

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Empagliflozin (D-799)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 8. August 2022

von 14:17 Uhr bis 15:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Brunschier

Frau Dr. Elsässer

Herr Dr. Henschel

Herr Dr. Raming

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

Frau Dr. Knerr-Rupp

Herr Dr. Lüdtko

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Laing

Herr Schulze

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

Frau Prof. Dr. Brückmann

Frau Zeller

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

Herr Dr. Kuklan

Herr Dr. Petersen

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Lieb

Herr Dr. Simang

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

Herr Prof. Dr. Dr. Döhner

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

Herr Prof. Dr. Ertl

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

Herr Dr. Besthorn

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

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

Herr Dr. Klinge

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

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

Herr Bussiliat



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich begrüße Sie ganz herzlich zur Anhörung Empagliflozin: neues Anwendungsgebiet, jetzt Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juni dieses Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG – hier in Kooperation mit Lilly Deutschland GmbH, weil das ja ein Joint Venture ist – Stellung genommen hat, zum anderen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Außerdem gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin und der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz- und Kreislaufkrankungen, außerdem von anderen pharmazeutischen Unternehmern, hier namentlich AstraZeneca, Bayer Vital GmbH, Bristol-Myers Squibb, Novo Nordisk und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich stelle zunächst die Anwesenheit fest, weil wir wieder Wortprotokoll führen: Für Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG sind Frau Brunschier, Frau Dr. Elsässer, Herr Dr. Raming und Herr Dr. Henschel zugeschaltet, auf dem Lilly-Ticket Frau Professor Brückmann und Frau Zeller, außerdem Herr Professor Dr. Dr. Döhner von der DGK, Herr Professor Ertl von der DGIM, Herr Dr. Bestehorn von der DGPR, Herr Professor Müller-Wieland von der DDG, Herr Professor Mühlbauer und Herr Dr. Klinge von der AkdÄ sowie Herr Dr. Lütke von Novo Nordisk.

(Herr Dr. Lütke (Novo Nordisk): Frau Dr. Knerr-Rupp ist anwesend,  
hat aber im Moment Tonprobleme! Sie wählt sich neu ein!)

– Okay, wunderbar; danke. – Zugeschaltet sind ferner Frau Dr. Laing und Herr Schulze von Astra, Herr Petersen und Herr Kuklan von Bayer, Frau Lieb und Herr Simang von Bristol sowie Herr Bussiliat vom vfa. Das müssten alle gewesen sein. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Niemand.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zum Dossier, zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff einzuführen, und dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Herr Henschel, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, für die freundliche Begrüßung und für die Möglichkeit einer kurzen Einleitung.

Sehr geehrte Damen und Herren! Zu Beginn möchte ich Ihnen gern meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier sind. Dabei ist Frau Esther Brunschier; sie ist innerhalb des Bereichs Marktzugang die verantwortliche Projektleiterin für das Dossier. Für die Biostatistik sind Frau Dr. Amelie Elsässer und Frau Cordula Zeller anwesend. Frau Elsässer hat den statistischen Beitrag zum Dossier verantwortet, und Frau Zeller betreut vonseiten der globalen Statistik das Entwicklungsprogramm der Herzinsuffizienz. Unsere medizinische Fachabteilung vertreten heute Frau Professor Dr. Martina Brückmann und Herr Dr. Burkhard Raming. Frau Brückmann leitet bei Boehringer das globale Studienprogramm zu Empagliflozin in der Herzinsuffizienz, und Herr Raming hat das Dossierprojekt aus medizinischer Perspektive verantwortet. Mein Name ist Andreas Henschel; ich leite bei Boehringer Ingelheim das Team Health Technology Assessment.

In der heutigen Anhörung möchten wir mit Ihnen über ein neues Anwendungsgebiet von Empagliflozin sprechen. Nach einer Indikationserweiterung im letzten Jahr für Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion wurde die Zulassung von Empagliflozin im März dieses Jahres auf alle Patientinnen und Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz ausgeweitet. Die von diesem neuen Anwendungsgebiet

zusätzlich umfassten Patientinnen und Patienten sind Erwachsene mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion von über 40 Prozent. Bislang gab es keine spezifisch zugelassenen Arzneimittel in dieser Indikation.

Lassen Sie uns nun einen kurzen Blick auf die Erkrankung und die Evidenz der hier relevanten EMPEROR-Preserved-Studie werfen, auf der die Zulassung basiert. Dazu möchte ich gern das Wort an Frau Brunschier abgeben, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gerne. – Bitte.

**Frau Brunschier (Boehringer):** Sehr geehrte Damen und Herren! Als Erstes möchte ich kurz auf die Erkrankung eingehen. Die chronische Herzinsuffizienz ist eine schwerwiegende, chronisch fortschreitende Erkrankung. Dabei verliert das Herz immer mehr die Fähigkeit, seine Pumpfunktion zu erfüllen und den Organismus ausreichend mit Blut zu versorgen. Das führt zu den typischen Beschwerden wie Wassereinlagerungen in den Beinen, Atemnot, Erschöpfung und Müdigkeit, die den Alltag von Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz so beschwerlich machen. Die Symptome treten mit dem Fortschreiten der Erkrankung bei immer geringfügigeren Aktivitäten auf und machen alltägliche Dinge, zum Beispiel Hausarbeit, Treppensteigen oder Einkaufengehen zunehmend unmöglich, ganz zu schweigen von Freizeitaktivitäten. Dadurch leidet dann auch die Lebensqualität immer mehr.

