



# Mündliche Anhörung

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

**hier: Finerenon (D-909 + D-908)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Juli 2023  
von 12:00 Uhr bis 13:10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Stäbler

Herr Dr. Kuklan

Frau Dr. Irrgang

Frau Dr. von der Osten

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

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN):**

Herr Prof. Dr. Wanner

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Mann

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

Herr Prof. Dr. Marx

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

Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Zieschang

Herr PD Dr. Paulides

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

Frau Dr. Waldeck

Frau Brunschier

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Schildbach

Frau Wienholt

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

Frau Dr. Kuckelsberg

Frau Dr. Hotzy

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

Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben Montag, Anhörungstag. Wir fahren in den Anhörungen mit Finerenon fort. Es handelt sich um zwei Dossiers, zum einen das Dossier 908 – das sind die Stadien 3 und 4 – und zum anderen das Dossier 909. Hier ist die Zulassung danach erfolgt. Das sind die Stadien 1 und 2. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die beiden Dossierbewertungen des IQWiG vom 26. und 30. Mai 2023.

Stellungnahmen haben wir erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Bayer Vital GmbH, als Fachgesellschaften von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin sowie von der AkdÄ – hier nur zum Dossier 908 –, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bayer Vital müssten anwesend sein Frau Dr. Stäbler, Herr Dr. Kuklan, Frau Dr. Irrgang und Frau Dr. von der Osten, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Müller-Wieland, für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie Herr Professor Dr. Wanner, für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Professor Dr. Mann, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Dr. Marx, für den BPI Herr Dr. Wilken, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Dr. Zieschang und Herr PD Dr. Paulides, für Boehringer Ingelheim Pharma Frau Dr. Waldeck und Frau Brunschier, für AstraZeneca Frau Schildbach und Frau Wienholt, für Novo Nordisk Pharma Frau Dr. Kuckelsberg und Frau Dr. Hotzy und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zu den beiden Dossiers einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Bayer? – Frau Stäbler, bitte.

**Frau Dr. Stäbler (Bayer Vital):** Herzlichen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Wir freuen uns, in der heutigen Anhörung mit Ihnen über unser Produkt Finerenon zu sprechen. Bevor wir in die Inhalte einsteigen, möchte ich gern meinem Team die Möglichkeit geben, sich vorzustellen, sofern das für Sie, lieber Herr Professor Hecken, in Ordnung ist.

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

**Frau Dr. von der Osten (Bayer Vital):** Ich darf anfangen. Mein Name ist Dr. Uschi von der Osten. Ich bin vonseiten der Medizin für das Nutzendossier zuständig.

**Frau Dr. Irrgang (Bayer Vital):** Schönen guten Morgen. Dr. Valeska Irrgang, ich bin ebenfalls Medizinerin bei Bayer Vital. Ich bin heute primär für Fragen zur Studiendurchführung verantwortlich, da ich die Phase-III-Studien zu Finerenon in Deutschland mit geleitet habe.

**Herr Dr. Kuklan (Bayer Vital):** Guten Tag. Dr. Jonas Kuklan. Ich bin aus dem Market Access-Bereich für das Dossier zuständig.

**Frau Dr. Stäbler (Bayer Vital):** Mein Name ist Dr. Carolin Stäbler, ebenfalls aus dem Bereich Market Access, wo ich den Teil der Nutzenbewertung insgesamt verantworte.

Nun zu unserem Produkt: Mit Finerenon steht eine wichtige Therapieoption für ein besonders vulnerables Patientenkollektiv mit chronischer Nierenerkrankung zur Verfügung. Gemäß Zulassung wird Finerenon bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, kurz CKD, in den Stadien 1 bis 4 in Verbindung mit Typ-2-Diabetes mellitus und Albuminurie angewendet. Diese

Patientengruppe hat ein besonders hohes Risiko für renale und kardiovaskuläre Komplikationen.

Was ist das Besondere an Finerenon? Im Unterschied zu anderen Wirkstoffen adressiert Finerenon speziell Entzündungsprozesse in der Niere und wirkt strukturellen Veränderungen im Organ nachhaltig entgegen. Durch diesen neuartigen und spezifischen Wirkansatz nimmt Finerenon einen besonderen Stellenwert für multimorbide Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ein, die trotz der bestehenden Therapiemöglichkeiten weiter ein Fortschreiten ihrer Erkrankung erfahren.

Nun zu unseren Studien: Die für die Nutzenbewertung relevante Evidenz beruht auf den zwei sehr großen, randomisierten, kontrollierten Studien FIDELIO und FIGARO, die sich gegenseitig ergänzen und klar die Wirksamkeit und sehr gute Verträglichkeit von Finerenon belegen. Mit mehr als 13.000 Patienten handelt es sich um das bisher größte klinische Phase-III-Studienprogramm in dieser Indikation. Aufgrund der vorliegenden Studiendaten wurde Finerenon mit dem höchsten Evidenzgrad A in die internationalen Leitlinienempfehlungen der relevanten Fachgesellschaften aufgenommen.

Die gepoolten Daten beider Studien wurden gemäß der Vorgabe des G-BA getrennt nach Patienten mit chronischer Nierenerkrankung in den frühen Stadien 1 und 2 bzw. späten Stadien 3 und 4 ausgewertet. Der G-BA hat hier die optimierte Standardtherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In den Studien FIDELIO und FIGARO sehen wir diese als adäquat umgesetzt an.

Seit dem Studienstart 2015 gab es vielfache Entwicklungen bezüglich der Leitlinienempfehlungen, die sich in der Behandlungspraxis der Studienärzte widerspiegeln und unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Situation zu einer kontinuierlichen Optimierung der Therapie beitragen.

Was leistet Finerenon für die Betroffenen? Gerne möchte ich hier die drei wichtigsten Aspekte anführen. Erstens: Finerenon rettet Leben. In unseren Studien zeigt Finerenon für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung eine bedeutsame Verlängerung der Lebensdauer durch die Reduktion der Gesamtsterblichkeit.

Zweitens: Finerenon reduziert signifikant schwerwiegende renale und kardiovaskuläre Komplikationen für alle Patienten. Neben der Lebensverlängerung stellt gerade die Vermeidung genau dieser Komplikationen das relevanteste Therapieziel in dieser Indikation dar; denn die meisten Beeinträchtigungen für die Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ergeben sich aus renalen und kardiovaskulären Komplikationen. Sehr häufig gehen diese beispielsweise mit strapaziösen Krankenhausaufenthalten für die Betroffenen einher.

Der positive Behandlungseffekt von Finerenon zeigt sich unter anderem in einer deutlichen Verzögerung der renalen Krankheitsprogression, sodass unter Finerenon weniger Patienten ein terminales Nierenversagen erleiden und damit auch seltener eine Dialysebehandlung bzw. eine Organtransplantation benötigen. Besonders eine Dialysebehandlung ist mit einer großen körperlichen Belastung verbunden und engt die Patienten in ihrem Alltag deutlich ein. Aber auch die bleibenden Lebensstilanpassungen nach einer Transplantation können Patienten mit chronischer Nierenerkrankung in ihrem Alltag massiv beeinträchtigen.

Außerdem wird deutlich, dass Finerenon-Patienten signifikant seltener schwere Probleme infolge einer Herzinsuffizienz erfahren. Das heißt konkret, dass sie seltener aufgrund einer Herzinsuffizienz versterben oder ins Krankenhaus müssen. Gerade eine akute Hospitalisierung ist mit großer Angst und Ungewissheit verbunden und kann auch nach einer angemessenen Therapie zu bleibenden körperlichen und psychischen Einschränkungen für die Patienten führen.

