



# Mündliche Anhörung

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

**hier: Empagliflozin (D-960)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Dezember 2023  
von 14:41 Uhr bis 15:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH:**

Frau Dr. Elsässer

Frau Brunschier

Herr Dr. Ley

Herr Dr. Henschel

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN):**

Herr Prof. Dr. Wanner

Herr Prof. Dr. Mertens

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung (DGK):**

Herr Prof. Dr. Böhm

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Herr Prof. Dr. Ertl

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

Frau Dr. Caruso

Frau Dr. Plate

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

Frau Dr. Knerr-Rupp

Herr Dr. Lüdtko

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Riemann

Herr Köhne

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

Herr Dr. Steubl

Herr Leser

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:41 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Entschuldigen Sie die Verspätung. Wir sind circa elf Minuten zu spät. Es ist schon die sechste Anhörung, insofern sind wir noch gut im Timing. Jetzt haben wir Empagliflozin, neues Anwendungsgebiet, hier chronische Niereninsuffizienz (CKD), über das wir uns unterhalten. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Oktober 2023, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, als Fachgesellschaften haben wir eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz- und Kreislauferkrankungen. Dann haben wir eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller, und als weitere pharmazeutische Unternehmen haben sich Bayer Vital GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, AstraZeneca GmbH und Lilly Deutschland GmbH zu Wort gemeldet.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Boehringer Ingelheim müssten anwesend sein Frau Dr. Elsässer, Frau Brunschier, Herr Dr. Ley und Herr Dr. Henschel, für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie Herr Professor Dr. Wanner und Herr Professor Dr. Mertens, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Gallwitz und Herr Professor Dr. Müller-Wieland – er scheint noch zu fehlen –, für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung Herr Professor Dr. Böhm, für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Herr Professor Dr. Sauerbruch

**(Herr Prof. Dr. Ertl, DGIM:** Er ist nicht da, aber Herr Ertl ist da.)

und Herr Professor Dr. Ertl, für Bayer Vital Frau Dr. Caruso und Frau Dr. Plate, für Novo Nordisk Pharma Frau Dr. Knerr-Rupp und Herr Dr. Lüdtker, für AstraZeneca Frau Dr. Riemann und Herr Köhne, für Lilly Deutschland Herr Dr. Steubl und Herr Leser – er hat abgesagt – und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das?

**Herr Dr. Henschel (Boehringer):** Das mache ich.

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

**Herr Dr. Henschel (Boehringer):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrte Damen und Herren! Lassen Sie mich eine kurze Einführung geben. Zuerst möchte ich Ihnen meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. Dabei ist heute Frau Esther Brunschier. Sie ist innerhalb des Bereichs Marktzugang Projektleitung und verantwortlich für das Dossier. Außerdem ist heute Frau Dr. Amelie Elsässer aus der Biostatistik Teil des Teams. Sie ist unsere Dossierstatistikerin für diese Indikation. Aus unserer medizinischen Fachabteilung sind Herr Dr. Dominik Stäubel und Herr Dr. Ludwin Ley anwesend. Herr Stäubel leitet bei Boehringer Ingelheim das globale Studienprogramm von Empagliflozin in der Niereninsuffizienz, und Herr Ley hat das Dossierprojekt aus medizinischer Perspektive begleitet. Ich heiße Andreas Henschel. Mein Team und ich sind bei Boehringer für die frühe Nutzenbewertung zuständig.

Heute möchten wir mit Ihnen über ein weiteres Anwendungsgebiet von Empagliflozin sprechen. Herr Hecken, Sie sagten es, im Juli hat die EMA die Zulassung für Empagliflozin auf Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ausgeweitet, die CKD. Sie

wissen es, Empagliflozin ist bereits für Typ-2-Diabetes und zwei Indikationen in der Herzinsuffizienz zugelassen. Bei diesen beiden Indikationen hat der G-BA einen Zusatznutzen vergeben. In der CKD steht mit Empagliflozin neben Dapagliflozin nun ein zweiter SGLT-2-Inhibitor zur Verfügung.

Die entsprechende Zulassungsstudie ist die EMPA-KIDNEY-Studie. Die EMPA-KIDNEY wurde unter wissenschaftlicher Leitung der Oxford University geplant und durchgeführt, das Ganze in Kooperation mit Boehringer Ingelheim und nach höchsten medizinisch-wissenschaftlichen und ethischen Standards. Die EMPA-KIDNEY-Studie hat die Evidenz für Patienten mit CKD nicht nur bestätigt, sie hat die Evidenz vor allem um relevante Erkenntnisse zu weiteren Patientenpopulationen erweitert.

Lassen Sie uns nun einen kurzen Blick auf die Erkrankung und die Evidenz der Studie werfen: Dazu würde ich gerne das Wort an Frau Brunschier abgeben, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender.

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

**Frau Brunschier (Boehringer):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrte Damen und Herren! Als erstes möchte ich kurz auf die Erkrankung eingehen. Die chronische Niereninsuffizienz ist eine komplexe Erkrankung mit unterschiedlichen Ursachen. Allen Patienten ist der pathologische Nierenfunktionsverlust gemeinsam. Davon merken die Patienten erst einmal nicht direkt etwas. Da die Niere aber zentral für viele Organsysteme ist, kommt es bei den Patienten schon bald zu den unterschiedlichsten Komplikationen, die zunehmend zu Krankenhauseinweisungen führen. Wenn der Verlust der Nierenfunktion nicht aufgehalten werden kann, treten die Patienten früher oder später in das Endstadium der Erkrankung ein, das endgültige Nierenversagen.