Neben diesen alltäglichen Einschränkungen kommt es bei vielen Patientinnen und Patienten im Verlauf zu plötzlichen Krankheitsverschlechterungen, die eine Krankenhausbehandlung erforderlich machen, oft sogar auf der Intensivstation. Die chronische Herzinsuffizienz ist die in Deutschland häufigste Ursache für eine Krankenhauseinweisung. Entsprechend ergibt sich der therapeutische Bedarf insbesondere bei der Vermeidung von Hospitalisierungen, der Milderung der Symptome und dem möglichst langen Erhalt der Lebensqualität.

Was können wir durch die Behandlung mit Empagliflozin nun für diese Patientinnen und Patienten erreichen? Mit der EMPEROR-Preserved-Studie, einer sehr großen Studie mit fast 6.000 Patientinnen und Patienten, liegt nach zwei Jahrzehnten nicht zur Zulassung führender Phase-III-Studien erstmals eine erfolgreiche Studie im Anwendungsgebiet der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion vor. In der EMPEROR-Preserved-Studie sehen wir Vorteile für die Morbidität, für die Lebensqualität und hinsichtlich schwerwiegender Nebenwirkungen. Mit Empagliflozin müssen fast 30 Prozent weniger Patientinnen bzw. Patienten wegen einer Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt werden. Das bedeutet, dass Empagliflozin das Risiko für schwerwiegende Symptome verringert. Dies bildet sich konsistent auch in Vorteilen für die Lebensqualität ab. Hier zeigen sich sowohl signifikante, klinisch relevante positive Effekte für die Verbesserung der Lebensqualität als auch als geringeres Risiko für eine Verschlechterung, beides Perspektiven, die für die betroffenen Patientinnen und Patienten gleichermaßen von hoher Bedeutung sind.

Schauen wir noch auf die Sicherheitsdaten. Auch hier sehen wir weitere Vorteile, da Empagliflozin die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse signifikant reduziert und Vorteile hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse zeigt. Diese Einschätzung ergibt sich auch aus der Bewertung des IQWiG.

In der Gesamtschau belegen die Ergebnisse der EMPEROR-Preserved-Studie einen bisher nicht erreichten deutlichen therapierelevanten Nutzen für die Patientinnen und Patienten. Empagliflozin verzögert das Fortschreiten der Erkrankung, indem es schwerwiegende Symptome und Ereignisse verhindert und spürbare Vorteile für die Lebensqualität erreicht werden. – Wenn Sie gestatten, Herr Vorsitzender, gebe ich noch einmal zurück an meinen Kollegen Herrn Henschel.

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

**Herr Dr. Henschel (Boehringer):** Ich möchte gern nur noch auf zwei Punkte aus der IQWiG-Nutzenbewertung eingehen, zum einen auf die vom IQWiG vorgenommene Aufteilung der Patientinnen und Patienten in vier Subpopulationen, zum anderen auf die Umsetzung der zVT

in einer dieser Subpopulationen, nämlich bei den Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes und ohne chronische Nierenerkrankung.

Zuerst zur Aufteilung der EMPEROR-Preserved-Studie in Subpopulationen. In der Nutzenbewertung des IQWiG wurde zunächst die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den zugrunde liegenden Erkrankungen Hypertonie, Herz-Rhythmus-Störung, koronare Herzkrankheit und Hypercholesterinämie betrachtet und als angemessen bewertet. Im nächsten Schritt wurden dann auf Basis der Patientencharakteristika Typ-2-Diabetes und chronische Nierenerkrankung vier Subpopulationen abgeleitet.

Wir finden diese nachträgliche Aufteilung nicht adäquat. Warum? Weder lagen mehrere bewertungsrelevante Studien vor, aus denen sich diese Einteilung ableiten lässt, noch hat der G BA die zVT in mehrere Patientengruppen unterteilt. Auch zeigten sich in der EMPEROR-Preserved-Studie keine relevanten Effektmodifikationen für die genannten Merkmale Typ-2-Diabetes oder chronische Nierenerkrankung. Deshalb sind wir der Meinung, dass die Studie EMPEROR-Preserved gesamthaft zur Bewertung der Herzinsuffizienz herangezogen werden sollte.

Werfen wir gleichwohl einen kurzen Blick auf die Umsetzung der Vergleichstherapie bei den Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes und ohne chronische Nierenerkrankung. Der HbA1c-Wert der Diabetiker lag zu Studienbeginn im Median bei 6,8 Prozent. Anders als in Diabetes-Outcome-Studien war der Blutzucker in unserer Studie zur Herzinsuffizienz somit sehr gut kontrolliert. Entsprechend der Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes liegt für Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert  $\leq 7$  Prozent keine Evidenz für eine sofortige Kombinationsbehandlung mit SGLT2-Hemmern oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten vor, es sei denn, es liegt gleichzeitig eine Herzinsuffizienz vor. Wenn eine Herzinsuffizienz vorliegt, führt die NVL die Dapa-HF-Studie als begründende Evidenz an. Diese hat als Erstes Daten für die Wirksamkeit einer solchen Kombinationsbehandlung bei einem HbA1c-Wert  $\leq 7$  Prozent geliefert, und zwar für Patientinnen und Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Mit der EMPEROR-Preserved-Studie haben wir nun Daten auch für die Population mit erhaltener Ejektionsfraktion generiert. Ziel unserer Studie war aber natürlich, die Behandlung aller Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion zu verbessern, und zwar bei gleichzeitig optimierter Hintergrundtherapie aller Grunderkrankungen. Die Umsetzung dieser Vorgaben sehen wir durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte bestätigt. Bereits zu Studienbeginn erhielten dementsprechend 99,6 Prozent der Patientinnen und Patienten eine optimale leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz und der Begleiterkrankung inklusive Typ-2-Diabetes. Aus unserer Sicht wurde die zVT somit in der Studie vollumfänglich umgesetzt.

