

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff: Vericiguat (D-724)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 24. Januar 2022
von 13:30 Uhr bis 14:14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Dietze

Herr Dintsios

Frau Dr. von der Osten

Frau Kaup

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

Frau Prof. Dr. Aßmus

Herr Prof. Dr. Edelmann

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

Herr Prof. Dr. Ertl

Herr Prof. Dr. Dr. von Haehling

Angemeldeter Teilnehmender für das **Institut für Biologiedidaktik an der Uni Köln:**

Herr Prof. Dr. Edelmann

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

Frau Brunschier

Frau Elsaesser

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Ich begrüße Sie ganz herzlich zur Anhörung Vericiguat zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Dezember 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen Bayer Vital als der betroffene pharmazeutische Unternehmer, dann von den Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin und die Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz- und Kreislauferkrankungen, und dann haben wir noch eine Stellungnahme von Boehringer Ingelheim als anderem Hersteller und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Bayer Vital GmbH, müssten zugeschaltet sein Frau Dr. Dietze, Herr Dr. Dintsios, Frau Dr. von der Osten und Frau Kaup, Herr Professor Edelmann.

Frau Prof. Dr. Aßmus (DGK+DGPR): Der hatte gerade Zugangsprobleme. Er wird sich jeden Moment einloggen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Aber Frau Professor Aßmus ist da, sie hat gerade Herrn Edelmann entschuldigt. Dann Herr Professor Ertl und Herr Professor von Haehling, Frau Brunschier und Frau Elsaesser von Boehringer und Herr Bussilliat vom vfa. Dann schaue ich einmal in die Runde: Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und des Wirkstoffes einzugehen, danach gehen wir in die bekannte Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für Bayer? – Bitte schön, Frau Dr. Dietze, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Dietze (Bayer Vital): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, in der heutigen Anhörung mit Ihnen über unser Produkt Vericiguat zu sprechen. Bevor wir in die Inhalte einsteigen, möchte ich gerne kurz unser Team vorstellen. Unsere medizinische Fachabteilung wird heute von Frau Dr. von der Osten vertreten, und aus dem Bereich Market Access nehmen Frau Kaup, Herr Dr. Dintsios und ich selbst teil.

Zu unserem Produkt: Vericiguat ist zugelassen für erwachsene Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i. v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden. Die Nutzenbewertung von Vericiguat betrifft damit nicht alle Patienten und Patientinnen in der chronischen Herzinsuffizienz, sondern ausschließlich die Patienten und Patientinnen, die trotz Standardtherapie eine Dekompensation, also eine Verschlechterung, erfahren haben. Damit unterscheidet sich Vericiguat von den anderen Wirkstoffen, die bisher für die Herzinsuffizienz zugelassen sind.

In welcher Lage befinden sich diese Hochrisikopatienten? Bei einer Herzinsuffizienz mit Dekompensation verschlechtert sich die Symptomatik so drastisch, dass akut ein Krankenhausaufenthalt oder eine ambulante Gabe von intravenösen Diuretika notwendig wird. Das Dekompensationsereignis geht dabei für Betroffene nicht nur mit einer hohen Belastung durch Angst und Stress einher; das kann sich jeder vorstellen. Es lässt auch das Risiko einer erneuten Krankenhausbehandlung und das Risiko, zu versterben, weiter ansteigen. Man muss sich das so vorstellen: Die Fähigkeit des Herzens, sich nach einem Dekompensationsereignis zu erholen, nimmt mit jeder weiteren Episode ab. Daher ist eine Intensivierung der Therapie

erforderlich, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und entsprechende Folgeereignisse zu vermeiden. Vericiguat ist ein sogenannter sGC-Stimulator, der über eine Stimulation der sogenannten löslichen Guanylatzyklase positiv auf die Herz-Pump-Funktion und damit gegen das Fortschreiten der Herzinsuffizienz wirkt. Die Therapie wird einmal täglich als Tablette eingenommen.

Was leistet die Add-on-Therapie mit Vericiguat für diese Patienten und Patientinnen? Vericiguat ist die erste Substanz dieser Klasse, die in der hier zu diskutierenden Indikation untersucht wurde. Wir schauen dabei auf die große randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie VICTORIA, die Vericiguat zusätzlich zur optimierten Standardtherapie untersucht. Die für die Nutzenbewertung relevante Evidenz beinhaltet über 4.000 erwachsene Patienten und Patientinnen mit chronischer Herzinsuffizienz, die entweder in den letzten sechs Monaten einen Krankenhausaufenthalt oder aber eine i. v.-Diuretika-Therapie in den letzten drei Monaten hatten. Die optimierte Standardtherapie, die als zVT für das hier zu besprechende Indikationsgebiet bestimmt wurde, sehen wir mit der VICTORIA-Studie als adäquat umgesetzt. Daher ergibt sich mit dieser Studie aus unserer Sicht eine valide Grundlage zur Quantifizierung des Zusatznutzens.