Das Nierenversagen ist ein irreversibler, lebensverändernder Zustand, der es für die Patienten unmöglich macht, ihr bisheriges Leben fortzuführen. Für die meisten bedeutet es Dialyse und damit anhaltende, schwerwiegende Morbidität. Deshalb ist es das Wichtigste für die Patienten, den Nierenfunktionsverlust aufzuhalten, Hospitalisierungen zu vermeiden und das Fortschreiten der Erkrankung bis zum Nierenversagen zu verhindern. Das wird mit Empagliflozin erreicht. Die Studienergebnisse zeigen, die Progression der Nierenerkrankung wird relevant verlangsamt, Krankenhauseinweisungen werden signifikant verringert und das Risiko für Nierenversagen deutlich um fast 30 Prozent reduziert. Die Vorteile erstrecken sich über die gesamte Patientenpopulation, die untersucht wurde, und das ist eine Besonderheit der bewertungsrelevanten Studie EMPA-KIDNEY.

In der Studie wurde ein breites Patientenkollektiv mit CKD eingeschlossen und damit mehrheitlich Patienten, die bisher in Studien unterrepräsentiert waren oder gar nicht untersucht worden sind. Damit schließt die Studie EMPA-KIDNEY eine Evidenzlücke und liefert insbesondere neue versorgungsrelevante Evidenz im Anwendungsgebiet der chronischen Nierenerkrankung. EMPA-KIDNEY bestätigt und erweitert die bisher verfügbare Evidenz zu SGLT-2-Inhibitoren. Entsprechend wird im Leitlinienentwurf der KDIGO die neue Therapieempfehlung auf Basis der aggregierten Evidenz von Dapagliflozin und Empagliflozin abgeleitet. An dem Stellenwert von SGLT-2-Inhibitoren in der CKD und an der tatsächlichen Versorgungssituation hat die Evidenz aus EMPA-KIDNEY damit einen wesentlichen Anteil.

Lassen Sie uns noch kurz auf die Nutzenbewertung des IQWiG eingehen und dazu möchte ich gerne an meinen Kollegen, Herrn Henschel, zurückgeben, wenn Sie gestatten, Herr Vorsitzender.

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

**Herr Dr. Henschel (Boehringer):** Vielen Dank. Wie erwähnt, möchte ich etwas näher auf die Nutzenbewertung eingehen. Das IQWiG leitet aus den Tragenden Gründen von Finerenon ab, dass SGLT-2-Inhibitoren auch Teil der Vergleichstherapie in diesem Verfahren heute sein sollen. Es stellt fest, dass die EMPA-KIDNEY-Studie nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist,

da die zVT nicht umgesetzt sei. Warum ist das so? Das IQWiG nimmt an, dass SGLT-2-Inhibitoren im Vergleichsarm nicht erlaubt gewesen sind. Das trifft allerdings nicht zu.

Wie sah der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren in der Studie aus? Zur Einordnung möchte ich dafür einen kurzen Blick auf das Studiendesign werfen. Im Studienprotokoll wurde über die Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, dass Patienten mit SGLT-2-Inhibitorbedarf nicht an der Studie teilnehmen durften. Außerdem waren Patienten explizit ausgeschlossen, für die mit der EMPA-REG OUTCOME-Studie der Nutzen schon klar belegt war. Der Einschluss dieser Patienten wäre auch forschungsethisch schwierig gewesen. Diese beiden gerade erwähnten Punkte beziehen sich nun auf den Studienbeginn.

Damit komme ich zum noch wichtigeren Punkt, denn in der EMPA-KIDNEY-Studie war es im Verlauf auch im Vergleichsarm erlaubt SGLT-2-Inhibitoren zu geben. Nicht erlaubt war, hier kommt möglicherweise die Annahme des IQWiG her, lediglich die gleichzeitige Gabe der Studienmedikation und eines weiteren SGLT-2-Inhibitors. Eine Doppelgabe von zwei Substanzen der gleichen Wirkstoffklasse wollte man natürlich vermeiden. Das heißt, bei Bedarf für SGLT-2-Inhibitoren wurde die Studienmedikation abgesetzt, und der Patient konnte direkt mit einer Substanz dieser Wirkstoffklasse behandelt werden, entsprechend auch im Vergleichsarm. Diese Patienten wurden dann in der Studie weiter beobachtet und entsprechend im Dossier ausgewertet. Es waren drei Prozent der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Es gab also keinerlei Einschränkungen bei der Therapie in dieser Studie.

Ich habe abschließend noch einen allgemeinen Punkt zur zVT: Wir wurden vom G-BA zu diesem Verfahren zweimal beraten, einmal 2017 vor Beginn der Studie und Anfang dieses Jahres. Die Niederschrift dazu ist entsprechend von Mitte März. Da spielte Dapagliflozin als Teil der Vergleichstherapie beim G-BA noch keine Rolle. Bis zur Einreichung des Dossiers, das war Ende Juli, hatte sich an den Grundlagen der zVT aus unserer Sicht nichts geändert. Die Evidenzgrundlage ist identisch. Wir denken deshalb, dass die EMPA-KIDNEY-Studie nach wie vor für die Nutzenbewertung geeignet ist. Deshalb sollte sie unbedingt aus unserer Sicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Lassen Sie mich kurz zusammenfassen: In der CKD belastet ein Nierenversagen die Patienten bis ans Ende ihres Lebens. In der EMPA-KIDNEY-Studie sehen wir eine beeindruckende Reduktion des Nierenversagens um nahezu 30 Prozent. Außerdem erweitert die EMPA-KIDNEY-Studie die bislang verfügbare Evidenz und das versorgungsrelevant und praxisnah. Die Ergebnisse der Studie, Frau Brunschier hat es erwähnt, schließen eine bestehende Evidenzlücke. Das Design der Studie wurde unter Federführung der Oxford University extra so konzipiert, dass die Therapie individuell für die Patienten optimiert werden konnte, insbesondere unter Berücksichtigung potenzieller Veränderungen in der Therapie, die sich über die Zeit ergeben können.