Nun zum dritten Punkt: Die genannte Verlängerung der Lebensdauer sowie die Abschwächung schwerwiegender Komplikationen gehen dabei unter der Therapie mit Finerenon mit einer sehr guten Verträglichkeit einher.

Zusammenfassend möchten wir festhalten, dass mit Blick auf das multimorbide, vulnerable Patientenkollektiv in der hier vorliegenden Indikation der chronischen Nierenerkrankung in Verbindung mit Typ-2-Diabetes mellitus mit Albuminurie die erwähnten Vorteile im Bereich Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation von Finerenon begründen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Stähler, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker: Ist hier der richtige Vergleich angestellt worden? Das IQWiG hat das vornehm adressiert. Mich interessiert: Welche Rolle nehmen derzeit die SGLT2-Inhibitoren im Vergleich zu ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern bei der Behandlung der CKD mit Diabetes mellitus Typ 2 ein? Gibt es möglicherweise Unterschiede bei der Therapieentscheidung zwischen den Stufen 1 und 2 bzw. 3 und 4? – Das ist der erste Teil der Frage.

Der zweite, mit dem sich das IQWiG auch auseinandergesetzt hat, ist die Frage: Wie beurteilen Sie den mittleren systolischen Blutdruck von 137 mmHg in den Studien FIDELIO und FIGARO im Vergleich zu Ihren Erfahrungswerten aus der Praxis? Handelt es sich hierbei um ein typisches Patientenkollektiv oder muss man daran ein Fragezeichen machen?

Der erste Teil ist zunächst: Wie müssen wir heute die SGLT2 in der Versorgungspraxis sehen? Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Ich sehe als erste Wortmeldung Herrn Wanner. Bitte schön, Herr Professor Wanner.

**Herr Prof. Dr. Wanner (DGfN):** Ich kann als Nephrologe etwas dazu sagen, da ich 2016 die Ergebnisse der EMPA-REG OUTCOME-Studie mit Empagliflozin im *New England Journal of Medicine* publiziert habe. Damals, 2016, sagten die Nephrologen, das ist kein Medikament für uns, weil wir die Patienten nach der nationalen Versorgungsleitlinie und der DGAMS bei einer eGFR unter 30 sehen. Es war nicht zugelassen.

Dann wurde das Gebiet schnell entwickelt, 2019 Canagliflozin mit CREDENCE, 2020 Dapagliflozin und 2023 Empagliflozin. Die Zulassung zur Behandlung mit Dapagliflozin für CKD war erstmals im Oktober 2021 an AstraZeneca gegangen, sodass für CKD und eine eGFR bis herunter auf 25 Milliliter Dapagliflozin eingesetzt werden sollte. Das wird von Nephrologen umgesetzt. Die Behandlung ist wertvoll und wird geschätzt. Derzeit sollten alle Nierenkranken mit und ohne Typ 2-Diabetes ab 2021 Dapagliflozin erhalten. Die Zulassung für Empagliflozin wird in den nächsten vier bis sechs Wochen erwartet. Das positive Gutachten ist schon da. Es ist eine wertvolle Therapie und wichtig für Nierenkranke. Aber FIDELIO und FIGARO waren zum Zeitpunkt der Zulassung bereits vorüber, also konnte das nicht eingesetzt werden.

Vielleicht noch ein kurzer Satz zu den Stadien: Stadium 3 und 4 sind CKD-Patienten fortgeschrittener Stadien. Stadien 1 und 2 sind CKD-Kranke nur mit Albuminurie. Zu diesem Zeitpunkt konnte Empagliflozin ab 2016/2017 für kardiovaskuläre Erkrankungen als Praxisbesonderheit in Deutschland eingesetzt werden. Das wäre die Möglichkeit gewesen, das bei FIDELIO-Patienten in den frühen Stadien, falls eine kardiovaskuläre Erkrankung vorgelegen hat, einzusetzen. Ich sehe in FIDELITY 808 Patienten auf einem SGLT2-Hemmer vor Einsatz eines Finerenon, sodass das wahrscheinlich die Zulassungssituation widerspiegelt. – Das ist mein Beitrag zu SGLT2. Für den Bluthochdruck haben wir mit Professor Mann einen Spezialisten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mann, können Sie zu dem 137 mmHg etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Mann (DGIM):** Wenn man sich die Studien der letzten Jahrzehnte bei Patienten, mit denen wir es bei FIDELIO und FIGARO zu tun haben, anschaut, dann ist der Blutdruck mit der Zeit in solchen Kollektiven immer weiter heruntergegangen und mit 137 mmHg wirklich auf einem sehr guten Niveau, um es aus klinischer Sicht einmal so zu sagen. Vor 20 Jahren lagen wir bei entsprechenden Patientengruppen eher 20 mmHg höher, also eher im Bereich

von 150 bis 160 mmHg mittlerer Blutdruck bei Einschluss in die Studie, sodass das die klinische Realität widerspiegelt.

Das heißt, wenn ich umgekehrt sagen würde, ich nehme in solche Studien nur Leute hinein, die systolisch ausgangs einen Blutdruck von 130 mmHg oder tiefer haben, dann würde mir sofort von den Kollegen, die die Patienten in der Praxis behandeln, vorgeworfen werden, dass das Patienten sind, die wir kaum sehen. Wir brauchen vernünftig behandelte Patienten. Aber was den Blutdruck angeht, muss es auch die Realität darstellen. Es gibt dazu in Deutschland und den USA große Beobachtungsstudien, die zeigen, dass weniger als die Hälfte der Patienten mit hohem Blutdruck im Zielbereich sind, wenn sie behandelt werden. Dafür gesehen ist ein mittlerer Blutdruck von 137 mmHg eine vernünftige Versorgungssituation der Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mann. Gibt es Ergänzungen? – Ich sehe Frau Dr. Irrgang von Bayer zu den SGLT2-Hemmern.

**Frau Dr. Irrgang (Bayer Vital):** Zu den SGLT2-Hemmern möchte ich zunächst sagen, dass im Rahmen der Studie über die gesamte Studienlaufzeit für die Behandlung alle Arzneimittel im Bereich der antidiabetischen Therapie komplett freigegeben waren und den Prüfärzten zur Verfügung standen und diese individuell einschätzen und entscheiden konnten, was sie einem Patienten verordnen wollen.

Das Thema, dass die SGLT2-Hemmer in der Zeit viel Veränderung durchlaufen haben, wurde schon adressiert. Man sieht häufig, dass der Versorgungsalltag den Leitlinien nachläuft, sodass die Versorgungsrealität heute so ist – wir haben eine Sekundärdatenanalyse und eine Registeranalyse aus dem DIVE/DPV, einem diabetologischen Register, mit der Stellungnahme eingereicht –, dass ein kleinerer Anteil an Patienten auch heute noch mit SGLT2-Hemmern in der entsprechenden Population behandelt wird, als wir in der Studie abgebildet haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Professor Müller-Wieland, dann Herr Dr. Zieschang.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich möchte zu den Vorrednern aus unserer Sicht ergänzen, dass Patienten mit Diabetes mellitus plus Nephropathie, wie hier definiert, über den Nachweis eines Nierenschadens, nämlich der Albuminurie, ein sehr hohes Risikopatientenkollektiv sind, nicht nur für die Niere, auch kardiovaskulär. Ein Ziel ist, die Progression zu klinisch relevanten Endpunkten aufzuhalten. Insofern war vor vielen Jahren die Einführung der RAS-Blockade und selbstverständlich auch der SGLT2-Hemmer ein Segen. Insofern sehen wir im Moment mit diesem neuen Therapieprinzip zumindest seitens der Leitlinien: Bezogen auf Diabetes und Nephropathie ist immer die Empfehlung, nicht statt SGLT2-Hemmer, sondern unabhängig von der Basistherapie als Add-on.