Die Vorteile der Behandlung mit Vericiguat zeigen sich im Bereich der Morbidität, insbesondere in der Reduktion des Risikos für erneute Hospitalisierungen. Diese positiven Effekte sehen wir sowohl für die durch die Herzinsuffizienz bedingten Hospitalisierungen als auch für die breiter gefassten kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen. Insgesamt sehen wir den positiven Effekt bei der Morbidität über die gesamte Population als gegeben an. Neben der Morbidität führte die Behandlung mit Vericiguat auch zu klinisch relevanten Vorteilen für die Lebensqualität. So zeigt sich im Over-Summary-Score des KCCQ, dass unter Vericiguat mehr Patienten und Patientinnen eine Verbesserung ihrer Lebensqualität erfahren. Andersherum erleben wir im OSS auch weniger Patienten und Patientinnen unter Vericiguat, die eine Verschlechterung der Lebensqualität erfahren. Darüber hinaus zeigt die VICTORIA-Studie in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse, dass die Add-on-Therapie mit Vericiguat sicher und gut verträglich ist. Die Gesamtraten der UE, das heißt auch moderate, schwere UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, sind hier zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm vergleichbar.

Zusammenfassend möchten wir festhalten, dass Patientinnen und Patienten durch Vericiguat von einer deutlich verbesserten Wirksamkeit und einer Verbesserung der Lebensqualität bei gleichzeitig gut verträglicher Anwendung profitieren. Wir sprechen hier über ein spezifisches Patientenkollektiv, das trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie ein stark erhöhtes Risiko für weitere Dekompensationen hat, sodass wir es insgesamt in der Gesamtschau als klar belegt ansehen, dass für Vericiguat für die gesamte Population ein mindestens geringer Zusatznutzen vorliegt. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dietze, für diese Einleitung. Herr Professor Edelmann ist mittlerweile unter uns, sodass er sich jetzt auch an der Anhörung beteiligen kann. – Ich hätte zwei Fragen, zunächst eine an die Kliniker. Mich würde interessieren, welche Patientinnen und Patienten nach Ihrer Einschätzung und nach Ihren bisherigen klinischen Erfahrungen besonders von einer Therapie mit Vericiguat profitieren, und ganz wichtig: Zeigen sich in der klinischen Praxis tatsächlich die Fälle von Anämie bei den Patientinnen und Patienten, wie wir es in der Studie gesehen haben? Also, ist das tatsächlich von der Relevanz, wie es sich in der Studie dargestellt hat?

An den pU hätte ich die Frage: Was zeigen in Ihren Daten die Daten für den Endpunkt Gesamthospitalisierung, also unabhängig von der Ursache der Hospitalisierung? Wir haben gesehen – das IQWiG hat das in seiner Methodik auch so betrachtet –, dass nur auf die Hospitalisierung bezogen auf kardiovaskuläre Ereignisse einer Herzinsuffizienz abgestellt wurde. Sie wissen aber, dass wir im G-BA gelegentlich auch der Gesamthospitalisierung Bedeutung

beigemessen haben. Haben Sie irgendwelche Daten zur Gesamthospitalisierung, die wir möglicherweise noch bekommen könnten? Das wäre aber der zweite Teil. Der erste Teil ging an die Kliniker: Wie sieht es mit den Anämien in der Praxis aus? Kann man so eine Patientenklientel spezifizieren, die in besonderer Weise von der Therapie mit diesem Wirkstoff profitiert? Wer möchte dazu etwas sagen? – Ich sehe als Erstes die Hand gehoben von Frau Professor Aßmus, und als Nächstes habe ich Herrn Professor Edelmann. – Frau Professor Aßmus und dann Herr Professor Edelmann. Bitte schreiben Sie immer im Chat, wenn Sie das Wort haben wollen.

Frau Prof. Dr. Aßmus (DGK+DGPR): Alles klar. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Welches Kollektiv kommt aus unserer klinischen Sicht am ehesten für die Patienten infrage? Ich denke, es zeigt sich gut in der VICTORIA-Studie, dass es genau die Patienten sind, die eine kürzlich zurückliegende, sprich: innerhalb von sechs Monaten stattgehabte kardiale Dekompensation haben. In der VICTORIA-Studie wurden diese Patienten mit der zurückliegenden kardialen Dekompensation oder einer ambulanten Verschlechterung, was zumindest ambulant intravenöse Therapie beinhaltet, entsprechend der Studienkriterien eingeschlossen. Das ist in unserem Gesundheitssystem nicht so gebräuchlich. Nichtsdestotrotz kommt es vor. Das sind Patienten, die aus den anderen Studien mit chronischer Herzinsuffizienz überwiegend ausgeschlossen waren, weil sie bereits ambulant zumindest über drei Monate stabilisiert sein mussten. Das heißt, es ist ein Kollektiv, für das wir bisher wenige bis gar keine evidenzbasierte Therapie zur Verfügung haben.

Bezüglich des zweiten Punktes, Verträglichkeit, Anämien im klinischen Alltag: Die Substanz ist erst seit Herbst letzten Jahres zugelassen. Insofern sind es tatsächlich Einzelfallbetrachtungen, die ich aus der täglichen Praxis beisteuern kann. Bei uns im Verlauf – und der längste Verlauf ist jetzt knapp drei Monate, die wir mit den ersten Patienten überblicken – haben wir diesbezüglich keine Komplikationen gesehen, dass die Patienten anämisch geworden sind, zumal die Anämie unabhängig von dem Vorhandensein der Therapie mit Vericiguat eine Indikation zur weiteren Behandlung darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Aßmus. – Herr Professor Edelmann.