Die Möglichkeit der Gabe von SGLT-2-Inhibitoren im Studienverlauf habe ich gerade erwähnt. Insgesamt ist die EMPA-KIDNEY-Studie somit sehr gut geeignet, einen Zusatznutzen zu belegen. Nun freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Ich schaue in die Runde. Wer möchte eine Frage stellen? – Frau Bickel von der KBV. Bitte schön.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. Sie haben gerade erwähnt, dass Sie eine Evidenzlücke schließen, weil Sie sagen, in der EMPA-KIDNEY und in der DAPA-CKD sind andere Patienten eingeschlossen gewesen. Könnten Sie uns die Unterschiede ein Stück weit näherbringen? Dann würde ich gerne noch erfahren, wann Sie die Patienten für die Studie rekrutiert haben. Wie war der Zulassungsstand von Dapagliflozin in der Zeit? Danach habe ich noch eine Frage an die Kliniker. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Wer macht das vom pU? Herr Henschel, bitte.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer):** Den ersten Teil zu dem Vergleich der Studien würde gerne Frau Brunschier übernehmen, und ich ergänze dann zur Laufzeit der Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Brunschier, bitte.

**Frau Brunschier (Boehringer):** Was die beiden Studien EMPA-KIDNEY und DAPA-CKD angeht, ist es so, dass zum Beispiel die renalen Einschlusskriterien abweichend sind, sodass wir da schon ein anderes Spektrum eingeschlossen haben, was die eGFR angeht, aber auch die Albuminurie. Wir hatten in der EMPA-KIDNEY die Möglichkeit, Patienten einzuschließen, die Normoalbuminurie und Mikroalbuminurie hatten. Ein wesentlicher Unterschied ist, dass wir die Hintergrundtherapie mit RAS-Inhibitoren als weniger starke Voraussetzung hatten. Die Patienten sollten, wenn das für sie indiziert war und infrage kam, auf jeden Fall mit RAS-Inhibitoren behandelt werden. Das sollte zum Studieneingang geprüft werden. Aber wir haben auch Patienten zugelassen, für die eine Therapie mit RAS-Inhibitoren nicht indiziert oder unverträglich war und einen etwas größeren Anteil dieser Patienten in unserer Studie untersucht.

Das Dritte ist: Wir haben hier ein anderes Muster der Grunderkrankungen und Komorbiditäten, für das wir eine sehr gute Übereinstimmung auch in der Praxis sehen, sodass wir eine sehr praxisnahe Zusammensetzung dieser Grunderkrankungen und Komorbiditäten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Hentschel zum anderen Aspekt.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer):** Ja, vielen Dank. Ich möchte mich noch zu der Laufzeit äußern. Es war so, dass die EMPA-KIDNEY zwei Jahre nach der Dapagliflozin-Studie begonnen hat. Beide Studien dauerten etwa dreieinhalb Jahre. Die mediane Beobachtungszeit lag bei 24 Monaten. Lassen Sie mich das kurz einordnen: Damit ist es quasi eine Langzeitstudie, wie es sich der G-BA eigentlich wünscht. Vielleicht mit Blick auf die Vergleichstherapie: In dreieinhalb Jahren Langzeitstudie kann viel passieren. Deshalb, ich habe es erwähnt, wurde die Studie so von der Oxford University und Boehringer zusammen geplant, dass sie gerade mit Änderungen der Therapie umgehen konnte, die sich in dieser Laufzeit ergeben können. Deshalb war es gerade erlaubt, SGLT-2-Inhibitoren zu geben.

Vielleicht noch zur Einordnung: Die Zulassung von Dapagliflozin war zweieinhalb Jahre nach Beginn der EMPA-KIDNEY-Studie. Wir haben hier quasi zwei Langzeitstudien der gleichen Wirkstoffklasse, die sich über einen maßgeblichen Zeitraum überschneiden. Eines möchte ich vielleicht noch festhalten: Wenn ich das richtig verstanden habe, wäre die zVT, die das IQWiG jetzt annimmt, so etwas wie ein Treatment-Switch oder ein partieller Treatment-Switch, quasi ein Behandlungswechsel hin zu einer anderen Substanz aus der gleichen Wirkstoffklasse, und das in einer laufenden Studie. Ich habe bislang immer verstanden, dass man das methodisch gerade nicht möchte. Das möchte ich dazu noch ergänzen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, zweiter Teil Ihrer Frage.

**Frau Bickel:** Ich würde gerne noch eine Frage an die Kliniker stellen. Wir haben das Finerenon-Verfahren gehabt. Das waren Patienten mit Diabetes und Niereninsuffizienz. Hier ist sowohl das Zulassungsgebiet von Empagliflozin als auch das von Dapagliflozin ein anderes. Es ist nicht auf Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beschränkt. Ich würde gerne fragen: Was ist aus Ihrer Sicht der Stellenwert in der Behandlung der Niereninsuffizienz, nicht die SGLT-2-Inhibitoren bei Diabetes, sondern bei den anderen Patienten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mertens hat sich als erster gemeldet. Sie haben das Wort, Herr Professor Mertens.