Lassen Sie mich abschließend kurz festhalten: Die chronische Herzinsuffizienz ist eine lebensbedrohliche progrediente Erkrankung, die für alle Patientinnen und Patienten auch mit einer Ejektionsfraktion von über 40 Prozent nun erstmals mit einer spezifisch zugelassenen Therapie mit Empagliflozin erfolgreich behandelbar ist. Wir sehen in unserer Studie insbesondere deutliche Vorteile in der Vermeidung von Krankenhauseinweisungen und signifikant positive Effekte für die Lebensqualität. Gesamthaft betrachtet, sieht Boehringer Ingelheim deshalb einen beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin für alle Patientinnen und Patienten in diesem Anwendungsgebiet. – Nun freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Henschel, Frau Brunschier, für diese Einführung. – Ich habe die erste Wortmeldung von Herrn Professor Mühlbauer. – Bitte schön, Herr Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Danke, Herr Vorsitzender, für die Worterteilung. – Die AkdÄ sieht durchaus auch Vorteile für die genannten Patienten. Hinsichtlich des Ausmaßes ist sie allerdings etwas weniger begeistert, als das der freundliche Herr Dr. Henschel eben dargestellt hat. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nachher noch Herr Dr. Klinge Stellung beziehen.

Ich möchte zunächst auf die Effektstärke und anschließend auch noch auf eine gewisse Einschränkung durch den Einschluss von Patienten hinweisen. Wie Sie eben dargestellt gehört haben, wurde als die erhaltene Ejektionsfraktion eine Prozentzahl von über 40 genannt. Das widerspricht der NVL und auch internationalen Leitlinien, die eigentlich hier eine Zahl von > 50 einsetzen. Das heißt also, es ist eine Patientenpopulation dabei mit einer Ejektionsfraktion zwischen 40 und 50 dabei. Sie wird international als „mildly reduced“ oder geringgradig reduziert bezeichnet, also reduzierte Ejektionsfraktion.

Das wäre hier zunächst ein eher formaler Gedanke, der vielleicht nicht so viel klinische Relevanz hätte. Aber wir müssen uns insgesamt das Ausmaß der Effekte aus Patientensicht angucken. Wir haben gesehen: Es sind 3,2 Prozent absolut geringere Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz. Aber demgegenüber sehen wir keinen Effekt auf die Gesamthospitalisierung, wir sehen keinen Effekt auf die Mortalität oder die kardiovaskuläre Mortalität, wir sehen ebenfalls keine Effekte auf Myokardinfarkte oder Schlaganfälle. Sieht man sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität an, so sehen wir ebenfalls keine Unterschiede. Das heißt also, der Effekt ist insgesamt gering.

Jetzt komme ich wieder auf meine Spitzfindigkeit mit dem Formalen zurück; denn insgesamt scheint die Effektivität tatsächlich mit der zunehmenden Ejektionsfraktion, also der gesünderen Ejektionsfraktion, abzunehmen. Das bedeutet, durch die Hinzunahme eines Kollektivs von Patienten, die ernsthafter erkrankt sind, verstärkt man den Effekt noch. Wenn man also wirklich die nach Leitlinien reduzierten respektive erhaltenen Ejektionsfraktionen hinsichtlich der Trennlinie ansieht – das ist die 50 –, bekommt man dadurch hier einen etwas begünstigten Blick auf einen Effekt. Das heißt also, in der Realität wird dieser Effekt noch negativer aussehen.

Das soll es für den Moment erst einmal sein. Auf die zweckmäßige Vergleichstherapie und die Umsetzung derselben kommt Herr Dr. Klinge später noch einmal zurück. Insgesamt sah die AkdÄ durchaus einen Zusatznutzen, aber wir haben ihn als einen Anhaltspunkt eingeschätzt und auch hinsichtlich des Ausmaßes als gering bewertet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Henschel dazu.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer):** Auf die Frage zur Ejektionsfraktion und zu den Gesamthospitalisierungen würde gerne Frau Brückmann etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Brückmann.

**Frau Prof. Dr. Brückmann (Lilly):** Zunächst einmal möchte ich kurz auf die Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion eingehen. Zum Zeitpunkt des Starts der EMPEROR-Preserved-Studie wurde eine dichotome Einteilung in kleiner / größer 40 Prozent historisch bedingt in Herzinsuffizienz-Studien oft vorgenommen; deswegen haben wir das auch gemacht, auch als Komplement zu unserer EMPEROR-Reduced-Studie. Wenn Sie sich diese Gruppe mit der Ejektionsfraktion zwischen 40 und 50 Prozent isoliert anschauen, dann sehen Sie, dass diese Gruppe gleichermaßen einen Benefit gegenüber der Gruppe mit einer Ejektionsfraktion über 50 Prozent erhält. Also, die Patienten über 50 Prozent haben auch einen Benefit hinsichtlich der Hauptendpunkte.

Ebenso ist zu sagen, dass dies ja die allererste Studie war, in der überhaupt einmal ein Benefit in einer Population mit erhaltener Ejektionsfraktion gezeigt wurde. Die relative Risikoreduktion betrug für die Zeit bis zur ersten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung annähernd 30 Prozent und ist daher aus unserer Sicht durchaus klinisch deutlich relevant.