Herr Prof. Dr. Edelmann (DKG): Vielen Dank. – Ich möchte nur ergänzend sagen, dass wir hier ein sehr breites Kollektiv haben, weil die meisten Patienten, die wir in der täglichen Praxis sehen, die wir eingewiesen bekommen, eine eingeschränkte Funktion und eine Flüssigkeitsüberladung haben. Das sind doch sehr viele, sodass es aus meiner Sicht ein sehr breites Kollektiv ist, und das wird noch breiter, weil wir in diese Studie noch diese Gruppe mit der drohenden Hospitalisierung eingeschlossen haben, die ein extra Kollektiv ist. Wenn man sieht, dass sich alle drei Kollektive vom Benefit nicht unterscheiden, also drei Monate, sechs Monate und die Patienten, die eine drohende Hospitalisierung haben, dann zeigt das, dass es doch ein sehr großes Kollektiv ist, das hier profitieren kann. Frau Aßmus hat schon darauf hingewiesen: Alle Studien in der akuten Herzinsuffizienz waren faktisch negativ. Das ist eine Studie, die sich am Ende eines akuten Settings getraut hat, Ergebnisse zu bringen. Das muss man sehr hoch schätzen, weil das Patienten sind, die wir anderweitig nicht substanziell versorgen können. Die anderen Substanzen, die wir jetzt haben, die „phantastischen vier“ für die Behandlung der Herzinsuffizienz, sind alles ausschließlich chronisch stabile Patienten, sodass dieses Kollektiv tatsächlich ein anderes ist und wir hier sehr froh sind.

Anämie – ganz kurzer Punkt – hat innerhalb der Studie bei über 5.000 Patienten nicht zu erhöhten Raten von SAEs geführt – als Ergänzung zu dem, was Frau Aßmus gesagt hat. Da glaube ich nicht, auch wenn das noch nicht ganz verstanden ist, dass hier für den Patienten ein nachteiliges Potenzial liegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Edelmann. – Herr Professor von Haehling, Sie hatten mit der Hand gewunken. Das werde ich mal als Wortmeldung. Wer sich bewegt, bekommt das Wort unabhängig vom Chat.

Herr Prof. Dr. Dr. von Haehling (DGIM): Wunderbar. Vielen Dank. – Ich wollte zu dem bereits Gesagten nur ergänzen, dass es hier um eine sehr relevante Gruppe von Patienten geht. Wenn Sie Real-World-Data nehmen, dann sind mindestens 15, teilweise bis zu 50 Prozent der Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der Krankenhausaufnahme wegen Dekompensation erneut dekompensiert. Das ist eine Gruppe, für die wir aktuell außer der Erhöhung der Dosierung der bereits vorhandenen Therapien nichts haben. Das heißt, wir haben hier eine relevante Gruppe von Patienten, für die wir aktuell wenig Therapiemöglichkeiten haben, die über das hinausgehen, was gerade „phantastische vier“ genannt wurde, also Betablocker usw.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr von Haehling. – Herr Professor Ertl.

Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM): Vielleicht noch als Ergänzung: Es handelt sich um einen komplexeren Wirkmechanismus, und ich glaube, das ist für uns sehr interessant. Unsere Forschung bewegt sich seit Jahrzehnten im Bereich der Renin-Angiotensin-Systeme und Katecholamine. Jetzt haben wir Gott sei Dank auch andere neue Wirkprinzipien in der Herzinsuffizienz. Ich glaube, das wird uns einen entscheidenden Schritt weiterbringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ertl. – Bevor ich Frau Wenzel-Seifert das Wort für eine Frage gebe, noch mal an den pU: Haben Sie auch Daten zur Gesamthospitalisierung, die Sie uns nachreichen könnten? – Frau Dietze.

Frau Dr. Dietze (Bayer Vital): Zur Erklärung: In der Studie lag der Fokus auf der kardiovaskulären Wirksamkeit bei der Indikation, in der wir uns bewegen. Daher haben wir die herzinsuffizienzbedingte und kardiovaskuläre Hospitalisierung erhoben und im Dossier dargestellt, aber wir reichen Ihnen gerne diesen Endpunkt Gesamthospitalisierung nach. Den haben wir jetzt nicht vorliegen, würden Ihnen den aber im Nachgang nachreichen, wenn die Daten soweit erhoben sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank. – Herr Professor Edelmann dazu.