Wenn man berücksichtigt: In den Studien 2015 bis 2018 wurden sie rekrutiert, dann hatten circa 5 Prozent in der Studienpublikation GLP-1 oder SGLT2, was dem damaligen Verschreibungsmodus und der Prävalenz entsprach. Wenn man beide Studien poolt, haben wir in diesem FIDELITY-Programm immerhin Daten über 1.600 Patienten. Wenn man sich diese Subgruppen anschaut, kann man zumindest in allen Analysen zeigen, dass die begleitende Gabe mit oder ohne SGLT2-Hemmer den Effekt nicht modifiziert hat. Das heißt, in diesem indirekten Sinne eher ein additiver Sinn. Dem entsprechen im Moment auch die Leitlinien. Es wird nicht klar formuliert, dass man es nur geben darf, wenn SGLT2 nicht ist. Das ist unser Anliegen.

1.600 Patienten mit Nephropathie – Herr Wanner und Herr Mann können das sicherlich noch weiter ausführen – sind für FIDELITY ein kleiner, aber aus der nephrologischen, diabetologischen Sicht bereits ein großer Datensatz. Er ist größer als viele Studiendaten, die wir in sonstigen Indikationen haben. – Es war mein Anliegen, das zu ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Müller-Wieland. – Jetzt Herr Dr. Zieschang von der AkdÄ, dann Frau Preukschat vom IQWiG. Bitte schön, Herr Zieschang.

**Herr Dr. Zieschang (AkdÄ):** Ich wollte auch in die Kerbe hauen. SGLT2-Inhibitoren sind zurzeit Standardtherapie bei nephrologischen Patienten. Ich bin selbst niedergelassener Nephrologe. Es war damals nicht absehbar, aber zurzeit ist es so. Es stellt sich die Frage: Gibt es zur optimalen Standardtherapie einen additiven Effekt von Finerenon? Zu dem, was Herr Mann gesagt hat: Natürlich kann es sein, dass diese Blutdruckwerte die Behandlungsrealität widerspiegeln. Aber gerade Herr Mann hat, glaube ich, Werte von 120 zu 80 für diese Patientengruppen als optimale Standardtherapie gefordert, und verglichen werden soll mit der optimalen Standardtherapie und nicht mit der Behandlungsrealität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Zieschang. – Jetzt habe ich Frau Preukschat vom IQWiG, dann Herrn Marx vom GKV-SV und Frau Bickel von der KBV. Frau Preukschat.

**Frau Preukschat:** Vielen Dank. – Ich würde auch gern auf die mangelnde Behandlung mit SGLT2-Hemmern eingehen, die wir in unserer Dossierbewertung kritisiert haben. Wir haben verstanden, dass das der Zulassung geschuldet ist. Das heißt, dass damals SGLT2-Hemmer noch nicht in dem Umfang zugelassen waren und eingesetzt wurden, wie das heute der Fall ist. Nichtsdestotrotz haben wir heute aus unserer Sicht die relevante Fragestellung: Hat es einen positiven Effekt für die Patientinnen und Patienten, wenn sie Finerenon zusätzlich zu SGLT2-Hemmern bekommen bzw. gegebenenfalls macht Finerenon Sinn bei Patienten, die SGLT2-Hemmer aus welchen Gründen auch immer nicht vertragen?

Das sind – so habe ich gerade die Kliniker verstanden – aus unserer Sicht die relevanten Fragen, die leider durch die vorgelegten Studien nicht gut beantwortet werden können. Die Subgruppenanalysen wurden schon angesprochen, nach SGLT2-Hemmern zu Baseline, ja oder nein, die es für die Gesamtstudienpopulation gibt. Deshalb wollte ich den pharmazeutischen Hersteller fragen, warum er uns diese Subgruppenanalysen für die Bewertung nicht vorgelegt hat. Für den Gemeinsamen Bundesausschuss ist es wichtig, die Fragestellung 1 und 2 und 3 und 4 getrennt zu betrachten. Das heißt, wir bräuchten diese Subgruppenanalysen für das jeweilige Modul 4 A und 4 B getrennt. Es handelt sich auch um á priori geplante Subgruppenanalysen, die gemäß Dossiervorlage aus unserer Sicht vorzulegen sind und die in anderen HTA-Verfahren intensiv diskutiert wurden. Deshalb noch einmal die Frage; wir haben das auch in der Dossierbewertung kritisiert: Warum haben Sie diese Subgruppenanalysen nicht mit der Stellungnahme vorgelegt?

Zum Blutdruck würde ich gern später noch etwas sagen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Dr. Kuklan.

**Herr Dr. Kuklan (Bayer Vital):** Herr Müller-Wieland hat vorhin gesagt, dass hier nicht nur die Fragestellung nach der Kombination mit SGLT2-Inhibitoren relevant ist, sondern dass Finerenon auch unabhängig zum Einsatz kommen kann.

Zu den Subgruppenanalysen: Da ist es so: Das, was im SAP á priori festgelegt wurde, waren die Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation. Die sind veröffentlicht. Die hat Herr Müller-Wieland gerade erwähnt und dargestellt.

Was in der IQWiG-Bewertung nachgefordert wurde – Frau Preukschat hat das gerade erläutert –, sind die Subgruppenanalysen, noch einmal aufgeteilt nach den CKD-Stadien. Diese Subgruppenanalysen lagen uns leider zum Einreichen der Stellungnahme noch nicht vor. Wir haben sie inzwischen bekommen. Das sind zusätzliche Analysen, die wir speziell für diese Nutzenbewertung durchgeführt haben. In diesen Analysen sehen wir das bestätigt, was wir in den Publikationen zur Gesamtpopulation gesehen haben. Es gibt keine signifikante Effektmodifikation durch die Begleitbehandlung, sondern Finerenon ist bei allen Patienten gleich gut wirksam. Wir sehen auch die renale und kardiovaskuläre Wirksamkeit von Finerenon durch diese Subgruppenanalysen bestätigt. – Wir können die Analysen gerne im Nachgang an die Anhörung nachreichen. Sie lagen zur Stellungnahme, wie gesagt, leider noch nicht ausgewertet vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Herr Kuklan, bis Freitag müssten die hier sein. – Dann habe ich jetzt Herrn Marx. Den Blutdruck stellen wir zurück, Frau Preukschat. Das machen wir nachher, wenn wir über den Blutdruck sprechen. Jetzt habe ich Herrn Marx, dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Marx:** Ich muss jetzt zum dritten Mal in die Kerbe der SGLT2-Inhibitoren schlagen, weil ich finde, dass Herr Wanner und Herr Zieschang in der Kombination etwas sehr Relevantes herausgestellt haben. Ich möchte daran erinnern, die EMPA-REG-Studie, die den Mortalitätsvorteil bei Empagliflozin gezeigt hat, ist 2016 veröffentlicht worden. Die Studien hier sind ab 2015 bis 2020/2021 gelaufen. Es gab schon die Möglichkeit, auf die Ergebnisse der EMPA-REG-Studie, die ziemlich schnell ihren Einfluss in die wissenschaftlichen Erkenntnisse gefunden haben, zu reagieren und die Therapie dementsprechend anzupassen.

Ich möchte auch darauf verweisen, dass das in anderen Studien durchaus erfolgt ist. In der OUTCOME-Studie zu Dapagliflozin, der DECLARE-TIMI-Studie, wurde nach Bekanntwerden der EMPA-REG-Studie sogar der primäre Endpunkt geändert, als man festgestellt hat, welchen Vorteil das Empagliflozin bei der Vermeidung von Herzinsuffizienz hat.

