBNP-Wert noch einmal gesichert. Es kam dann ein NT-proBNP-Wert heraus – Sie zitierten die DAPA-HF-Studie –, der etwa 500 Punkte höher lag.

In der Diskussion und der Bewertung der Leitlinie, die wir gerade fertiggestellt haben, führt das dazu, dass man sagt, dass die Herzinsuffizienz in dem primären Endpunkt, also time-to-first-event für die Herzinsuffizienzhospitalisierung sensibilisiert wird. Das heißt, man hat die größere Wahrscheinlichkeit, erst wegen einer Herzinsuffizienz hospitalisiert zu werden, als zum Beispiel kardiovaskulär zu versterben. So haben wir das in den Fachgesellschaftskommentaren interpretiert, dass man deshalb beim kardiovaskulären Tod weniger sensitiv ist. Aber Sie haben recht: Man wollte dadurch sozusagen die Diagnose der Herzinsuffizienz zusätzlich absichern. So ist die Diskussion zurzeit über diese zusätzliche Bereitstellung des NT-proBNP-Werts beim Einschlusskriterium.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Böhm. – Möchte das noch jemand von den Klinikern ergänzen? – Nein. Dann frage ich Herrn Marx, ob seine Frage beantwortet worden ist?

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich glaube, Herr Wille wollte sich noch dazu äußern.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das habe ich gesehen, Herr Marx. Ich wollte erst einmal Sie fragen, weil Sie der Fragesteller waren.

Herr Dr. Marx: Genau. Es wurde noch nicht beantwortet, ob die Patienten, insbesondere die mit höheren NT-proBNP-Spiegeln, noch mehr mit ARNis hätten behandelt werden sollen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt Herr Dr. Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich weiß nicht, ob ich diese Frage genau beantworten kann, meine Klinikzeit ist schon etwas her. Ich wollte kurz ergänzen, dass diese NT-proBNP-Werte nicht für die Therapieentscheidung und die Therapieführung, zumindest nicht laut Leitlinie NVL, zumindest wird davon abgeraten. Es ist sicherlich so, wie Herr Böhm gesagt hat zur Diagnosesicherung, aber im Verlauf der Therapie sind diese Werte abhängig von der Therapie noch sehr stark schwankend. Insofern kann ich Ihre Frage nicht exakt beantworten. Ich wollte nur ergänzen, dass in der NVL zumindest die Routineversorgung nicht empfohlen wird, abgesehen von der Diagnosesicherung selber, nicht die Therapie darauf auszurichten. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Es hat sich Frau Brückmann dazu gemeldet. – Frau Brückmann, Sie haben das Wort, bitte.

Frau Prof. Dr. Brückmann (Lilly): Ich wollte kurz zu der Rate der ARNis Stellung nehmen. In der Tat lag die Rate der ARNis in der EMPEROR-Reduced-Studie durchaus etwas höher als in der DAPA-HF-Studie, bereits zu Beginn der Studie, als auch die zusätzlichen Initiierungen über die Zeit. Innerhalb der Studie hat am Ende etwa ein Viertel aller Patienten die ARNis mit den bereits genannten Einschränkungen bekommen, dass einige Länder die Substanz noch nicht zugelassen hatten, keine Wiedererstattung geplant war usw., dass das durchaus den deutschen Versorgungsstandard widerspiegelt oder sogar die Zahlen etwas höher liegen als das, was man vom Versorgungsstandard erwarten darf.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Brückmann. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann hätten wir 65 Minuten Fragerunde hinter uns. Ich würde Herrn Dr. Henschel die Möglichkeit geben, diese Befragung aus seiner Sicht zu kommentieren, wie das hier üblich ist. Bitte schön, Herr Dr. Henschel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Henschel (Boehringer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die gemeinsame Diskussion. Ich möchte kurz zusammenfassen: Wir haben heute über den Einsatz von Empagliflozin bei chronischer Herzinsuffizienz gesprochen, einer lebensbedrohlichen, fortschreitenden Erkrankung. Dabei ging es unter anderem um die Punkte Nierenfunktion, Lebensqualität und Interaktion bei der Region. Zur Nierenfunktion: Wir sehen hier eine Verringerung schwerwiegender renaler Morbidität. Aus unserer Sicht ist auch in der Herzinsuffizienz die Nierenfunktion ein patientenrelevanter Endpunkt. Zur besseren Vergleichbarkeit haben wir noch einen Endpunkt nachgereicht – wie bereits erwähnt –, der im Beschluss bei Dapagliflozin berücksichtigt wurde. Hier sehen wir auch signifikante Vorteile. Zur Lebensqualität hat Frau Schepers erwähnt, dass wir eine weitere Analyse durchgeführt haben, in der wir auch positive Ergebnisse bei der Verbesserung sehen. Diese Daten können wir sehr gerne nachreichen.

Vielleicht noch ein kurzer Punkt zur Region: Wie gesagt, im primären Endpunkt in der Studie sehen wir keine Interaktion bei der Region.

Lassen sie mich abschließend festhalten: Unter der Behandlung mit Empagliflozin zeigen sich deutliche Vorteile bei der Vermeidung des schwerwiegenden Ereignisses Krankenhausein-

weisung. Auch bei der Verbesserung der Nierenfunktion sowie bei der Lebensqualität sehen wir patientenrelevante Vorteile. Ebenso ergeben sich bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen – darüber haben wir heute nicht gesprochen – ausschließlich positive Effekte für Empagliflozin. In der Gesamtschau sehen wir in diesem neuen Anwendungsgebiet deshalb einen Zusatznutzen von Empagliflozin mit dem Ausmaß beträchtlich. – Herzlichen Dank und Ihnen alles Gute.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Henschel. Wenn Sie die Lebensqualitätsdaten nachreichen wollen, sollten Sie das bis Freitag tun. Sie wissen, dass wir im AM-NOG-Verfahren immer unter großem Zeitdruck stehen.

Im Übrigen möchte ich mich bei Ihnen allen ganz herzlich für diese Fragerunde bedanken, insbesondere wie immer bei den Klinikern, dass Sie dabei waren. – Die nächste Anhörung findet bereits in drei Minuten statt. Sie können sicher sein, dass das, was hier in der letzten Stunde diskutiert wurde, in die weiteren Debatten einfließen wird. Mit diesen Worten möchte ich diese Anhörung schließen und Ihnen allen eine gute und erfolgreiche Woche wünschen. Vielen Dank und auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 13:08 Uhr