Herr Prof. Dr. Edelmann (DGK): Eine kurze Ergänzung an der Stelle: Natürlich sind die Zahlen zur Gesamthospitalisierung sehr wichtig. Ich glaube aber, man muss bei der Studie berücksichtigen, wenn man das beurteilt, dass wir doch ein sehr kurzes Nachverfolgungs-Follow-up haben, 10,8 Monate bis zum Erreichen des primären Endpunktes, und das ist eventgetrieben nicht ausgewertet worden. Das heißt, dass sich die Gesamtmortalität in diesem kurzen Zeitraum bewegen kann, erscheint sehr schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Einordnung. – Frau Wenzel-Seifert von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Guten Tag! Ich habe eine Rückfrage zum Anwendungsgebiet, das ich in Abgrenzung zu dem breiteren Anwendungsgebiet, das wir uns bei Dapagliflozin und Empagliflozin angeschaut haben, noch nicht so ganz verstanden habe. Einerseits haben die Patienten eine Dekompensation, und da heißt es in dem Anwendungsgebiet relativ unscharf „die kürzlich stattgefunden hat“, und andererseits sollen sie dann wiederum stabilisiert sein, bevor sie in die Studie eingehen. Nun ist es in der Studie relativ breit ausgelegt. Einmal könnten die Patienten dieses Dekompensationsergebnis durchaus sechs Monate vorher gehabt haben, und dann sind auch Patienten eingeschlossen, bei denen die Dekompensation – so habe ich es verstanden – gerade 24 Stunden her gewesen sein kann und sie innerhalb von 24 Stunden kompensiert wurden. Ist das wirklich ein so einheitliches Bild, also Patientengut? Es wird von Ihnen sowohl in Ihren Stellungnahmen als auch vom pharmazeutischen Unternehmer gleichzeitig dargelegt, es sei eine Hochrisikogruppe. Ist das so ein breiter Korridor von sechs Monaten bis 24 Stunden? Dann vielleicht noch die Frage: In welchem Zeitraum

kann man wirklich realistisch mit einer Kompensation rechnen? Sind da 24 Stunden nicht vielleicht doch ein wenig zu kurz gegriffen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Ich habe jetzt Herrn Edelmann und dann Herrn Haehling, die sich gemeldet haben, die anderen können sich auch zu Wort melden.

Herr Prof. Dr. Edelmann (DKG): Ich glaube, das ist das Einfließen der primären Selektionskriterien aus der Studie, die sich hier widerspiegeln. Ich betone an dieser Stelle erstmals, dass alle drei Kollektive gleichermaßen von der Therapie profitiert haben, da gibt es über die Interaktionstests keine Unterschiede. Das heißt für mich: Der Korridor ist relativ breit. Wir haben also ein Kollektiv, das hämodynamisch instabil ist, würde ich es nennen, das zumindest weiterer Therapie bedarf. Natürlich ist die Stabilisierung auch hier ein wichtiger Punkt; da haben Sie vollkommen recht. Das ist in der Studie die Abwesenheit von i. v.-Therapie, die notwendig ist, um jemanden grundsätzlich zu stabilisieren. Das heißt nicht, dass der über zwei bis drei Monate wie in anderen klinischen Studien bei Dapagliflozin oder Empagliflozin oder über mehrere Wochen stabil sein muss. Das ist aus meiner Sicht die Erklärung dazu. Ich glaube, dass es zeigt, dass alle drei Gruppen, egal ob sie 24 Stunden i. v.-Diurese-frei sind oder schon drei Monate, noch von dieser Therapie profitieren. Weiter ist der Zeitraum nicht gefasst, das können wir also nicht beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Edelmann. – Herr Haehling.

Herr Prof. Dr. Dr. von Haehling (DGIM): Ich glaube, man muss betonen, dass es hier um ein besonderes und für die Herzinsuffizienz eher ungewöhnliches Kollektiv geht. Das heißt, es geht um Patienten, die ein Hochrisiko hatten. Dieses Hochrisiko hat sich in den letzten sechs Monaten eventuell erst herauskristallisiert. Die Rekompensation geht unterschiedlich schnell. Das kann zum Beispiel innerhalb von 24 Stunden stattfinden, es kann aber auch drei, vier, fünf Tage dauern, Patienten zu rekompensieren. Dabei ist es wichtig, dass die Symptome zurückgehen; das ist bei den Patienten unterschiedlich schnell. Aber mir ist es wichtig, zu sagen: Das ist ein Hochrisikokollektiv, die innerhalb der sechs Monate ein solches Ereignis hatten und die mit einer überdurchschnittlichen Wahrscheinlichkeit auch noch mal so ein Ereignis haben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Haehling. – Frau Aßmus oder Herr Ertl, Ergänzung? – Frau Aßmus.

Frau Prof. Dr. Aßmus (DGK+DGPR): Von meiner Seite ist das gut dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Ertl.

Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM): Da habe ich auch nichts beizufügen, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Wenzel-Seifert, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi, IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Wir haben in den letzten beiden Verfahren zu Empagliflozin und Dapagliflozin immer die Umsetzung der Therapie im Vergleichsarm diskutiert. Nun habe ich das so verstanden, dass das hier eine andere Population ist als bei den anderen beiden Fällen und habe mich gefragt – es geht hier um Hochrisikopatienten, es ist mehrfach betont worden: bei dem Bedarf ist eine Therapieanpassung –, ob der Anteil der Patienten, die tatsächlich eine Dreifachtherapie bekommen, also aus ACE-Hemmern oder ARB plus Betablocker plus MRA, dass es mit 60 Prozent doch relativ wenige sind. Müsste man nicht eigentlich erwarten, dass es deutlich mehr Patienten sind oder zumindest eine Eskalation auf ARNI zum Beispiel oder SGLT2-Inhibitoren infrage kommt? Das sagt übrigens auch die AkdÄ

in ihrer Kurzbewertung „Neue Arzneimittel“. Da gehen sie auf den gleichen Punkt ein und bemängeln das. Könnten Sie das vielleicht klarstellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer möchte dazu von den Klinikern etwas sagen? – Bitte schön, Herr Professor Edelmann.