**Herr Prof. Dr. Mertens (DGfN):** Auch die DAPA-CKD-Studie hat bei einem großen Teil der Patienten mit IgA Nephropathie gezeigt, dass wir die Progression verlangsamen können. Aus unserer Sicht ist das wirklich nicht auf dieses eine Medikament beschränkt, sondern das ist ein Klasseneffekt. Wenn wir diese Medikamente geben, sehen wir relativ schnell eine

Veränderung der Belastung der Nieren und im Langzeitverlauf unter Dapagliflozin wie unter Empagliflozin den gleichen kurzfristigen Abfall der Nierenfunktion, der sich aber dann über einen langen Zeitraum stabilisiert, wie wir es bislang beobachten konnten. Wir sehen aus der Nephrologie einen solchen Effekt bislang bei keiner anderen Medikation. Das muss man auch einmal unterstreichen. Nachdem wir über viele Jahre keine Medikation hatten, die einen ähnlich protektiven Effekt hat, sticht das heraus. Bei Finerenon ist der Effekt deutlich geringer gewesen. Ich möchte das jetzt nicht werten, aber aus meiner Sicht sind diese Gliflozine für alle untersuchten Nierenkrankheiten mit einem außerordentlichen großen Vorteil behaftet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mertens. – Bevor ich an Herrn Müller-Wieland und an Frau Preukschat weitergebe: Ich habe Ihre Ausführungen gerade so verstanden, dass man eigentlich davon ausgehen kann, dass es nach derzeitigem Stand, Dezember 2023, nicht mehr akzeptabel wäre, ohne diese Wirkstoffklasse zu behandeln.

**Herr Prof. Dr. Mertens (DGfN):** Ja, das sehe ich so.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Herr Professor Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich möchte den Punkt ergänzen und dann an Herrn Wanner übergeben. Ein wesentlicher Unterschied in der Patientenpopulation und in den beiden Studien neben den Nierenwerten, die gerade hervorgehoben worden sind, ist – das möchte ich betonen –, dass 54 Prozent der eingeschlossenen Patienten bei EMPA-KIDNEY keinen Diabetes hatten, und das war bei DAPA-CKD nur bei einem Drittel, nämlich 33 Prozent der Menschen, der Fall. Das heißt, gerade für die Frage der Bedeutung für die Menschen mit Nephropathie ohne Diabetes mellitus ist die EMPA-KIDNEY eine deutlich größere Studienpopulation, neben den sicherlich breiteren Einschlusskriterien, was die Nierenfunktion angeht.

Noch einmal: Bei DAPA-CKD mussten alle Patienten eine UACR, also eine Albuminausscheidung von über 200 bis sogar 5.000 haben. Das war bei EMPA-KIDNEY zumindest bei denen mit einer eGFR < 45 nicht der Fall. Aber jetzt an den Nephrologen, Herrn Wanner.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wanner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wanner (DGfN):** Eigentlich hat Herr Professor Müller-Wieland genau mein Argument als Antwort an Frau Preukschat weitergegeben. Wir haben das Studienprotokoll bzw. ich und Oxford zusammen bei Boehringer eingereicht. Wir wollten eine wissenschaftliche Studie machen. Die Frage der Non-Inferiority-Studie, ein Vergleich mit Dapagliflozin, konnte kein Thema sein, weil Dapagliflozin erst viel später bei laufender EMPA-KIDNEY-Studie das Ergebnis brachte. Es ist eine wissenschaftliche Studie. Boehringer hat das Sponsorship übernommen. Wir haben eine breite Population. Das waren überwiegend Nicht-Diabetiker. Alle Arten von nicht-diabetischen Nierenerkrankungen wurden eingeschlossen, und aufgrund des Mechanismus, den Professor Mertens erklärt hat, wirkt ein SGLT-2-Hemmer breit bei allen Nierenerkrankungen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wanner. – Jetzt zurück zu Frau Preukschat.

**Frau Preukschat:** Ich würde gerne einige grundsätzliche Dinge sagen. Die ursprüngliche Frage kam von Frau Bickel. Ich weiß nicht, ob die jetzt aus Ihrer Sicht beantwortet ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich kann sie auch zuerst nehmen, weil sie sich noch einmal gemeldet hat. – Frau Bickel, haben Sie eine Nachfrage dazu? Dann würde ich Sie vorziehen. Wenn Sie einen anderen Themenkomplex haben, würde ich Frau Preukschat nehmen.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. Habe ich das von den Klinikern richtig verstanden, dass die Studie Empagliflozin aus Ihrer Sicht einen weiteren Erkenntnisgewinn bringt, weil sie andere Patienten einschließt als die von Dapagliflozin, einen geringeren Anteil von Diabetikern, dafür

andere Ätiologien der Nierenerkrankungen? Habe ich das richtig verstanden? Vielleicht können Sie mir das noch einmal bestätigen?

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

**Herr Prof. Dr. Wanner (DGfN):** Zum Beispiel hat die EMPA-KIDNEY 807 Patienten mit IgA-Nephritis, eine Form der Glomerulonephritis, eingeschlossen. In der DAPA-CKD waren nur 276 Patienten. Die größte IgA-Nephritis-Studie war in EMPA-KIDNEY eingebettet. Darüber hinaus wurde die eGFR auf 20 Milliliter pro Minute abgesenkt. Das war die Entwicklung über die wenigen Jahre Dapagliflozin. DAPA-CKD hat 25 Milliliter pro Minute. Das sehen die Leitlinien als gleichbedeutend und setzen den Wert auf 20 fest, obwohl sich die Zulassungen ein wenig unterscheiden. Also: ein breiteres Kollektiv, Glomerulonephritis, fokalsegmentale, hypertensive Nierenerkrankungen in wesentlich größerem Umfang, mehr als 3.500 Patienten und eine Absenkung der eGFR auf 20 sind die wesentlichen Unterschiede. – Danke.