Hinzu kommt eine Verbesserung der Lebensqualität, gemessen am KCCQ, also Vermeidung von Verschlechterung oder Verbesserung, eine Abnahme der schweren unerwünschten oder insgesamt der unerwünschten Nebenwirkungen und auch eine Stabilisierung der Nierenfunktion. Sie haben richtig erwähnt, dass die Mortalität nicht signifikant reduziert war; aber es gab doch einen Trend in die richtige Richtung.

Insgesamt erachten wir also die Population als angemessen und auch die Effektgröße in den verschiedenen Subpopulationen *mid-range* und mit Ejektionsfraktion über 50 Prozent als klinisch relevant. Zu den Gesamthospitalisierungen möchte ich noch kurz anmerken, dass die Zeit bis zur ersten Gesamthospitalisierung ebenfalls signifikant reduziert war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Fragen? Anmerkungen? – Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte nur ganz kurz auf zwei Punkte eingehen, die Herr Henschel eben ansprach, als es um die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die Aufteilung der Population ging.

Vielleicht zunächst einmal zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie sagten eben, wir hätten anerkannt, dass die Therapien für die Begleiterkrankung hinreichend seien. Ich glaube, dass es so nicht ganz stimmt. Wir hatten in der Dossierbewertung geschrieben, dass es anhand der Mittelwerte zum Beispiel für Bluthochdruck oder Blutzucker im Mittel schon im normalen Bereich oder im richtigen Bereich war. Aber wir betrachten hier nicht Mittelwerte, sondern einzelne Patienten, und deswegen ist es wichtig, festzustellen, ob denn alle Patienten individuell optimal eingestellt sind. Das kann man anhand der Daten, die uns vorliegen, so einfach nicht nachprüfen.

Der zweite Punkt bezieht sich auf die Aufteilung der Patientenpopulation. Es ist richtig: Das ergibt sich nicht aus den Vorgaben, aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Wohl aber gibt es für die verschiedenen Gruppen, die wir aufgeteilt haben, natürlich unterschiedliche Empfehlungen, was die Begleitung der Grunderkrankung angeht.

Nehmen wir die Patienten mit Typ-2-Diabetes und relevanter kardiovaskulärer Erkrankung, so gibt es für sie eine klare Empfehlung, SGLT2-Inhibitoren einzusetzen. Das ist in der Studie nun einmal im Vergleichsarm nicht passiert. Hier gibt es im Unterschied zur Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion eben keine spezifischen Therapien. Hier ist man darauf angewiesen, die Begleiterkrankung möglichst optimal zu behandeln. Gerade für Patienten mit Typ-2-Diabetes sind es eben in diesem Fall SGLT2-Inhibitoren, die einfach in der Studie im Vergleichsarm nicht eingesetzt werden konnten.

Deswegen muss man sich fragen: Diese Studie, die für die Zulassung gemacht worden ist, placebokontrolliert, kann konsistent auch über alle Gruppen hinweg Wirksamkeit zeigen; deshalb zeigt sie auch keine großartige Effektmodifikation. Wenn man aber jetzt die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer Nutzenbewertung betrachtet, also die Zugabe von Empagliflozin in einer Welt, in der es Empagliflozin für die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion noch nicht gibt, wohl aber für die Grunderkrankung, dann muss man natürlich auch berücksichtigen, dass diese in der Grunderkrankung auch eingesetzt werden kann. Somit können ganz andere Effekte auftreten, die natürlich auch weg wären, wenn die Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes einfach leitliniengerecht mit SGLT2-Inhibitoren behandelt worden wären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Herrn Professor Ertl dazu. – Bitte schön, Herr Professor Ertl.

**Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM):** Vielleicht einmal von der Praxis aus gesprochen: Die gerade stattfindende Erörterung ist höchst theoretisch. Wir sind ja Ärzte, die das Medikament am Ende verschreiben. Insofern gibt es für uns ein paar Punkte, die dabei ganz wichtig sind. Einer davon ist: Gerade bei diesen Patienten, die zum Teil auch sehr alt sind, betrachtet man eigentlich zunehmend die Lebensqualität und das Heraushalten aus dem Krankenhaus als ganz entscheidend. Wenn die Mortalität gesichert nicht gesteigert wird – das könnte am Ende auch noch passieren; das hatten wir auch schon in der Geschichte der Medikamente im Herz-Kreislauf-Bereich –, dann sind wir schon sehr dankbar, dass wir so etwas haben, und sehen darin natürlich auch einen erheblichen Zusatznutzen, weil es bisher gar kein Medikament gab, das über

diese sehr heterogene Gruppe der Patienten mit einer HFpEF oder mit einer HFmrEF gewirkt hätte. Wenn es Wirkstoffe gäbe, die das leisten können, dann wäre das toll.

Wenn man am Ende sagt: „Ja, der hätte ja sowieso wegen seiner Komorbidität einen SGLT2-Inhibitor bekommen“, dann ist das meines Erachtens mehr als spitzfindig; denn er soll ihn ja kriegen, und der Diabetiker wird am Ende wahrscheinlich sogar einen noch größeren Nutzen davon haben als der Nichtdiabetiker, weil er den ja sowieso schon braucht.

Insofern vielleicht noch ein Punkt: Die relative Reduktion von 30 Prozent an einem Endpunkt sehen wir als ganz erheblich an. Wir haben das in vielen Studien bisher nicht erreicht. Insofern ist auch das meiner Meinung nach ein gewichtiges Argument für diese Substanz in dieser neuen Indikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Henschel, der sich als Erster gemeldet hatte.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer):** Herr Raming will noch auf zwei Punkte eingehen, zum einen auf das Thema Umsetzung der zVT auf patientenindividueller Ebene, zum anderen auf die Empfehlung der SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit HbA1c unter 7 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Herr Dr. Raming, bitte.