Herr Prof. Dr. Edelmann (DKG): Frau Aßmus hat sich auch gemeldet, Entschuldigung. – Sie haben vollkommen recht, dass im Rahmen eines stationären Aufenthaltes relativ viel an der Medikation gemacht wird. Wir haben passagere Verschlechterung der Nierenfunktion, andere Flüssigkeitsverhältnisse etc., das heißt, alles wird modifiziert. Dazu gibt es schöne Daten, dass das prognostisch vielleicht relevant ist. Aber wir haben keine Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen. Die Randomisierung zeigt, dass der Therapieeffekt gegenüber der Vergleichsgruppe da ist; das ist für mich ein erster wichtiger Punkt. Der andere Punkt ist, dass das auch on top auf den ARNI bei Anwesenheit des ARNIs gegeben ist. Da sehen wir, dass wir zwar insgesamt relativ wenige hatten, die mit ARNI anbehandelt sind, 15, 16 Prozent, aber diese Patienten haben keinen Unterschied im Benefit von der Prüfsubstanz Vericiguat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Edelmann. – Dann Frau Professor Aßmus.

Frau Prof. Dr. Aßmus (DGK+DGPR): Vielen Dank. – Ich wollte darauf hinweisen, dass wir hier unter Studienbedingungen eine durchaus vergleichbare evidenzbasierte Basistherapie haben, obwohl die Patienten kürzlich kardial dekompensiert waren, das heißt möglicherweise eine Verschlechterung der Nierenfunktion und auch eine Verschlechterung der hämodynamischen Situation aufweisen, und trotz dieser Ereignisse mit der zurückliegenden kardialen Dekompensation haben wir über 90 Prozent Betablocker und über 85 Prozent Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Wenn wir uns Versorgungsdaten oder andere Studiendaten anschauen, dann ist eine Rate über 70 Prozent Aldosteron-Antagonisten wirklich gut zu bewerten, weil die Patienten aufgrund diverser Komorbiditäten oder Hypotonie häufig nicht die Möglichkeit haben, die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Antagonisten völlig aufdosiert zu bekommen, sodass es durchaus entsprechend der damaligen Leitlinie zum Zeitpunkt der Rekrutierung in der Studie eine gut evidenzbasierte Vergleichstherapie ist – in beiden Studienarmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Aßmus. – Herr Ertl hat sich noch gemeldet, dann Frau von der Osten.

Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM): Wir hatten die gleiche Diskussion bei den SGLT2-Inhibitoren, wobei das zum Unterschied eine stabile Herzinsuffizienz war, die untersucht wurde, sodass man dort sogar eine deutlich höhere Standardtherapie erwarten konnte. Aber man muss sagen, was wir im klinischen Alltag erleben, entspricht nicht dem, was theoretisch in der Leitlinie erreichbar ist. Deshalb müssen wir damit leben. Das ist der Durchschnitt dessen, was in Deutschland passiert. In den Studien ist es meistens noch deutlich mehr, als was in Deutschland passiert. Die Argumente, die angeführt wurden, dass es sich um akut instabile Patienten handelt, kann ich nur noch mal unterstreichen. Das ist für dieses Kollektiv besonders ausgeprägt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ertl. – Jetzt habe ich Frau von der Osten vom pharmazeutischen Unternehmer und dann noch mal Herrn Professor von Haehling. – Bitte schön, Frau von der Osten.

Frau Dr. von der Osten (Bayer Vital): Wir können das nur unterstützen, was bereits von den Vertretern der Fachgesellschaften gesagt wurde. Die zVT wurde sehr gut bei diesem Hochrisikokollektiv umgesetzt, und es ist trotz der schon sehr hohen Anteile von ARNI in der Therapie durchaus möglich, dass gerade dieses Hochrisikokollektiv eine Eskalation mit ARNI nicht mehr toleriert, weil sie bereits andere Komorbiditäten haben und auch eine fortge-

schrittene Herzinsuffizienzkrankung, sodass die Einschränkung dieser Eskalationstherapie mit ARNI möglicherweise auf dieses Kollektiv stärker zutreffen kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau von der Osten. – Jetzt Herr Professor Haehling.