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

**Frau Bickel:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Dann Frau Preukschat, bitte.

**Frau Preukschat:** Danke schön. Ich würde gerne vorab einige grundsätzlichen Dinge sagen. Es ist aus wissenschaftlicher Sicht zu begrüßen, dass in der Studie EMPA-KIDNEY Patientinnen und Patienten aus einem breiteren Kollektiv und auch Patientinnen und Patienten ohne Albuminurie, das heißt, mit einer UACR unter 200, untersucht und dadurch bestehende Evidenzlücken aus der Studie DAPA-CKD geschlossen wurden. Das sehen wir absolut auch so. Es ist jedoch so, dass der G-BA und wir damals in unserer Nutzenbewertung auf Basis der Studien DAPA-CKD und DAPA-HF grundsätzlich für alle Patienten und Patientinnen mit CKD einen Zusatznutzen ausgesprochen haben. Das war auch die Frage von Frau Bickel vorhin. In der Anhörung zu Finerenon wurde nochmals bestätigt, dass das jetzt in der Versorgung angekommen ist. Ich zitiere: „Derzeit sollen alle Nierenkranken mit und ohne Typ-2-Diabetes ab 2021 Dapagliflozin erhalten.“ Das war Anlass für die Änderung der zVT und auch Anlass für die zVT, die wir jetzt für die Bewertung herangezogen haben.

Folglich ist Dapagliflozin ein gewichtiger Teil des derzeitigen Therapiestandards und damit zum Beispiel auch für Patienten mit einer CKD ohne Albuminurie. Daraus folgt, dass wir eine Studie brauchen, wenn wir die wissenschaftliche Frage, die sich in der Versorgung heute stellt, beantworten wollen, in der SGLT-2-Inhibitoren, also Dapagliflozin, im Vergleichsarm umfangreich eingesetzt werden können und wurden, genauso wie beispielsweise die ACE-Hemmer. Das ist in der EMPA-KIDNEY-Studie nicht erfolgt.

Man kann sich um die genauen Formulierungen streiten, was erlaubt war und was nicht. Fakt ist, dass nur wenige Prozente, ob es ein Prozent oder drei sind, in der Studie tatsächlich einen SGLT-2-Hemmer erhalten haben. Somit ist diese Studie für unsere heutige Fragestellung nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Noch eine Nebenbemerkung zu diesen Patienten ohne Albuminurie: Wie gesagt, das ist eine Evidenzlücke. Man muss aber auch fair sein. Wenn man sich die Daten anschaut, sieht man, dass die Effekte in dieser Gruppe deutlich kleiner und nicht statistisch signifikant sind. Das heißt, wir haben Patienten mit einem anderen Basisrisiko für die renalen Endpunkte. Das nur noch einmal für die wissenschaftliche Diskussion als Anmerkung.

Ein letzter Punkt: In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass das IQWiG vielleicht einen indirekten Vergleich von Empagliflozin und Dapagliflozin hätte durchführen sollen. Dazu die Erklärung: Das ist die Aufgabe des pU. Das IQWiG bewertet indirekte Vergleiche, sofern sie vorgelegt werden. Das ist eine optionale Option. Das ist hier nicht erfolgt. Daran würde sich die Frage, die ich noch habe, an die Kliniker anschließen. Wie entscheiden Sie derzeit in der Praxis, welchen Wirkstoff Sie einsetzen? Empagliflozin oder Dapagliflozin? – Danke schön.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Wer möchte? Ich sehe die Hände teilweise nicht. Besser ist es, im Chat ein Kreuz zu machen. Ich habe Sie gesehen, Herr Henschel, aber ich nehme zuerst die Kliniker. Herr Professor Mertens.

**Herr Prof. Dr. Mertens (DGfN):** In der Praxis nimmt man die Gliflozine als „äquipotent“ an. So kann ich sagen, wir machen keinen Unterschied. Wir geben sie bei Herzinsuffizienz, bei Diabetes und bei Niereninsuffizienz. Wir haben lange bei der nationalen Versorgungsleitlinie diskutiert, ob es ein Klasseneffekt ist oder ob man einem Medikament den Vorzug geben sollte. Aufgrund aller Daten, die es bislang publiziert gibt, gibt es nicht einen, der heraussticht, sondern es ist ein Klasseneffekt der Medikamente. So kann ich sagen, dass es bei uns so ist, dass es nicht einen Vorzug für ein Gliflozin bei den Indikationen gibt, die wir bisher besprochen haben.

Was bisher noch nicht besprochen, aber meiner Ansicht nach durch die Studie EMPA-KIDNEY richtig betont wurde, ist, dass die Nieren nicht nur im langfristigen Verlauf deutlich besser abschneiden, sondern vor allen Dingen auch akute Nierenschädigungen wesentlich seltener auftreten. Das ist in der EMPA-KIDNEY-Studie, soweit ich weiß, besonders herausgekommen. Das ist etwas, was ich als Nephrologe extrem wichtig finde; denn wir sehen, dass das nicht ein langer Abfall ist, sondern häufig gibt es diese kurzen Einschläge der Nierenfunktion und dann stabilisiert sie sich. Aber diese kurzen Einschläge sind die Ereignisse, die für die Patienten besonders schlimm sind. In der EMPA-KIDNEY ist zum Beispiel sehr gut herausgekommen, dass das protektiv wirkt. Das ist für uns zusätzlich zu den anderen genannten Nachrichten eine der positivsten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mertens. – Herr Professor Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Zwei Aspekte dazu: Frau Preukschat, vielen Dank für die Darlegung. Ich glaube, es bezweifelt vonseiten der Fachgesellschaften niemand, dass das IQWiG die Frage, die ihm gestellt worden ist, formal richtig beantwortet hat. Nur die Kernfrage, weshalb wir hier zusammensitzen, ist, ob es aus medizinischen Aspekten der Versorgung dem Ganzen so nahe kommt, dass wir in Anbetracht der Versorgung die richtige Entscheidung treffen. Das bedeutet zweierlei, einmal die nephrologischen Leitlinien – dafür sind die Nephrologen jetzt in der Runde –, aber auch die Diabetologen nennen grundsätzlich SGL-2-Hemmer als Empfehlung und stellen Empagliflozin und Dapagliflozin nebeneinander, bzw. wenn wir SGLT-2-Hemmer als Klasse nehmen, dann steht immer klar im Text, bei einer Abbildung in der Legende oder sonst im Text der Leitlinien, dass man die Substanz verwenden sollte, für die entsprechende Kardio- bzw. in diesem Fall renale Endpunkte gezeigt sind. Für Deutschland ist das nur bei DAPA-CKD und EMPA-KIDNEY.