**Herr Dr. Raming (Boehringer):** Die optimierte Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen wurde in der EMPEROR-Preserved-Studie durch entsprechende Protokollvorgaben gesichert. Die zugehörige übergeordnete Abfrage bei Prüffärztinnen und Prüffärzten belegt, dass 99,6 Prozent der Patienten bereits zu Studienbeginn die patientenindividuell beste, verträgliche und leitliniengerechte Therapie unter anderem der Hypertonie, des Diabetes und der Herz-Rhythmus-Störungen erhielten.

Lassen Sie mich noch kurz auf die Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes eingehen. Dort heißt es mit Bezug auf die Kombination von Metformin plus SGLT2-Hemmer oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten: Bei einem HbA1c von  $\leq 7$  Prozent liegen keine Daten für die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Herzinsuffizienz vor. – Allerdings bezieht sich die Evidenz, die für Patienten mit Herzinsuffizienz vorliegt, auf diejenige Evidenz, die mit der DAPA-HF-Studie, also für Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, generiert wurde. Insofern konnte diese Evidenzlücke jetzt durch die EMPEROR-Preserved-Studie geschlossen werden.

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

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich möchte noch einmal Folgendes in die Runde werfen: Wir haben eine absolute Risikoreduktion von 3,2 Prozent; 8,6 gegenüber 11,8 Prozent. Das finde ich tatsächlich im Vergleich zur Darstellung von 30 Prozent nicht so sehr beeindruckend. Wenn ich mir die Gesamthospitalisierungszahlen inklusive wiederholter Ereignisse ansehe, dann halte ich eine Zahl von 2.566 gegen 2.769 mit einem Konfidenzintervall der Prozentunterschiede von 0,58 bis 1,01 für nicht signifikant. Ich weiß nicht, ob ich das richtig einschätze, aber ob der Patient wegen Krankheit A oder wegen Krankheit B ins Krankenhaus muss, wird ihm meines Erachtens nicht so sehr wichtig sein.

Ich betone noch einmal: Wenn man die Lebensqualität, die hier schon öfter erwähnt wurde, auf den entsprechenden Bezugspunkt Verbesserung  $\geq 15$  Punkte bezieht, dann hat man keinen signifikanten Unterschied gesehen. Noch einmal: Niemand bestreitet, dass hier ein Effekt der Substanz gegeben ist. Ich meine, es geht hier tatsächlich um das Ausmaß.

Diese geringe Zahl, die ich beschrieben habe – ich habe sie jetzt wiederholt und noch einmal präzisiert –, wird dadurch noch einmal etwas verstärkt, dass wir in dieser Studie eine Population hinzugenommen sehen, nämlich die Patienten mit Ejektionsfraktion zwischen 40 und 50, das heißt, die etwas kränkeren Patienten im Vergleich zur Definition in der NVL, nämlich Ejektionsfraktion  $> 50$ , und dies vor dem Hintergrund, dass der Effekt umso geringer ist, je



günstiger die Situation des Patienten mit seiner Ejektionsfraktion ist. Also ist es keine rein theoretische oder artifizielle Unterhaltung.

Es geht hier um das Ausmaß, und das sehen wir tatsächlich als gering. Ich denke, wir sollten durchaus auch noch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie respektive zur tatsächlichen Vergleichstherapie in den Studien kommen. Da sehen wir nämlich tatsächlich Unterschiede. Ich habe ja gesagt, das möchte Herr Dr. Klinge gerne noch einmal erwähnen, der nun tatsächlich diese Patienten täglich in seiner Praxis sieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlbauer. – Dennoch werde ich jetzt aber mal der Reihe nach vorgehen. Ich habe jetzt Herrn Müller-Wieland und dann Herrn Henschel; anschließend wäre Herr Klinge dran. – Bitte schön, Herr Professor Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Im Übrigen, wir sehen die Patienten, obwohl sie eben nicht täglich ins Krankenhaus gehen. Die stationäre Aufnahme dieser Patienten ist eben mit einer erhöhten weiteren Morbidität und Mortalität und ihren Folgen assoziiert.

Über die 3 Prozent, Herr Mühlbauer, kann man gerne diskutieren. In allen anderen großen Studien zur absoluten Risikoreduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren ist ein Ausmaß von 3 Prozent absolut. Und Sie vergessen manchmal, die Zeit zu sagen: Innerhalb von 26,2 Monaten, also gerade mal zwei Jahren, eine hohe Effizienz, die Number needed to treat 1 zu 30 in nur 26 Monaten sehen wir zumindest in allen anderen Studien gemeinsam als hochrelevant an. Da ist die Vorgabe, immer wiederkehrend von der AkdÄ, obwohl wir uns sehr freuen, dass Sie den Zusatznutzen sehen. Darauf, dass es numerisch abnimmt, hatte ja bereits ein Vorredner hingewiesen. Es gibt weder bezogen auf die linksventrikuläre Funktion einen Hinweis für eine Interaktion, noch auf die Subgruppenanalysen, wenn man die Gruppen mit einer ganz besonders guten linksventrikulären Funktion nimmt, sieht man, dass sie auch schon wieder profitiert haben. Also, es geht sozusagen um eine Zirkulation und einen Trend, den Sie beschreiben. Dies können wir zumindest mit den Gesamtdaten nicht erkennen.