Herr Prof. Dr. Dr. von Haehling (DGIM): Frau von der Osten hat gerade ARNI und Niere angesprochen. Man muss dabei im Hinterkopf behalten, dass die Studie begonnen wurde, als die ARNIs noch nicht zu den Standardtherapien zählten. Das heißt, es gab zur Baseline 11 Prozent, die mit einem ARNI versorgt wurden, aber dieser Anteil hat sich im Studienverlauf verdoppelt, sodass die Studie zu einer Zeit stattfand, als die ARNIs erst in die Therapie als Standard eingeführt wurden. Ich glaube, das sollte man nicht vergessen, wenn man sich diese Zahlen in allen Richtungen – ARNI oder SGLT2, die auch noch nicht Standard waren – anschaut, dass hier tatsächlich die Therapie mitgezogen wurde, wie sie jeweils der Standard war und da auch toleriert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor von Haehling. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte auch auf die Frage der Optimierung der Therapie zurückkommen. Da geht es hauptsächlich um den Vergleichsarm, ob die da stattgefunden hat oder nicht, ausreichend stattgefunden hat oder nicht. Ich glaube, Herr Vervölgyi hat gerade kritisiert, dass aus der Analyse des IQWiG heraus – ich erinnere mich jetzt an die Zahl 40 Prozent –, bei 40 Prozent der Patienten eine Steigerung der Dosis bzw. die Einführung eines weiteren Wirkstoffes erfolgt ist und dass das aus Sicht des IQWiG eher wenig ist. Sie haben gerade argumentiert, dass sie kränker und dekompensiert und vielleicht deshalb nicht so gut eingestellt waren. Nur, würde man da nicht gerade erwarten, dass mehr Aktivität hinsichtlich Dosissteigerung oder Einführung neuer Wirkstoffe erfolgt? Dann ist eben angesprochen worden, dass es eventuell Kontraindikationen oder Schwierigkeiten gibt. Vielleicht könnten Sie etwas genauer erläutern, welche Schwierigkeiten es gibt, eine Dosis der bereits vorhandenen Wirkstoffe zu steigern oder einen weiteren einzuführen. Dass diese Patienten dekompensiert waren und man erst mal etwas optimieren würde, liegt auf der Hand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön Frau Wenzel-Seifert. Wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte an der Bahnsteigkante nicht so drängeln. – Frau Professor Aßmus, dann Frau Kaup vom pharmazeutischen Unternehmer und danach Herr Professor Edelmann.

Frau Prof. Dr. Aßmus (DGK+DGPR): Frau Wenzel-Seifert, wenn ich das kurz ausführen darf: Ein gängiges Problem bei den Patienten mit Herzinsuffizienz sind die Nebenwirkungen der klassischen Herzinsuffizienztherapie. Einige sind im Gespräch bereits aufgetaucht, als da wären bei Niereninsuffizienz insbesondere das Risiko für eine Hyperkaliämie bei eingeschränkter Nierenfunktion, aber ganz wesentlich und für die Patienten sehr häufig auch im Vordergrund stehen niedrige Blutdruckwerte. Diese Patienten sind ohnehin vulnerabel und leiden durch die Herzinsuffizienz häufig schon unter niedrigen Blutdruckwerten. Das ist eine Nebenwirkung, die bei den Patienten zu Schwindel, reduzierter Belastbarkeit oder auch Ohnmachtsanfällen führt und die uns häufig daran hindert, die eigentlich optimale Dosis der Herzinsuffizienztherapie bei diesem Kollektiv überhaupt zu erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Aßmus. – Jetzt Frau Kaup, dann Herr Professor Edelmann.

Frau Kaup (Bayer Vital): Ich möchte an der Stelle noch ergänzen, dass alle leitliniengerechten Therapien, sowohl für die Herzinsuffizienz als auch für die zugrunde liegenden Erkrankungen, die Teil der zVT waren, den Patienten im Rahmen der Studie zur Verfügung standen, sodass keine Limitationen in Bezug auf die patientenindividuelle Möglichkeit der Entscheidung bestanden und dass die Hintergrundtherapie in der VICTORIA-Studie für den deutschen Versorgungsalltag besonders repräsentativ ist, sodass es für uns als pharmazeutischen Un-

ternehmer keinen Zweifel daran gibt, dass die optimierte Standardtherapie als zVT adäquat umgesetzt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel, Sie hatten noch eine Nachfrage, die würde ich dazwischen nehmen, bevor Herr Professor Edelmann, und, wenn ich das richtig gesehen habe, hat Herr Professor Haehling auch gewunken, eine Antwort geben, dann können wir das vielleicht schon mit hineinpacken. – Frau Wenzel, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich würde gerne noch mal zu den Nebenwirkungen zurückkommen, die Sie gerade angesprochen haben, Frau Professor Aßmus. Klar, Hyperkaliämie unter Sartan, ACE-Hemmern und auch Sacubitril-Valsartan. Hypotonie machen die auch, aber ist das nicht eigentlich auch ein Problem beim Vericiguat? Ich meine, es ist vom Wirkmechanismus ein Vasodilatator. Haben Sie klinisch die Erfahrung gemacht, dass es weniger oder weniger heftig zu Hypotonien kommt und das einfacher zu handhaben ist als zum Beispiel das Sacubitril-Valsartan, wo uns immer wieder in den Anhörungen geschildert worden ist, dass es da immense Schwierigkeiten in der Umstellung gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel. – Jetzt waren Sie direkt angesprochen, Frau Aßmus. Dann dürfen Sie als Erste antworten, dann Herr Edelmann und Herr von Haehling.