Die Problematik der Vergleichstherapie in der Studie für das IQWiG ist: Es war eine ergebnisoffene Studie. Ich gehe jetzt nicht darauf ein, dass DAPA-CKD keine Patienten ohne Albuminurie hatte, das habe ich schon erwähnt. Aber der beträchtliche Zusatznutzen bei der DAPA-CKD-Studie ist letztlich für die Niere festgelegt worden. Ich meine das war am 17. Februar 2022. Die Studie EMPA-KIDNEY wurde am 5. Juli 2022 beendet. Das sind fünf Monate. Alle gängigen Leitlinien 2023 erwähnen beide Substanzen. Wir machen aus medizinischen Gründen keinen Unterschied für diese beiden Substanzen. Deshalb ist es schon relevant, wenn man feststellt, es gibt keinen Zusatznutzen zur Vergleichstherapie. Dann ist die Frage: Es gibt keinen Zusatznutzen, weil man es nicht beurteilt hat oder beurteilen konnte oder wollte? Für uns ist wichtig, was im nächsten Schritt in der Versorgung verstanden wird.

Ich gehe jetzt nicht auf Arzteinformationssysteme ein. Formal müsste man sagen, DAPA-CKD ist da und EMPA-KIDNEY, man muss die Studie beurteilen und stellt fest, dass es keinen, ich sage es einmal, vielleicht klinisch relevanten Unterschied zwischen beiden Substanzen gegeben hat. Aber das ist sowohl in der Kommunikation für die Versorgung und unser Anliegen, dass das bei den Patienten ankommt, wie eventuell auch in dem zweiten Teil des

AMNOG-Verfahrens, über das wir jetzt nicht reden, das dann letztlich der Anker ist, berücksichtigt werden sollte. Das ist unser Dilemma.

Häufig nehmen wir es zumindest so wahr, dass, wenn dort steht, es gibt kein Zusatznutzen, das nicht immer kommuniziert wird, weil man formal die Studie nicht bewertet hat und dass es in der Kommunikation als Negativum ankommt. Wenn man sagt, man hat DAPA-CKD, es gibt keine Daten für einen Zusatznutzen, aber es gibt die Studie, und wenn man die Studie betrachtet – zumindest machen wir es von den Fachgesellschaften – und die Leitlinien, kommt es zu einer gleichwertigen Empfehlung. Das ist unser Thema, das wir gerne in den folgenden Verfahren wiedersehen und wiederfinden würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Herr Henschel, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer):** Bei Frau Preukschat waren, glaube ich, noch einige Punkte offen, zu denen wir uns äußern möchten. Einmal würde sich Herr Ley zum Thema der Zulassung äußern und danach Frau Brunschier zu den Ergebnissen der Studie.

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

**Herr Dr. Ley (Boehringer):** Guten Tag zusammen! Ich möchte kurz zur Evidenz und zur Zulassung von Dapagliflozin sprechen. Wir haben, glaube ich, hinlänglich diskutiert, dass die DAPA-CKD-Studie durchaus nur ein selektiertes Patientenkollektiv untersucht hat, Stichwort Patienten mit einer Makroalbuminurie. Insgesamt hatten die Patienten im Durchschnitt 1 Gramm Proteinurie. Das ist wirklich ein deutliches Risiko für die Nieren, aber auch für das kardiovaskuläre System. Auch der große Anteil von Diabetes-Patienten in der DAPA-CKD-Studie mit über 60 Prozent ist zu nennen. Wie muss man die Zulassung von Dapagliflozin verstehen? Ja, sie haben auch Patienten untersucht, die unabhängig vom Diabetes-Status generell eine chronische Niereninsuffizienz hatten. Aber die Zulassung muss schon im Kontext mit der bestehenden Evidenz gesehen werden, die in der 5.1-Section entsprechend dargelegt ist. Da bezieht sich das Label auf die DAPA-CKD-Studie, die nur eine Teilpopulation von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eingeschlossen hat.

An einer Stelle ist explizit erwähnt, dass es für Dapagliflozin bei Patienten ohne Albuminurie keine Evidenz gibt. Das wird in dem Label explizit erwähnt. Insofern ist es, glaube ich, klar, dass sich die Zulassung nicht generell auf Patienten mit CKD bezieht, sondern entsprechend der Evidenz im Label spezifiziert und eingeschränkt wird.

Zu dem anderen Punkt möchte ich gerne Frau Esther Brunschier bitten, kurz zu der Effektgröße in den Patienten relevanten Outcomes in Patienten mit geringer oder kleiner Albuminurie Stellung zu nehmen. Wir sehen durchaus patientenrelevante Effekte auch in dieser Population, die im Dossier dargestellt wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke Herr Ley. – Frau Brunschier, bitte. Dann Frau Preukschat.