Deshalb wollte ich fragen: Wird aus Sicht der Kliniker der ziemlich geringe Anteil an neu beginnender Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren – das waren in der Studie FIDELIO nur 6 bzw. 7 Prozent in beiden Armen – über den Verlauf von 2015 bis 2021 als sachgerecht erachtet, da wir hier auch Diabetiker haben? Ich wollte dazu noch einmal kritisch nachfragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. Als erstes hat sich Herr Müller-Wieland gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Herr Marx, das ist eine vollkommen berechtigte Frage, die ich folgendermaßen beantworten möchte: Erstens: Die Patienten wurden in den Jahren 2015 bis 2018 rekrutiert. Die Publikationen sind später erschienen, aber ich glaube, das ist wichtig bis 2018. Der Anteil der 5, 6 Prozent war klar gegeben. Im Übrigen: Im Verlauf der Studie hat der Anteil von Patienten mit SGLT2-Hemmern zugenommen.

Das Dritte ist: Warum hat man es nicht früher gemacht? Herr Wanner war federführend an der EMPA-REG-OUTCOME-Studie beteiligt. Ich kann aus diabetologischer Sicht nur sagen: Wie wurde EMPA-REG-OUTCOME diskutiert? Natürlich war es zum Zeitpunkt 2018 ein interessanter Punkt. Selbst nach Veröffentlichung der EMPA-REG-OUTCOME-Studie gab es keine Zulassung mit einer CKD mit einer eGFR kleiner 60 ml pro Minute, und es gab nicht ansatzweise eine Indikation für CKD, definiert rein über die Albuminurie. Das Patientenspektrum, das hier prospektiv untersucht wurde, lag nicht - außer der Indikation Diabetes – in dem Anwendungsgebiet von Empagliflozin.

Ich betone noch einmal: Die Zulassung war über 60 ml pro Minute. Insofern kann man das, glaube ich, nicht vergleichen. Umso wichtiger ist es aus meiner Sicht, sich die Subgruppen genau anzuschauen, die bis Freitag, so habe ich das verstanden, nachgeliefert werden, weil zusätzlich zu Baseline – – Wenn es keine Indikation ist, dann ist das ein Additiv. Das Zweite ist: Es gibt Studien, wenn man den Parameter Albuminurie nimmt, dass die Gruppe, die beide Substanzen erhalten hat, also die Zugabe von Finerenon zu SGLT2, die Albuminausscheidung signifikant gesenkt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Müller-Wieland. – Herr Professor Mann, dann Herr Kuklan vom pharmazeutischem Unternehmer dazu. Danach frage ich Herrn Marx, ob die Frage beantwortet ist. Danach Frau Bickel. Herr Professor Mann.

**Herr Prof. Dr. Mann (DGIM):** Ich wollte Herrn Müller-Wieland dahin gehend ergänzen, dass wir in der Zeit von 2015/2016 wegen der Wirkungsweise der SGLT2-Hemmer noch diskutiert haben, ob nicht in Kombination mit Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems unter SGLT2 vermehrt akute Nierenversagen auftreten. Im Endeffekt hat sich das Gegenteil gezeigt, aber auf theoretischer Basis oder auf der Basis experimenteller Untersuchungen waren wir damals

sicher nicht überzeugt, dass die Substanzen für Patienten mit Nierenerkrankungen das Gelbe vom Ei sind. Das hat sich erst später ergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diesen Hinweis, Herr Professor Mann. – Herr Dr. Kuklan vom pU.

**Herr Dr. Kuklan (Bayer Vital):** Herr Marx hat vorhin einige Daten aus der FIDELIO-Studie zitiert. Dazu möchte ich sagen, die FIDELIO-Studie war genau die Studie, die hauptsächlich in den späten Stadien durchgeführt wurde. Da trifft der Sachverhalt zu, den Herr Mann und Herr Müller-Wieland gerade beschrieben haben. In der FIGARO-Studie bzw. bei Patienten in den frühen Stadien, CKD 1 und 2, sehen wir recht hohe Anteile, die im Laufe der Studie auf SGLT2-Inhibitoren neu eingestellt wurden, die deutlich über den 6 Prozent liegen. Hier haben wir bis zu 17 Prozent Neueinstellungen auf SGLT2-Inhibitoren. Wenn wir dann noch die GLP-1-Rezeptor-Agonisten dazu nehmen, die das IQWiG in dieser Patientenpopulation auch erwähnt hat, kommen noch einmal 10 Prozent dazu, sodass wir am Ende der Studie fast ein Drittel der Patienten auf einer dieser beiden Therapien hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kuklan. – Herr Marx, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Dr. Marx:** Ja, vielen Dank. Die ist größtenteils beantwortet. Ich habe noch eine Frage zu FIGARO, zu dem, was Herr Kuklan eben sagte. Ich habe gerade noch einmal nachgesehen. Ich sehe rund 11 bis 12 Prozent neu begonnene SGLT2-Inhibitortherapien. Sie haben von 17 Prozent gesprochen. Gab es nach den Daten, die dem IQWiG vorlagen, noch einmal eine Anpassung, ein Update oder so? Wie kommen Sie auf diese Abweichung?

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

**Herr Dr. Kuklan (Bayer Vital):** Ich beziehe mich auf die Daten, die wir mit dem Dossier eingereicht haben, aufgeteilt nach den Stadien CKD 1 und 2 und 3 und 4. Wenn man in den Stadien 1 und 2 die Daten aus FIGARO und FIDELIO zusammennimmt, haben wir den Anteil von 17 Prozent, der neu auf SGLT2-Inhibitoren eingestellt wurde. Die FIGARO-Daten, auf die Sie sich beziehen, wenn Sie die aus der IQWiG-Nutzenbewertung zitieren, beziehen sich auf Patienten ausschließlich im Stadium 3 und 4, weil das IQWiG der Aufteilung der Patientenpopulation nach Stadien gefolgt ist.

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

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank für die Klarstellung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Vielleicht auch replizierend zu dem, was Herr Marx gesagt hat: Es ist so, dass das IQWiG – das erkennt man – in der Argumentation zwischen 1 und 2 und 3 und 4 unterschieden hat, wie sie die Studien ablehnen. Bei 1 und 2 ist es die Argumentation, dass der SGLT2-Inhibitor im Hinblick auf die Diabetes-Therapie unzureichend eingesetzt wurde, und bei 3 und 4 lehnen sie die Studie ab, weil die SGLT2-Inhibitoren aufgrund der Niereninsuffizienz-Therapie nicht eingesetzt wurden. Da muss man sehr wohl unterscheiden. Wir haben erst Dapagliflozin. Für die Niereninsuffizienz-Therapie war die Beschlussfassung erst im Februar 2022.

Ich wollte trotzdem noch einmal nachfragen, weil einer der Kliniker gesagt hat, jeder der Niereninsuffizienten soll einen SGLT2-Inhibitor bekommen. Gilt das auch für Stadium 1 und 2 oder nur für 3 und 4? Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich glaube, Herr Professor Wanner, Sie waren das.

**Herr Prof. Dr. Wanner (DGfN):** Ja. Das war bezogen auf die Nierenkranken. Die haben jetzt eine breite Indikation zum Dapagliflozin für Nierenerkrankungen bekommen, wobei in der DAPA-CKD-Studie nur Zystennieren und Lupus-Nephritis ausgeschlossen waren. Alle anderen

haben die Indikation. So wird es derzeit auch in Kongressen interpretiert und unter den Nephrologen diskutiert, dass diese breite Indikation bedeutet, dass das für die meisten – ich schätze, dass eine Aufsättigung von 80 Prozent erreicht werden kann, wie man das bei RAS-Blockern gesehen hat – in Zukunft anzustreben ist, dass wir weit davon weg sind. Aber das ist die Interpretation aus den Studiendaten DAPA-CKD bisher.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wanner. – Frau Preukschat dazu, danach wieder Sie, Frau Bickel.