Die Lebensqualität, so sagen Sie immer, sei nicht zu sehen. Das ist richtig, wenn man das Kriterium  $\geq 15$  nimmt, das das IQWiG angesetzt hat. Wenn man die Kriterien nimmt, für die der KCCQ-12 zumindest eingesetzt und evaluiert worden ist, nämlich bei Patienten mit Herzinsuffizienz, wird ein Unterschied von mindestens 5 als signifikant angesehen, und genau das ist in der Studie auch signifikant der Fall. Insofern: Ja, hoher Benefit, immerhin absolute Risikoreduktion von 3 Prozent innerhalb von nur zwei Jahren. Das halten wir für enorm versorgungsrelevant und auch für sehr relevant aus Sicht der Patienten.

Zum Punkt mit der Indikation, den ich sehr gut verstehen kann, den wir intern auch diskutiert haben, Herr Vervölgyi, und auf den Herr Ertl schon eingegangen ist: Wir geben Ihnen ja in allem recht; nur muss es am Ende dann natürlich auch so signalisiert werden. Also, der Punkt ist: Natürlich war das jetzt eine Zulassungsstudie für die Indikation HFpEF; wir haben auch HFmrEF. Für beide gibt es keine zugelassene Medikation. Wenn es für beide Indikationen keine zugelassene Medikation gibt, gilt es erst einmal – das ist vielleicht neu für das Verfahren, aber das ist formal schwierig – eine Vergleichstherapie festzulegen, wenn es bisher keine Therapie gab, geschweige denn, dass es eine Therapie ersetzen könnte.

Zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien – in Anführungsstrichen –, nämlich nicht evidenzbasierten Annahmen, was wir klinisch immer machen: Wir versuchen die Risikofaktoren einzustellen, wir versuchen das und das und das, und wenn Sie sagen, das ist angemessen, dann sehen wir das auch so. Der Punkt jetzt war, deswegen aber vier Teilpopulationen zu machen, was ich nachvollziehen kann. Aber statistisch kann man daraus dann keine Schlussfolgerung ziehen, denn es bleibt dabei, dass es zurzeit weder für HFpEF geschweige denn für HFmrEF eine Indikation für irgendeine Medikation gibt.

Wenn man jetzt sagt, deswegen müsse aber SGLT2 bei den Patienten mit Diabetes mellitus drin sein, was uns ja freute, dann könnte man bei der Teilpopulation natürlich akzeptieren,

dass es keinen Zusatznutzen gibt. Nur müssten wir dann große Sorgfalt darauf verwenden, dass im Arzteinformationssystem am Ende auch herauskommt, dass bei der HFpEF dann auch erscheint, dass zum Beispiel jetzt Empagliflozin diesen Effekt gezeigt hat, nicht aber eine kleine Markierung mit „kein Zusatznutzen“, wobei es schwierig ist, das beim Vergleich mit sich selbst zu bekommen.

Also, man müsste schon sehr deutlich kommunizieren, dass Empagliflozin, so wie dargelegt in der NVL, neben anderen SGLT2-Hemmern zur Therapie des Typ-2-Diabetes dazugehört, aber eben auch speziell – und das unterscheidet es zurzeit zumindest – für die Medikation von HFpEF. Aber ich würde auch ein großes Plädoyer dafür halten, dass wir eine einfachere Kommunikation für die Versorgung haben. Außerdem geht es um eine neue Indikation. Das ist der entscheidende Punkt, und ich glaube, das sollten wir auch goutieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt hat sich Herr Henschel dazu noch einmal gemeldet.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer):** Zum Thema Lebensqualität wird Frau Brückmann sich gerne noch einmal äußern. – Ich habe noch eine kurze Ergänzung zu der Gesamthospitalisierung. Also, im Dossier heißt es „Zeit bis zur Hospitalisierung jeglicher Ursache“, und das Ergebnis ist mit einem Hazard Ratio von 0,92 signifikant. – Und damit gerne an Frau Brückmann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Professor Brückmann.

**Frau Prof. Dr. Brückmann (Lilly):** Zur Lebensqualität möchte ich hervorheben, dass eine Vermeidung einer Verschlechterung bei einer solch progredienten Erkrankung wie bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener und auch mit reduzierter Ejektionsfraktion sehr, sehr wichtig ist. Somit sind auch die Stabilisierung und die Vermeidung der Verschlechterung ein wesentliches Therapieziel. Der sekundäre Endpunkt in dieser Studie war eine Veränderung des absoluten KCCQ-Scores von der Grundlinie aus, und der Wert hierfür war signifikant.