**Frau Brunschier (Boehringer):** Ich möchte kurz das von Herrn Ley Gesagte aufnehmen, dass wir darauf aufbauend sehen, dass die CKD-Leitlinien aktuell noch keine Empfehlung für SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung der CKD enthalten. Das heißt, die geplanten Updates, die das enthalten sollen, beziehen sich im Wesentlichen auf die Evidenz aus der EMPA-KIDNEY selbst. Das heißt, wir haben eine Situation, dass wir ohne diese Evidenz nicht zu dieser Leitlinien-Empfehlung, die als 1 A-Empfehlung geplant ist, kommen würden, wenn wir die EMPA-KIDNEY herausnehmen würden. Das heißt, an der Versorgungssituation, wie sie sich derzeit darstellt, hat die Evidenz aus der EMPA-KIDNEY einen wesentlichen Anteil.

Bei diesem wesentlichen Anteil, der ein breiteres Patientenkollektiv abdeckt, komme ich jetzt zu den Ergebnissen. Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme zusätzliche Auswertungen vorgelegt, die genau dieses Patientenkollektiv hinsichtlich der Albuminurie untersuchen,

damit wir uns den Cut-Off, der zum Beispiel aus der DAPA-CKD kommt, noch einmal anschauen.

Bei dem 200-er Cut-Off haben wir einmal Patienten < 200 und dann die mit 200 Milligramm pro Gramm oder größer in der UACR. Wir sehen sehr konsistente Effekte. Wir haben uns die vier wichtigsten dossierrelevanten Endpunkte angeschaut, aus denen wir aufgrund der Signifikanz der Effekte einen Zusatznutzen ableiten können. Das sind die Progression der Nierenerkrankungen, das Nierenversagen, die Gesamthospitalisierung mit der Operationalisierung Zeit bis zur ersten Hospitalisierung und die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse. Wir sehen für alle vier schwerwiegenden Endpunkte konsistente Effekte, keine Effektmodifikationen und für die Gesamthospitalisierung sogar in der Gruppe mit Albuminurie < 200 signifikante Effekte, genauso wie für die schwerwiegenden Ereignisse in der Gesamtrate unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse.

Aus diesem Grund sehen wir sehr deutliche Ergebnisse, dass auch diese Patienten relevant und signifikant von der Behandlung mit Empagliflozin profitieren. Wie gesagt, das Novum ist, dass diese Patienten eingeschlossen sind und diese Endpunkteffekte gezeigt und belegt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Brunschier. – Jetzt habe ich noch einmal Frau Preukschat und dann Frau Bickel. Frau Preukschat, bitte.

**Frau Preukschat:** Danke schön. Mit meiner Aussage, dass wir in der Gruppe der Patienten ohne Albuminurie keinen signifikanten Effekt haben, habe ich mich auf den Endpunkt Time to First Occurrence of end-stage kidney disease or sustained decline, den eGFR bezogen, die Sie im Anhang dargestellt haben. Da sieht man deutlich das vollkommen andere Basisrisiko in dieser Gruppe für diese Endpunkte und bezogen auf diesen aus meiner Sicht wichtigen Endpunkt einen nicht signifikanten Effekt.

Noch eine Anmerkung zu dem Thema, wofür Dapagliflozin zugelassen ist: Dapagliflozin ist eindeutig auch für die Patienten ohne Albuminurie zugelassen. Deshalb war diese Patientengruppe auch Teil der Nutzenbewertung zu Dapagliflozin. Wir haben als Unsicherheit sowohl in unserer Bewertung als auch in den Tragenden Gründen des G-BA adressiert, dass keine Patienten und Patientinnen mit Albuminurie eingeschlossen waren. Wir haben aber keine Gruppe aufgemacht, von der wir gesagt haben, wir glauben, das ist so ein relevanter Effektmodifikator, wir betrachten diese Gruppe alleine und haben gesagt, für die Gruppe ist der Zusatznutzen nicht belegt. Dann würden wir heute die Diskussion anders führen. Das noch einmal dazu.

Noch ein Kommentar zu den Ausführungen von Herrn Müller-Wieland: Ich verstehe dieses Kommunikationsproblem. Wir müssen bei der Kommunikation an allen Stellen aufpassen, dass immer klar ist, gegenüber welcher Vergleichstherapie der Zusatznutzen ausgesprochen wurde. Da stimme ich Ihnen zu. Das führt in diesen Themenfeldern, in denen wir ein sehr dynamisches Geschehen haben und die zVT anpassen müssen, um beim Stand der aktuellen medizinischen Erkenntnisse zu bleiben und mithalten zu können, verständlicherweise zu Problemen. Da ist eine eindeutige Kommunikation an den verschiedenen Stellen auf jeden Fall wichtig. – Danke schön.

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

**Frau Bickel:** Vielen Dank. Ich habe eine Nachfrage zu den Leitlinien, weil Frau Brunschier gerade erwähnt hat, dass die Aktualisierung der Leitlinie zumindest für die nicht diabetesbedingte Nephropathie noch nicht vorliegt. Vielleicht könnten die Kliniker etwas dazu sagen, warum das noch nicht der Fall und wann damit zu rechnen ist.

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

**Herr Prof. Dr. Wanner (DGfN):** Die Leitlinie wurde von KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes, jetzt überarbeitet und ist für April 2024 in Kidney International angekündigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. – Herr Professor Müller-Wieland, das gleiche?

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Genau, dann ziehe ich das zurück.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. Frau Bickel, klare Antwort?

**Frau Bickel:** Was war denn der Grund? Für die diabetische Nephropathie gab es schon die Aktualisierung. Was ist der Grund, dass man das so viel später macht?