**Frau Preukschat:** Ich wollte erläuternd etwas erwähnen: Frau Bickel hat sehr richtig gemerkt, dass wir die Schwerpunkte unserer Argumentationslinie etwas anders gesetzt haben, Stadium 1 und 2 versus Stadium 3 und 4. Der Hintergrund ist, dass wir das schlagende Argument im Stadium 1 und 2 sehen, dass der Typ 2-Diabetes nicht adäquat behandelt ist. Hier hatten wir in der Vergangenheit schon mehrere Präzedenzfälle in der Nutzenbewertung. Ich nenne nur den Ausschluss der DIKEA-Studie in dem Dapagliflozin-Verfahren zu CKD oder den Ausschluss der Studie im Ertugliflozin-Verfahren. Aus unserer Sicht ist hier die unzureichende Behandlung des Typ 2-Diabetes mit SGLT2- und GLP1-Antagonisten zu kritisieren.

Nichtsdestotrotz vollkommen richtig, man hätte hier noch ergänzend kritisieren können, dass mittlerweile für die chronische Nierenerkrankung, auch wenn in der DAPA-CKD-Studie nur wenige Stadium 1 und 2-Patienten waren, der Einsatz von SGLT2 Standard ist. Das haben wir nicht mehr erwähnt, weil wir den Schwerpunkt der Argumentationslinie anders gesetzt haben. Vielleicht hilft das.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe noch andere Fragen. Ich weiß nicht, ob diese Thematik erst – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Zum Thema der optimalen Versorgung: Ich kann das nur wiederholen. Bereits 2018 war das nicht nur breiter Standard, sondern es gab als erstes die EMPA-REG OUTCOME-Studie, direkt präsentiert beim Europäischen Diabeteskongress im September 2015. Jeder weiß, was dann die Etablierung von Therapiestandards bedeutet. Ich würde aber noch einmal betonen wollen, auch wenn das jetzt diese Analysen in der Zahl sind, die wir gerade genannt haben, auch im FIDELITY-Programm, aber bisher ist in allen Analysen ein Effekt von Finerenon zu sehen, auch unabhängig davon, ob ein Baseline bereits einmal mit SGLT2 gegeben wurde oder nicht. Das gilt für den klinischen Endpunkt, soweit diese Analysen im FIDELITY-Programm gemacht wurden, und es gilt auch für die Albuminausscheidung.

Was ich damit sagen möchte – das ist auch entsprechend der allgemeinen Empfehlungen –, ist, dass bisher alle Evidenz zeigt, dass weil es ein grundsätzlich anderer Wirkmechanismus ist, es eher ein Add-on-Mechanismus ist. Dieser wirkt unabhängig davon, ob Sie einen SGLT2-Hemmer haben oder nicht. Man kann natürlich diskutieren, warum nicht so viele SGLT2-Hemmer, aber der klinische Effekt ist erst einmal ein neues Therapieprinzip und damit nicht vergleichend direkt oder ersetzend für SGLT2.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Frau Dr. Irrgang vom pU auch dazu.

**Frau Dr. Irrgang (Bayer Vital):** Ich möchte noch einmal auf das Thema eingehen, dass die Blutzuckereinstellung im Rahmen der Studie nicht gut gewesen sei. Die Ärzte hatten auch dort alle Freiheiten, alles einzusetzen, was sie individuell für richtig hielten. Wir sehen, dass alle Patienten von Beginn an auf einer antidiabetischen Therapie waren und das im Rahmen der Studie weiter optimiert wurde. Wir haben bei 60 Prozent im Stadium 1/2 eine Initiierung einer neuen antidiabetischen Therapie gesehen und bei 65 Prozent im Stadium 3/4.

Insgesamt sieht man aber, dass die Mittelwerte der HBA1C absolut in dem Bereich liegen, der von der NVL mit 6,5 bis 8,5 vorgegeben wird. Da liegen wir mit 7,6 und 7,7 absolut im

Zielbereich. Insofern würde ich sagen, die antidiabetische Therapie per se wurde gut umgesetzt und liegt absolut im Zielbereich. Letztendlich wird vonseiten der NVL immer wieder die individualisierte Therapie betont. Wir sehen bei sehr vielen Patienten eine Änderung der Therapie, und letztendlich hat sich der behandelnde Arzt offensichtlich, aus welchen Gründen auch immer, nicht für einen SGLT2-Hemmer entschieden.

Eines wollte ich zu dem Thema noch sagen, dass von Professor Wanner und Professor Mann gesagt wurde, dass bei ihnen sehr viele Patienten auf einen SGLT2-Hemmer eingestellt wurden: Dass uns die Sekundärdaten und die Registeranalyse dort etwas andere Zahlen zeigen, mag vielleicht daran liegen, dass die Nephrologen in Deutschland eine spezialisierte Fachgruppe sind, wir davon in Deutschland aber nicht sehr viele haben und viele Patienten beim Diabetologen, aber sehr viele auch einfach beim Hausarzt behandelt werden, weil wir mit 2.000 Nephrologen und circa 6.000 Diabetologen nicht alle Patienten abgedeckt bekommen, sondern ein Großteil von den über 50.000 Hausärzten behandelt wird, wo sich die SGLT2-Hemmer offensichtlich bisher nicht so weit durchgesetzt haben, wie sie das erfreulicherweise bei den Nephrologen getan haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Irrgang. – Frau Dr. Stäbler von Bayer dazu.

**Frau Dr. Stäbler (Bayer Vital):** Ein Kommentar dazu in Ergänzung zu meiner Kollegin: Wir sehen gerade in unserem Patientenkollektiv mit Blick auf die Behandlung der CKD – das spiegelt auch die Versorgungsrealität wider – noch einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf. Genau da sehen wir den Stellenwert von Finerenon, da es für die Betroffenen als eigenständige Therapieoption nicht nur schwerwiegende renale wie auch kardiovaskuläre Ereignisse vermindert bzw. verzögert, sondern der Patientenpopulation – das sehen wir aus den Daten – einen relevanten Vorteil im Gesamtüberleben bietet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Stäbler. – Frau Bickel, KBV.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. Ich möchte noch einmal zur Blutdrucktherapie kommen. Wir haben in der NVL gefunden, dass dort Zielwerte von unter 140 angestrebt werden sollten. Vielleicht können die Kliniker dazu etwas sagen. Das ist die NVL-Diabetes.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Mann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Mann (DGIM):** Dazu kann ich etwas sagen. Ein Wert systolisch unter 140 ist sicher etwas, was mit allen Leitlinien gut verträglich ist. Diesen Wert kann man so stehenlassen, wenn auch verschiedene nationale und internationale Leitlinien in der Beziehung gewisse Abweichungen voneinander haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mann. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Dazu nicht, aber ich habe noch eine andere Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich dazu noch Frau von der Osten von Bayer, dann wären Sie wieder dran.

**Frau Dr. von der Osten (Bayer Vital):** Zu der Frage Blutdruckbehandlung möchte ich gern ausführen, dass einmal die Vorgaben aus der nationalen Versorgungsleitlinie mit den erreichten Blutdruckwerten erzielt wurden, und wir konnten zudem in einer separaten Auswertung zeigen, dass die Patienten, die mit hohen Blutdruckwerten in die Studie hineingegangen sind, den Blutdruck kontinuierlich senken konnten, sodass sie auf Werte unter 140 mmHg sanken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Zieschang von der AkdÄ. Sie hatten sich gerade noch gemeldet.