Für Responderanalysen – 5 Punkte, 10 Punkte oder auch 15 Punkte – war in den allermeisten Analysen eine signifikante Verbesserung für die Patienten zu beobachten und vor allem eine signifikante Vermeidung der Abnahme des KCCQ, also eine Stabilisierung der Lage des Patienten bezüglich seiner Lebensqualität erreicht. Wir erachten das als ein äußerst wichtiges Therapieziel, dessen Erreichung Empagliflozin hier zu demonstrieren in der Lage war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Dr. Klinge zur zVT. – Bitte schön, Herr Klinge.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Ich würde gerne kurz einen Hinweis zur Nationalen Versorgungsleitlinie hinsichtlich der Frage des HbA1c-Ziels von 7 Prozent geben. Dies gilt laut NVL für therapie-naive Patienten, also diejenigen, die bisher gar keine Therapie haben. Da geht es dann darum, dass es bei Patienten bei einem HbA1c von 7 – das ist auch korrekt schon genannt worden, weil das bisher in Studien anders gar nicht untersucht wurde – eine Kombination von Metformin und SGLT2-Inhibitoren oder eben auch mit dem GLP-1-Rezeptor-Agonisten gibt. Ich kann verstehen, dass man bei einer solchen Studie, mit der man den Effekt eines SGLT2-Inhibitors prüfen will, ihn in der Kontrollgruppe nicht einsetzen kann. Aber es hätte zum Beispiel die Option gegeben, den GLP-1-Rezeptor-Agonisten an dieser Stelle einsetzen. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt. Der Diabetes ist bei den Patienten extrem gut kontrolliert. Das sieht aus unserer Sicht für den Blutdruck ganz anders aus. Bei Studienbeginn haben ein Drittel der Patienten einen Blutdruck über 140/90. Wir haben wenig Daten über den Blutdruck im Verlauf. Bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion ist es ein ganz zentraler Faktor, den Blutdruck optimal einzustellen; das ist also nicht optimal. Das heißt, auch an der Stelle wäre noch eine Option gewesen, würde sich sozusagen die Frage stellen, wie stark der Effekt des Medikaments in der Verumgruppe ist oder ob es auch für die andere Gruppe, also für den Kontrollarm, die Option gegeben hätte, den Blutdruck besser zu kontrollieren.

Der letzte Punkt betrifft die Frage des Einsatzes von Spironolacton, eines Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten. Auch darüber gibt es wenig Informationen: Was ist in welcher Gruppe in welchem Ausmaß gegeben worden? Es gibt gar keinen Streit darüber, ob die SGLT2-Inhibitoren auch in dieser Patientengruppe einen Effekt haben. Aber wie groß das Ausmaß des Effektes ist, ist damit aus unserer Sicht nicht ganz klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Döhner.

**Herr Prof. Dr. Dr. Döhner (DGK):** Ich würde gern kurz zu dem letzten Punkt mit dem Ausmaß des Effektes bei dieser HFpEF-Population etwas sagen, vielleicht auch im Zusammenhang mit dem Gedanken, der vorher zur Unterscheidung zwischen HFrEF mit einer EF < 40 und der HFpEF mit einer EF > 50, und dieser Zwischengruppe, geäußert wurde.

Die EMPEROR-Preserved-Studie kommt ja nicht für sich alleine, sondern sie kommt quasi zusammen mit der EMPEROR-Reduced-Studie, die quasi ein ganz gleichartiges Design bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion hatte. Es ermöglicht die Analyse – und das ist eben auch gemacht worden – der Outcome-Effekte über das gesamte Spektrum. Dazu gibt es auch publizierte Daten, dass dann, wenn man es von dem gesamten Spektrum der Ejektionsfraktion von < 25 bis zu 65 in einzelne Gruppen unterteilt, dann bleibt der positive Effekt in den einzelnen Subgruppen mit einer Hazard Ratio bei < 25 Prozent von 0,77, bei 25 bis 35 Prozent von 0,72, bei 45 bis 55 Prozent von 0,74 und dann bei 55 bis 65 Prozent von 0,78. Das heißt, diese ganze Diskussion, ob die Gruppe von 40 bis 50 hier rechtmäßig zu HFpEF mit hinzugezählt wurde oder nicht, reflektiert aus meiner Sicht nicht die Daten, die im Prinzip über das ganze Spektrum, auch wenn man einzelne EF-Subgruppen nimmt, relativ stabil sind.

Einen zweiten Punkt, der vorher auch genannt wurde, möchte ich noch kurz ansprechen, nämlich die zweckmäßige Vergleichstherapie. In diesem Zusammenhang weise ich aus klinischer Sicht oder aus Studiensicht noch einmal darauf hin, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit HFpEF, die genannt und verschiedentlich diskutiert wurde, in den Leitlinien immer mit einem Evidenzlevel von 1c empfohlen ist. 1c steht für „Expert Opinion“. Das heißt, wir haben hier bei Weitem nicht die Evidenzlage, die wir jetzt mit der EMPEROR-Preserved-Studie für SGLT2 haben. Dies miteinander zu vergleichen, ist aus meiner Sicht nicht ganz adäquat, weil das letzten Endes etwas ist, was sich Experten aufgrund ihrer Expertise überlegt haben, ohne dass sie dafür Daten haben, während wir mit der EMPEROR-Preserved-Studie das erste Mal überhaupt klinische Evidenz mit harten Daten haben, dass hier ein Benefit besteht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Henschel.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer):** Es sind noch zwei Themen offen, zum einen zum Blutdruck und zum anderen zum HbA1c-Wert von 7 Prozent bei therapienaiven Patienten. Zum ersten Thema Blutdruck würde Frau Brückmann gerne etwas sagen, zum zweiten Thema Herr Raming.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Brückmann.

**Frau Prof. Dr. Brückmann (Lilly):** Sie haben richtig erwähnt, dass einige Patienten, etwa ein Drittel, zu Beginn der Studie Werte über 140/90 systolisch bzw. diastolisch hatten. Aber im Verlaufe der Studie gab es einen signifikanten Abfall und eine bessere Kontrolle des Blutdrucks. Zur Woche 52 nahm der Blutdruck im Placeboarm um 7,9 mmHg ab und unter Empagliflozin um 7,5 mmHg, was einfach auch zeigt, dass innerhalb einer Studie Patienten optimiert wurden und im Verlauf der Studie mit dem Blutdruck besser eingestellt wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Raming zur Ergänzung.