Frau Prof. Dr. Aßmus (DGK+DGPR): Danke schön. – Die Hypotonie ist insbesondere unter dem Sacubitril-Valsartan ein deutlich größeres Problem als unter dem Vericiguat. Da gibt es gute Beobachtungen aus der VICTORIA-Studie, dass es sowohl in der Placebogruppe als auch in der Verumgruppe insbesondere im Bereich der Dosisauf titrierung initial in beiden Gruppen zu einem geringen Blutdruckabfall kommt, um 2 bis 3 mm Hg im Durchschnitt. Das ist klinisch weitaus weniger als das, was wir unter den klassischen RAS-Medikamenten entdecken können, nichtsdestotrotz passen wir darauf auf. Aber das Ausmaß der hypotonen Nebenwirkungen ist unter Vericiguat geringer. Das ist der zweite Punkt, muss man sagen, ein großer Vorteil dieser neuen Substanz liegt darin, das sieht man auch in der VICTORIA-Studie, dass der Metabolismus weitgehend unabhängig von der Nierenfunktion erfolgt. Das heißt, es war in dieser Studie ein Einschluss von Patienten auch mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion, gemessen als eGFR, was hier der Cut-off ≥ 15 ml/min war, möglich. Das heißt, es ist auch für die Patienten noch eine Option, für die andere Substanzen häufig nicht mehr in Betracht gezogen werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt Herr Professor Edelmann.

Herr Prof. Dr. Edelmann (DGK): Ganz kurz, Frau Aßmus hat dankenswerterweise schon sehr viel von dem gesagt, was ich sagen wollte. Aber diese Auf titration innerhalb der Studie finde ich einen sehr wichtigen Aspekt, und ich finde innerhalb von 10,8 Monaten 40 Prozent mit Auf titration, das ist, glaube ich, weit über dem, was wir im Alltag sehen und was wir auch über die Terminfindung etc. im Alltag überhaupt möglich machen können. Da hat die Studie schon gute Arbeit geleistet. Ich glaube, die Unterschiede zwischen denen, die nicht auf titriert sind, und denen, die auf titriert sind, sind auch nicht da. Das heißt, die Substanz wirkt bei diesen beiden Gruppen gleichermaßen, das heißt unabhängig von der Auf titration während der Studie. Das ist, glaube ich, eine wichtige Information an der Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr von Haehling.

Herr Prof. Dr. Dr. von Haehling (DGIM): Es gibt sehr wenig zu ergänzen, weil das meiste gesagt wurde. Vielleicht kann man noch ergänzen, dass die Studie keine Run-in-Phase hatte und deshalb die Patienten unmittelbar dieser neuen Substanz ausgesetzt wurden und trotzdem die Verträglichkeit erstaunlich gut war, gerade wenn Sie andere Therapien für die Herzinsuffizienz in Betracht ziehen, das heißt, die Niere, genauso Hyperkaliämien bzw. das Problem Hypotonie. All diese Probleme waren selten bzw. es war eine vergleichsweise gute Verträglichkeit gewährleistet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr von Haehling. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Ertl meldet sich.

Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM): Vielleicht noch eine Anmerkung zur Vergleichstherapie, weil das ein offenbar immer wiederkehrendes Thema ist: Es gibt zwei große weltweite Register, die wir gerade dabei sind, auszuwerten. Da werden wirklich verlässliche Daten darüber herauskommen, was die Vergleichstherapien sind, ohne Einschluss einer Studie, weil das Registerdaten sind, die vielleicht klären, warum diese Vergleichstherapie oder die Standardtherapie, um die es sich dreht, bei Weitem nicht das erreicht, was wir aufgrund unserer Leitlinien hoffen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ertl. Weitere Fragen? – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich würde gerne noch zu einem anderen Punkt kommen. Es ist vom pharmazeutischen Unternehmer erwähnt worden, dass diese Patienten, diese Hochrisikogruppe, sich eigentlich stetig verschlechtert, von einer Dekompensation zur anderen wird die Situation schwieriger. Ich wollte das von den klinischen Stellungnehmern bestätigt bekommen. Wir haben hier auch das Problem, dass wir uns einerseits Lebensqualitäts- und Gesundheitszustandsdaten zur Verschlechterung, aber auch zur Verbesserung anschauen, und da fragt man sich natürlich, was eigentlich das realistischere bei Patienten mit diesem Schweregrad ist. Vielleicht könnten Sie das kommentieren, was vom pharmazeutischen Unternehmer dazu gesagt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte von den Klinikern? – Herr von Haehling.

Herr Prof. Dr. Dr. von Haehling (DGIM): Wenn Sie zum Thema Lebensqualität fragen, muss man sagen, dass es in der Herzinsuffizienz mit den vorhandenen Medikamenten extrem schwierig ist, die Lebensqualität zu verbessern. Das heißt, wir haben eine Substanz bzw. wird Lebensqualität erst in den letzten zehn Jahren systematisch erfasst. Deshalb sehen wir jetzt mit Vericiguat eine der wenigen Substanzen, mit denen sich Lebensqualität offenbar verbessern lässt. Bei einer sich chronisch verschlechternden Krankheit wie der Herzinsuffizienz ist es nicht trivial, einen dauerhaften Effekt zu erzielen, aber hier wurde gezeigt, dass es über 32 Wochen gut machbar ist. Das ist für mich schon etwas, was für die Patienten eine klinische Relevanz hat, wenn ich Patienten mit Herzinsuffizienz betreue.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr von Haehling. – Herr Dintsios von Bayer.