**Herr Dr. Zieschang (AkdÄ):** Ich wollte kurz sagen, dass ich es bei Patienten mit diabetischer Nephropathie so verstanden habe, dass man die doch niedriger einstellt als diese 140 zu 90

für einen normalen Diabetiker, sodass man da zwischen den Diabetikern ohne diabetische Nephropathie und denen mit diabetischer Nephropathie unterscheidet.

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

**Herr Prof. Dr. Mann (DGIM):** Die verschiedenen Gesellschaften – ich habe es eben schon gesagt –, national und international, sind nicht einheitlich. Deshalb würde ich sagen, dass das, wenn man unter 140 annimmt, allgemein für das, was wir heute diskutieren, vernünftig und durch alle Leitlinien abgedeckt ist. Es gibt welche, die unter bestimmten Bedingungen auf deutlich tiefere Werte abheben, aber ich glaube, dass das in dem heutigen Zusammenhang wenig hilft, hier weiterzukommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mann. – Jetzt die Frage an Frau Bickel: Haben Sie noch etwas zum Blutdruck? Sonst hätte ich Frau Preukschat.

**Frau Bickel:** Nein, nicht zum Blutdruck.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Frau Preukschat zum Blutdruck. Danach kommen wir wieder zu Ihnen zurück.

**Frau Preukschat:** Vielen Dank. Aus unserer Sicht ist es ein Problem, dass 25 Prozent der Patienten zu Baseline einen Blutdruck über 144 im Stadium 3/4 bzw. 146 im Stadium 1/2 aufwiesen. In unserer Formulierung, was wir seitens des G-BA von einer optimierten Standardtherapie erwarten, war klar definiert, wir wollen hier Zielwerte haben, die sich an den Leitlinien ausrichten sollen, und die Patienten sollen vor Beginn der Studie diese Zielwerte erreichen.

Das ist aus unserer Sicht zu hoch, und insbesondere ist hier ein Problem, dass der Blutdruck im Vergleichsarm durchweg etwas höher ist. Wie das die Ergebnisse letztlich beeinflusst, ist schwer zu sagen, aber wir glauben, dass das ein relevanter Faktor ist und dass wir eine Studie brauchen, wo wir eine adäquate und gleich intensive Blutdrucksenkung in beiden Gruppen haben. Ob diese hier im Vergleichsarm nicht möglich war, insbesondere weil gewisse Arzneimittel wie die kaliumsparenden Diuretika oder die steroidalen MRA verboten waren, weiß man nicht. Aber das wären insgesamt sehr wichtige Fragen. Das heißt: Inwiefern wirkt Finerenon über den Effekt auf den Blutdruck, und inwieweit wirkt es über blutdruckunabhängige Effekte? – So viel zum Blutdruck.

Ganz kurz noch zum HbA1c, weil er zur Sprache kam: Aus unserer Sicht ist auch hier mit 28/25 Prozent der Patienten, die zu Baseline über 8,5 Prozent liegen, ein relevanter Anteil der nicht optimal eingestellt ist, genauso wie beim Blutdruck. Das gilt sowohl für Stadium 1/2 als auch für Stadium 3/4.

Dann noch zwei Worte: Die Registerdaten sind aus unserer Sicht nicht aussagekräftig. Darin sind andere Patienten als in der RCT. In den RCT haben wir Patienten mit einer höheren Albuminurie, mit einer geringeren eGFR. Das ist aus unserer Sicht nicht wirklich aussagekräftig. Es klang schon an, dass diese Daten dem widersprechen, was wir heute vonseiten der Kliniker zum Einsatz von SGLT2 usw. gehört haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Jetzt Frau Irrgang vom pU dazu.

**Frau Dr. Irrgang (Bayer Vital):** Zum Thema Blutdruckeinstellung möchte ich erwähnen, dass das multimorbide Patienten sind, die schwer einstellbar sind. Wir sehen, dass der Versuch der Optimierung über die gesamte Studienzeit durchgeführt wurde. Hier sehen wir Neuintiierung bei 75 Prozent der Patienten im Stadium 1/2 und bei 80 Prozent im Stadium 3/4, sodass das Ziel der Blutdruckoptimierung sicherlich die ganze Zeit vor Augen war. Es ist schwer, diese Patienten einzustellen.

Zum Thema Änderung in den Leitlinien: Zu Beginn der Studie war der Zielblutdruck im Rahmen der Studie bei 140 systolisch vorgegeben. Dann haben sich die Leitlinien etwas geändert. 2017

wurde ein Amendment zu der Studie gemacht, wo der Zielblutdruck auf 130 systolisch gesenkt wurde. Das wurde mit dem Investigator Meeting und mit Schulungen usw. an die Prüfarzte kommuniziert und Trainings durchgeführt, sodass das Ziel sicherlich immer im Blick war und versucht wurde, zu optimieren, was aber bei dieser Population schwer ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Irrgang. – Herr Kuklan noch ergänzend. Dann wären wir wieder bei Frau Bickel mit den anderen Fragen.

**Herr Dr. Kuklan (Bayer Vital):** Ich möchte gerne ergänzen. Wir haben Patienten eingeschlossen, die einen erhöhten Blutdruck hatten. Wir haben am Anfang von den Klinikern gehört, dass das auf jeden Fall relevant ist, weil viele Patienten diese Blutdruckwerte erst einmal nicht erreichen. Im Laufe der Studie haben wir, wie Frau von der Osten vorhin erwähnte, gesehen, dass wir gerade bei diesen Patienten in der Studie den Blutdruck in den Zielbereich senken konnten, den die Leitlinien vorsehen.

Ich will auch noch zur Registerdatenanalyse etwas sagen: Hier ist es so, dass der Datensatz aus dem Register für diese Publikation, die wir in der Stellungnahme zitiert haben, auf die Patienten eingegrenzt wurde, die in FIDELIO und FIGARO hätten eingeschlossen werden können. Von daher kann ich bestätigen, dass hier der Vergleich mit der richtigen Patientenpopulation stattgefunden hat, weil genau die Ein- und Ausschlusskriterien der klinischen Studien auf die Registerpatienten angewendet wurden, sodass hier die Vergleichbarkeit gewährleistet war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kuklan. – Jetzt noch Frau Dr. von der Osten für den pU, dann Frau Bickel.

**Frau Dr. von der Osten (Bayer Vital):** Ich möchte zu der Bemerkung von Frau Preukschat bezüglich der Differenz der Blutdruckwerte etwas sagen. Es gab eine minimale Differenz von 2 bis 3 mmHg niedriger im Interventionsarm. Es konnte aber in einer gesonderten Analyse gezeigt werden, dass für alle Subgruppen unabhängig vom Blutdruck die signifikanten therapeutischen Effekte sowohl im kardiovaskulären als auch im renalen Bereich für Finerenon zu sehen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dazu jetzt Frau Preukschat.