**Herr Dr. Raming (Boehringer):** Kurz ergänzend zu den therapienaiven Patienten in der EMPEROR-Preserved-Studie. Das betraf etwa 20 Prozent der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Diesbezüglich gibt die NVL Typ-2-Diabetes auch keine Empfehlungen zur Eskalation der medikamentösen Therapie, die bezüglich der Erkrankung ja noch gar nicht stattfindet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Dr. Klinge. – Bitte schön, Herr Dr. Klinge.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Nur ein ganz kurzer Punkt zum Thema Effektstärke. Herr Döhner, Sie haben die EMPEROR Reduced erwähnt. Da war die absolute Risikoreduktion in kürzerer Zeit fast doppelt so hoch wie in dieser Studie; da haben wir fast 5 Prozent absolute Risikoreduktion in kürzerer Zeit. Daher glaube ich, die Daten zeigen schon relativ eindeutig, dass es einen Zusammenhang der Stärke des Effekts im Verhältnis zum Ausmaß der Ejektionsfraktionsreduktion gibt.

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

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Angesichts der fortgeschrittenen Zeit fasse ich mich ganz kurz. Ich weise noch einmal darauf hin, die AkdÄ vertritt keineswegs die Position, dass wir hier keinen Zusatznutzen sehen. Wir sehen ihn eben in seinem Ausmaß als gering an. Ich glaube, wir haben auch auf die methodischen Schwächen hingewiesen. Eine möchte ich noch zuallerletzt nennen; das bezieht sich nicht so sehr auf die Definition der zVT, sondern auf das, was in der Studie tatsächlich passiert ist.

Wir haben in der Kontrollgruppe, glaube ich, eine Gewichtsreduktion von null oder 0,1 kg gesehen, in der Behandlungsgruppe von 1,4 kg. Da stellt sich zum Beispiel die Frage, ob die Diurese adäquat angepasst wurde, ob also im Kontrollarm auch entsprechend die diuretische Therapie erhöht wurde. Wohl niemanden in der Runde bezweifelt, dass bei der Herzinsuffizienz ein ganz wesentlicher Anteil des therapeutischen Effektes der SGLT2-Inhibitoren – das ist ein Klasseneffekt – natürlich im diuretischen, also im wasservolumenreduzierenden Effekt liegt. Auch das ist noch einmal eine Schwächung der Aussage. Die AkdÄ hat gesagt: Wir sehen einen Zusatznutzen, aber es ist ein Anhalt aufgrund der methodischen Probleme, die wir hier erörtert haben, und das Ausmaß ist gering.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Marx vom GKV-Spitzenverband.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe noch eine ganz schnelle Frage an den pU. Wir haben jetzt ganz viel über die zVT und über die Behandlung mit Diuretika diskutiert. Eine Frage an den pU: Können Sie uns sagen, wie viele Patienten in der Studie isoliert an Typ-2-Diabetes ohne Nierenerkrankung gelitten haben? Das konnten wir aus den Daten bisher nicht rekonstruieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann das beantworten vom pU? – Herr Henschel.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer):** Das Thema beantwortet dann Frau Brunschier.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Brunschier.

**Frau Brunschier (Boehringer):** Dabei kommt es darauf an, welche Definition wir zugrunde legen. Wir haben zum einen das eGFR-Kriterium mit  $< 60$  eGFR in der Studie angewendet; aber wenn man auf die Evidenz guckt, die der Einteilung des IQWiG auch zugrunde gelegen hat, dann sind wir natürlich bei einer anderen Betrachtung. Das ist dann die chronische Niereninsuffizienz, wie sie auch in der Dapagliflozin-Studie zugrunde gelegt wurde, und da müssen wir es dann anders berechnen. Ob wir die Zahlen so haben, müssen wir noch einmal prüfen. Wir müssen nachschlagen, ob wir sie haben oder ob wir sie nachliefern können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Marx, Kommentar oder Nachfrage dazu?

**Herr Dr. Marx:** Das ist okay. Vielen Dank für die Auskunft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. – Ja, wenn Sie noch etwas nachliefern, dann bis Freitag; das ist klar.

Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich Herrn Henschel oder jemand anderem die Möglichkeit zusammenzufassen. – Aber Sie hatten begonnen, Herr Henschel; wer anfängt, der macht auch den Schluss. Bitte schön.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer):** Genau; ich versuche mich aufgrund der fortgeschrittenen Zeit sehr knapp zu halten.

Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die gemeinsame Diskussion. Hauptpunkt waren heute sicherlich zwei Fragen. Erstens. Ist es sachgerecht, die EMPEROR-Preserved-Studie nach einer Auswahl der Grunderkrankung aufzuteilen? Wir denken, dass diese Separierung der Evidenz nicht sachgerecht wäre.

Die zweite Frage: Wurden die Patientinnen und Patienten hinsichtlich aller Grunderkrankungen adäquat behandelt? Unsere Antwort ist hier ein klares Ja. Mit der EMPEROR-Preserved liegt nun auch für Patientinnen und Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion begründete Evidenz vor.

Abschließend noch: Wir sehen deutliche Vorteile für Empagliflozin für alle Patienten im neuen Anwendungsgebiet, zum einen bei der Vermeidung von Krankenhauseinweisungen eine 30-prozentige Risikoreduktion, und zum anderen hinsichtlich der Lebensqualität. – Herzlichen Dank und Ihnen noch einen schönen Tag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an alle, die uns jetzt Rede und Antwort gestanden oder Fragen gestellt haben. Wir können damit diese Anhörung schließen und werden selbstverständlich in unserer Bewertung einbeziehen, was jetzt hier diskutiert worden ist. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:06 Uhr