Herr Dr. Dintsios (Bayer Vital): Ich wollte noch auf die Lebensqualität und die Ausweisung dieses Endpunktes in beide Richtungen Bezug nehmen. Wir haben von den Fachgesellschaften gehört, dass das Krankheitsbild progredient ist, und wenn Patienten dekompenzieren, haben sie ein höheres Risiko, in der Folge noch einmal zu dekompenzieren, weshalb wir die Lebensqualität in beide Richtungen in einer gewissen Analogie ausgewertet haben, wie man sie aus der Onkologie oder von anderen progredienten Krankheitsbildern kennt. Wir waren schon etwas verwundert, dass das IQWiG in seinem Bericht nur die eine Richtung kommentiert hat. Wir würden durchaus dafür plädieren, sich beides anzuschauen, weil wir in beiden Richtungen auch einen Vorteil für den Interventionsarm zeigen konnten und nur darauf hinweisen, dass das Kollektiv, so schwierig es sein mag, auch heterogen reagiert, was die Lebensqualität angeht. Einige verbessern sich und einige verzögern sich in der Verschlechterung im Vergleich zum Kontrollarm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dintsios. – Ich vermute, darauf replizierend, Herr Vervölgyi vom IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Genau, wir wissen alle, auch Sie, Herr Dintsios, dass man sich möglichst eine Operationalisierung auswählen sollte, um das ohnehin schon große Prob-

lem des multiplen Testens etwas einzudämmen. Wir haben uns hier für die Verbesserung entschieden, einerseits, weil es um akut symptomatische Patienten geht, bei denen es darum geht, die Symptomatik zu verbessern. Das sieht man in der Studie, weil sich im Studienverlauf deutlich mehr Patienten verbessern als verschlechtern. Natürlich kann man trefflich darüber streiten, ob man sich beides anschaut. Aber dann muss man auch überlegen: Wie interpretiere ich dann die Ergebnisse, wenn ich nur in einem etwas sehe und nicht in beiden und in welche Richtung man dann quasi Aussagen trifft?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Dintsios, ja, damit habe ich jetzt gerechnet, die beiden Methodiker. – Bitte schön.

Herr Dr. Dintsios (Bayer Vital): Danke, Herr Hecken. Sie kennen uns schon aus der Vergangenheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich kenne Sie, ich kenne Sie! Schön, dass man sich hier immer wieder begegnet.

Herr Dr. Dintsios (Bayer Vital): Ja, alle Jahre wieder, nicht wahr? – Ich stimme Herrn Vervölgyi zu, aber das Interessante ist, dass wir hier in beiden Richtungen eine Verbesserung zeigen. Das heißt, es wäre schon ein gewisser Informationsverlust, wenn man dem nicht Rechnung tragen würde. Das multiple Testen – ich kann Herrn Vervölgyi durchaus recht geben; wir sind jahrelang alte Kollegen beim IQWiG gewesen –, gilt für alles, auch für die Nebenwirkungen. Nur, dass man dieses Phänomen hat, in beide Richtungen einen Vorteil zu zeigen, das ist schon etwas, das man nicht unbedingt ignorieren sollte. Aus diesem Grund habe ich dafür plädiert. Den methodischen Argumenten von Herrn Vervölgyi kann ich durchaus methodisch folgen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Ich sehe keine mehr. Wer möchte, muss jetzt ganz flott sein. Ist keiner mehr da. Okay. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten Dreiviertelstunde zu beleuchten. Machen Sie das wieder, Frau Dr. Dietze?

Frau Dr. Dietze (Bayer Vital): Ja, Herr Hecken, ich würde das gerne machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann bitte.

Frau Dr. Dietze (Bayer Vital): Vielen Dank für die Möglichkeit, zum Schluss noch mal zu sprechen. Wir haben in den letzten 40 Minuten über Vericiguat gesprochen, dem ersten sGC-Stimulator, und über die zugelassene Patientenpopulation, die sich hier auf eine Teilpopulation der Herzinsuffizienz bezieht, nämlich die Patienten, die trotz der leitliniengerechten Therapie eine Verschlechterung erfahren. Wir haben dafür, wie gesagt, die multizentrische Studie VICTORIA vorgelegt, daraus die zulassungsrelevante Population herausgenommen und sehen insgesamt bei dieser Population sowohl in der Morbidität als auch in der Lebensqualität bei der guten Verträglichkeit sehr positive Ergebnisse für dieses schwerkranke Patientenkollektiv. Von daher sehen wir mit dieser Studie ganz klar einen mindestens geringen Zusatznutzen als Schlussfolgerung für die Bewertung. – Das wäre es von unserer Seite. Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, ganz herzlichen Dank auch an die klinischen Experten, an den pharmazeutischen Unternehmer, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen. Wir warten noch auf die Daten zur Gesamthospitalisierung, über die wir gesprochen haben, bitte möglichst im Verlauf dieser Woche, wenn Sie da etwas haben, hier einreichen. Dann wird das, was hier besprochen wurde, in unsere Betrachtungen einfließen. Haben Sie herzlichen Dank. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag, jedenfalls den Stellungnehmern, die in diesem Verfahren bei uns waren.

Wir machen in 14 Minuten mit der progressiven familiären interhepatischen Cholestase weiter, und bis dahin unterbreche ich die Sitzung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:14 Uhr