**Frau Preukschat:** Vielen Dank. Wir haben uns diese Analyse angeschaut. Sie zeigt, dass 13 bis 31 Prozent der Effekte von Finerenon auf die Blutdrucksenkung zurückzuführen sind. Das bezieht sich auch nur auf die FIDELIO-Studie und überzeugt uns insgesamt nicht, um unsere Zweifel auszuräumen, dass eine bessere Blutdruckeinstellung im Vergleichsarm hier zu anderen Ergebnissen geführt hätte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Müller-Wieland dazu.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich will nur kurz ergänzen: Für die mittlere Blutdrucksenkung von 3 mmHg bezogen auf klinische Endpunkte der Niere gibt es keine Vergleichsdaten. Das Zweite ist, vielleicht zur Erinnerung: In der ADVANCE-Studie, die genau dieses prospektiv untersucht hat, nämlich ob eine intensivere Blutzuckereinstellung von 8,5 auf 7,0 die renalen Endpunkte reduziert, gab es über den gesamten Verlauf keine Signifikanz bzw. keine Endpunkte. Was gesehen wurde, ist im Wesentlichen eine Reduktion der Inzidenz und Progression der Albuminurie. Deshalb noch einmal zurück: Über diesen kurzen Verlauf bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einen signifikanten Effekt auf klinische Endpunkte zu haben, vor allem auch die renalen Endpunkte, lassen sich deshalb aus unserer Sicht nicht durch eine mögliche nicht eingesetzte oder Intensivierung des Blutzuckers oder Blutdrucks erklären, wobei wir davon ausgehen, dass die Studie zumindest aus Sicht der Diabetologen einen Patienten mit einem systolischen Blutdruck von 135 im Mittel gut repräsentiert. Natürlich hat man eine Normalverteilung, und dann ist auch ein Viertel über 140, was deutlich besser ist als alle Versorgungsdaten bei diesem Kollektiv, die wir bisher haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Frau Preukschat, möchten Sie darauf replizieren?

**Frau Preukschat:** Nein. Was den Blutdruck angeht: Blutdruck und Blutzucker wurden jetzt ein wenig vermischt. Über Blutzucker kann man bestimmt diskutieren. Wir halten diesen Unterschied im Blutdruck zwischen Interventionsarm und Vergleichsarm weiterhin für relevant. Das ist ein sehr wichtiger prognostischer Faktor, der einen Einfluss hat. Aus unserer Sicht sind die Zweifel nicht hinreichend ausgeräumt.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Der sensitivste klinische Parameter, Frau Preukschat, wäre, wenn man einen Inzidenzunterschied im Schlaganfall sehen würde. Das ist das, was am engsten in Beziehung zum Blutdruck steht, und das war nicht der Fall. Deshalb möchte ich betonen: Wenn Sie annehmen, dass da ein Unterschied ist, dann ist das Ihr Glaube. Der ist berechtigt, den können Sie auch haben, aber wir haben null Evidenz dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Müller-Wieland. Diese Bemerkung, ob der Glaube und die Evidenz richtig sind, ist eine andere Frage. Aber Frau Preukschat, wir nehmen das zur Kenntnis. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. Es handelt sich um eine verblindete Studie. Das habe ich richtig verstanden? Das heißt, die Blutdruckeinstellung war in beiden Armen frei, also nach dem Ermessen des behandelnden Arztes. Wenn das neue Medikament – das hatten wir schon öfters – in irgendeiner Weise eine blutdrucksenkende Wirkung entfaltet, hat man da möglicherweise einen Unterschied.

Ich würde gern nachfragen, wie das ist. Wenn ich das richtig gelesen habe, waren Patienten mit Herzinsuffizienz ausgeschlossen, die eine reduzierte Ejektionsfraktion hatten. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe Frau Irrgang.

**Frau Dr. Irrgang (Bayer Vital):** Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion waren aufgrund der 1A-Empfehlung für MRA hier ausgeschlossen. Das ist richtig. Alle Patienten mit einer asymptomatischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und alle mit einer erhaltenen Ejektionsfraktion, also alle mit einer sogenannten HFpEF, waren in der Studie dabei und wurden eingeschlossen.

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

**Herr Prof. Dr. Marx (DGK):** Zur Herzinsuffizienz: Ganz entscheidend ist hier, dass Patienten mit einer HFrEF ausgeschlossen wurden, das heißt eingeschränkte Ejektionsfraktion. Gerade bei Patienten mit CKD ist die HFpEF mit erhaltener Ejektionsfraktion, die Herzinsuffizienz mit einer sehr hohen Prävalenz und einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Das heißt, in diesem Gesamtkollektiv werden sicher Patienten mit einer HFpEF gewesen sein.

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

**Frau Bickel:** Vielleicht könnte der pU noch etwas dazu sagen, wie viele darin waren, die die erhaltene Ejektionsfraktion hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Irrgang, können Sie dazu etwas sagen?

**Frau Dr. Irrgang (Bayer Vital):** Bei Baseline hatten wir 92 Prozent Patienten mit einer HFpEF in der Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine weitere Frage, wenn ich darf.

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

**Frau Bickel:** Ich würde gern zu dem Risiko der Hyperkaliämie fragen. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe Frau Irrgang.

**Frau Dr. Irrgang (Bayer Vital):** Die Hyperkaliämie hat verschiedene Aspekte. Ein Aspekt ist das schon vorab Angesprochene, dass die steroidalen MRA in diesem Zusammenhang verboten waren. Ein Grund dafür war, dass man sagte, man kann in einer verblindeten Studie nicht einen Mineralokortikoidrezeptor geben, wo ein weiterer verblindet dazugegeben wird, wodurch das Risiko der Hyperkaliämie erhöht wäre. Patienten mit Niereninsuffizienz, Patienten mit einer RAS-Blockade haben ohnehin ein erhöhtes Risiko für den MRA.

Einmal kurz noch: Auch da ist das Thema MRA ausgeschlossen, Einfluss auf den Blutdruck. Die steroidalen MRA sind nicht für eine reguläre Blutdrucksenkung zugelassen. Sie sind in diesem Zusammenhang nicht induziert, und sie haben eine Kontraindikation für die Kombination mit einem RAS-Hemmer, sodass sie bei diesem Patientenkollektiv nicht eingesetzt werden und demnach in der Studie auch nicht fehlen. – Das ist der eine Aspekt.

Der andere Aspekt ist: Wir haben, wie es bei MRA ist, eine leichte Erhöhung der Hyperkaliämie gesehen, wie gesagt, in einem Patientengut, das aufgrund der Grunderkrankung und der Begleittherapie sowieso das Risiko dafür hat. Es waren aber zahlenmäßig wenige. Es waren sehr wenige schwerwiegende Hyperkaliämien, sodass wir insgesamt, wenn man die anderen unerwünschten Ereignisse dazu nimmt, wo Finerenon an vielen Stellen deutlich besser war als Placebo, eine sehr gute Verträglichkeit sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Irrgang. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Vielleicht können die Kliniker auch etwas zum Risiko der Hyperkaliämie sagen, wie sie das einschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Zieschang von der AkdÄ, bitte.

**Herr Dr. Zieschang (AkdÄ):** Hyperkaliämie ist für den Nephrologen sehr unangenehm, weil sie meistens am Wochenende und nachts auftritt, wenn es gefährlich wird. Schon bei den ersten Studien, RALES-Studie, hat sich gezeigt, dass in keinem der Effekte der Mineralokortikoidantagonisten durch Todesfälle, durch Hyperkaliämie zunichte gemacht wurde. Insofern bleibt abzuwarten, inwieweit diese geringen Zahlen an Hyperkaliämien, die aber doch ein Vielfaches der Kontrollgruppe darstellen, im täglichen Leben so niedrig bleiben. Das andere sind RAS-Blockade und MRA. MR-Antagonisten sind kontraindiziert, aber bei der Herzinsuffizienz gibt sie trotzdem jeder zusammen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Hat das jetzt einen anderen Kliniker provoziert, etwas zu sagen? – Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Niemals provozieren. Ich würde nur sagen, es gibt keinen direkten Vergleich. Wenn man einen indirekten Vergleich betrachtet und die Studien, in denen es gemonitort wurde, mit den steroidal Mineralokortikoidrezeptorantagonisten vergleicht, zu den bereits beschriebenen Programmen für den nicht steroidal, also Finerenon, ist die absolute Zahl an Hyperkaliämien deutlich geringer. Der Unterschied zwischen Placebo und Hyperkaliämie, der zum Abbruch der Therapie geführt hat, war ein Unterschied absolut von 0,9 Prozent, sodass wir in der Gesamtschau dieses Wirkmechanismus – das ist vielleicht eine Erklärung, warum die Blutdrucksenkung etwas geringer ist – sagen, dass, wenn man einen Mineralrezeptor RAS-way inhibiert, der nicht steroidale, zumindest numerisch, das ist bekannt – wie gesagt, kein direkter Vergleich –, aber deutlich geringer ist.

Auch wenn man den Kaliumanstieg im Mittel über das Programm betrachtet, war es im Mittel absolut ein Anstieg von 0,2 bis 0,3 mmol/l, was gering ist und nicht so, wie es für die anderen proklamiert wird. Wenn überhaupt das Risiko Hyperkaliämie, dann bekanntermaßen je schwerer die Niereninsuffizienz gewesen ist und/oder die Begleitmedikation. Insofern finden wir in Anbetracht dieses Wirkprinzips die Hyperkaliämie nicht als ein dramatisches klinisches Problem, sondern im Gegenteil. Verglichen mit den klassischen Steroidalmineralrezeptorantagonisten scheint es relativ sicher zu sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt habe ich Herrn Professor Marx, Herrn Professor Mann, Frau von der Osten und ich glaube, Frau Irrgang noch. Aber zunächst Herr Marx. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Marx (DGK):** Wir haben als Kardiologen viel Erfahrung mit den MRA bei Herzinsuffizienz. Die werden wohlgemerkt bei der HFrEF eingesetzt. Das Hyperkaliämierisiko ist ein Risiko, und das ist, was wir in der Studie gesehen haben, in einem Bereich, der deutlich niedriger liegt. Also Finerenon hat deutlich weniger.

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

**Herr Prof. Dr. Mann (DGIM):** Man muss die Sache wie eine Waagschale sehen. Auf der einen Seite, was wir eben ausführlich diskutiert haben, gibt es ein gewisses Risiko. Das ergibt sich aus dem Wirkungsmechanismus einer Hyperkaliämie. Auf der anderen Seite – das haben wir nicht diskutiert – haben wir auch weniger Hypokaliämien, also zu niedriges Serumkalium. Professor Marx kann darauf vielleicht noch eingehen, Hypokaliämien haben ein erhebliches Risiko für Rhythmusstörungen. Man muss im Endeffekt abwägen, nicht so sehr auf die Zahlen zu schauen, sondern das, was für den Patienten herauspringt, ob er ein erhebliches Risiko für Rhythmusstörungen oder vielleicht sogar weniger Risiko für Rhythmusstörungen unter der Therapie wegen des geringeren Risikos für eine Hypokaliämie hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mann. – Herr Marx, möchten Sie dazu ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Marx (DGK):** Nein, es ist alles gesagt und nichts zu ergänzen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wanner hat sich gemeldet. Herr Professor Wanner. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Wanner (DGfN):** Ich möchte noch ein Zitat dazu liefern: Das ist die AMBER-Studie, die vor zwei Jahren im *The Lancet* publiziert wurde, die CKD-4-Stadiumpatienten mit Spironolacton behandelt hat und die Möglichkeit untersuchte, die Hyperkaliämie mit einem Kaliumbinder zu puffern. Da hat man gezeigt, dass 60 Prozent des Kollektivs eine Hyperkaliämie aufwies, die auf 30 Prozent gesenkt werden konnte. Es gibt Daten, die dem Nephrologen zeigen, wir behandeln nicht mit Steroidalen wegen des sehr hohen Risikos. Wenn man das in Vergleich zu Finerenon setzt, kann man das, was Professor Müller-Wieland gesagt hat, im Einklang sehen, also ein geringes Hyperkaliämierisiko.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wanner. Jetzt habe ich Frau Irrgang und Frau von der Osten. Frau Irrgang, bitte.

**Frau Dr. Irrgang (Bayer Vital):** Vielen Dank. Ich möchte direkt an die AMBER-Studie anknüpfen, die Professor Wanner gerade erwähnt hat. Es gibt einen indirekten Vergleich. Die FIDELIO-Daten wurden in einer AMBER-like-Analyse ausgewertet, in die man vergleichbare Patienten einschloss. Da hat man genau die 66 Prozent Hyperkaliämie bei Spironolacton alleine gesehen, die 33 Prozent bei Spironolacton mit einem Kaliumbinder und 11 Prozent unter Finerenon. Wie gesagt, das ist ein indirekter Vergleich.

Es gibt aber auch aus zwei Phase-II-Studien den Vergleich zu steroidal MRA. In der II A haben wir gegen Spironolacton verglichen. Dort sieht man, dass sich der mittlere Wert des Kaliums unter Spironolacton etwa doppelt so weit erhöht wie der bei der Dosierung von 10 und 20 Milligramm von Finerenon, die wir in der Studie eingesetzt haben.

In der Phase-II-B, in der ARTS-HF, gibt es einen Vergleich zu Eplerenon, wo man ebenfalls sieht, dass Finerenon ein geringeres Hyperkaliämierisiko gibt. Aber primär im Vergleich zu Spironolacton sehen wir eine deutlich gesenkte Wahrscheinlichkeit für eine Hyperkaliämie, und aktuell in dieser AMBER-like-Analyse, die einen indirekten Vergleich macht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Irrgang. – Frau von der Osten.

**Frau Dr. von der Osten (Bayer Vital):** Ich möchte auf die Frage von Herrn Dr. Zieschang wegen des Einsatzes in der Regelversorgung und einem möglichen Risiko Bezug nehmen. Der aktuelle PSUR, der Periodic Safety Update Report, zeigt keinerlei Signal für erhöhte Hyperkaliämien. Finerenon wird weltweit eingesetzt. Das heißt, hier sehen wir kein Signal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Bickel, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Ich sehe keine weiteren Fragen. Frau Dr. Stäbler, Sie haben jetzt die einmalige Gelegenheit, die letzten 70 Minuten zusammenzufassen. Lassen Sie uns wissen, was Sie uns sagen möchten.

**Frau Dr. Stäbler (Bayer Vital):** Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die gute, angeregte, intensive Diskussion und Ihre zahlreichen Fragen. Ein zentraler Punkt dieser Diskussion war die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bayer ist der Auffassung – und die Diskussion hat dies nicht zuletzt auch aus Sicht der Kliniker bestätigt –, dass die zVT in den Zulassungsstudien FIDELIO und FIGARO unter Berücksichtigung der jeweils gültigen Leitlinien und patientenindividueller Bedürfnisse im Sinne der Versorgungsrealität adäquat umgesetzt wurde.

Vor dem Hintergrund der ebenfalls diskutierten guten Ergebnisse mit Blick auf die Wirksamkeit und die Verträglichkeit in einem multimorbiden, vulnerablen Patientenkollektiv mit einem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf in der Behandlung der CKD stellt Finerenon eine essenzielle Therapiesäule dar, die den Patienten nicht vorenthalten werden darf.

Bayer sieht daher mit der vorliegenden Evidenz aus zwei sehr großen Studien mit über 13.000 Patienten einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Finerenon weiterhin als bestätigt an. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die Kliniker und den pharmazeutischen Unternehmer, die Fragen beantwortet haben. Danke an alle, die Fragen gestellt haben. Wir werden das zu besprechen und zu gewichten haben, was hier gesagt wurde. Ich beende damit diese Anhörung und wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Tag. Ich habe gesehen, Herr Professor Müller-Wieland und Herr Professor Marx, Sie sind gleich bei der Anhörung zu Dapagliflozin auch dabei. Ich unterbreche die Sitzung bis 13:20 Uhr. Danke.

Schluss der Anhörung: 13:10 Uhr