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

**Herr Prof. Dr. Wanner (DGfN):** Die Ereignisse zu neuen Daten überschlagen sich. Die KDIGO hat das erste Mal zum Management of CKD bei Typ 2 Diabetes im Jahr 2020 die Leitlinie herausgegeben. 2022 wurden die Leitlinien überarbeitet, wobei aber nur Finerenon als neue Substanz mit den großen Studien hineinkam und EMPA-KIDNEY mit dem großen überwiegenden Anteil von nicht-diabetischen Erkrankungen, wo man jetzt auf CKD kam, wurde in der dritten Phase überarbeitet. Da die Überarbeitungen immer einige Monate dauern, das geht dann durchs public review, ist es erst für 2024 angekündigt. Schneller ging es wohl nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wanner. – Herr Henschel.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer):** Ich würde gerne noch etwas zu den Möglichkeiten von Vergleichen sagen, weil Frau Preukschat das Thema indirekte Vergleiche erwähnt hat. Wir haben mit der EMPA-KIDNEY-Studie einen Vergleich von etwas SGLT-2-Inhibitor patientenindividuell gegen 100 Prozent Empagliflozin im Interventionsarm. Die Hintergrundtherapie ist vergleichbar. Falls man einen sehr hohen Anteil von SGLT-2-Inhibitoren in der zVT erwarten würde, wäre die EMPA-KIDNEY nicht für einen direkten Vergleich verwendbar. Das verstehe ich so, und es ist auch kein sehr hoher Anteil gegeben. Dennoch ist die Vergleichssituation in diesem Verfahren etwas besonders.

Warum? Eine Änderung der zVT haben wir schon gesehen, das ist nicht neu, nach Dossiereinreichung eher selten, aber das gab es auch schon. Änderungen bei der zVT einer gleichen Substanzklasse haben wir auch schon gesehen, das ist ebenfalls nicht neu. Auch patientenindividuelle Komponenten in der zVT sehen wir immer wieder. Was ist dann das Besondere? Das Besondere ist hier aus unserer Sicht die Kombination dieser Punkte. Hier wird eine neue Vergleichstherapie nicht einer alten hinzugefügt wie man das manchmal sieht, dann wäre ein direkter Vergleich noch gegen die alte zVT machbar.

Die neue zVT ersetzt hier aber auch keine alte Therapie. Für diesen Vergleich müsste die zVT dann Dapagliflozin lauten. Hier wird eine neue Komponente einer alten Vergleichstherapie patientenindividuell hinzugefügt, quasi in Teilen beigemischt, und das bei Substanzen der gleichen Wirkstoffklasse, und, ich habe es erwähnt, bei parallel gelaufenen Langzeitstudien. Dann ergibt sich die Situation, man könnte nicht einmal einen indirekten Vergleich durchführen. Es gibt nämlich keine Vergleichsstudie mit Dapagliflozin, die die Kriterien der zVT erfüllt. Dapagliflozin hat zu Recht, das haben wir gerade gehört, einen Zusatznutzen bekommen, aber mit einer Studie mit 100 Prozent Dapagliflozin im Vergleichsarm. Eine Studie, die patientenindividuell Dapagliflozin einsetzt, ist uns zumindest nicht bekannt.

Daraus ergibt sich mit den Langzeitstudien aus unserer Sicht ein Dilemma. Ich habe den Treatment Switch schon erwähnt. Dieses Dilemma wird dadurch verstärkt, dass wir weder einen direkten noch einen indirekten Vergleich machen könnten, und das aus Prinzip, weil es die zVT nicht zulässt. Es war mir wichtig, das festzuhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich nehme das einfach zur Kenntnis. Ich möchte das jetzt nicht diskutieren. Angesichts der erwähnten, auch in Leitlinien künstlich zum Ausdruck gekommenen Gleichwertigkeit von DAPA und EMPA, würde ich mir die Frage stellen:

Was wäre passiert, wenn wir mit irgendeinem alten Hündchen als zVT weitergelaufen wären? Da wären dieselben Fachgesellschaften, die heute in einer gewissen Betroffenheit hier sitzen, wobei Herr Müller-Wieland ausdrücklich sagt, er will nur, dass es am Ende nicht schlechter rüberkommt – Das war eine relativ klare Aussage. Dann hätten wir vielleicht andere Diskussionen. Ich erinnere mich an frühere Zeiten. Das ist der Fluch der frühen Geburt, dass man schon zwölf oder 13 Jahre AMNOG macht und wir beschimpft wurden, dass die zVT nicht angepasst wurden. DAPA musste man umsetzen. Das ist ganz logisch. Dass das zu methodischen Problemen führt, ist auch klar. Der entscheidende Punkt ist: Wie bekommt man es am Ende über die Rampe, ohne dass in der klinischen Praxis der Eindruck entsteht, EMPA sei schlechter als DAPA, sage ich einfach einmal für mich. Das ist der Punkt. – Jetzt habe ich Herrn Mertens, der sich gemeldet hat. Herr Professor Mertens.

**Herr Prof. Dr. Mertens (DGfN):** Ich würde dazu einen kurzen Kommentar geben, dass wir immer wieder darüber sprechen, dass unterschiedliche Kollektive von Patienten eingeschlossen wurden. In der Fachgesellschaft wird wohl sehr stark betont, wie unterschiedlich die Risikokonstellationen für Nierenkrankheiten sind, da diese Medikamentenklasse auch für die Herzinsuffizienz extrem wichtig ist. Meine Sorge ist, gerade wenn man das falsch rüber bringt, dass die Patienten und vor allem die niedergelassenen Ärzte komplett verwirrt sind, was sie wann geben sollen. Wir haben von den Studienlagen her das Gefühl, dass sie gleich wirken. Wir geben sie synonym.

Aber wenn wir sagen, der eine hat mehr Herzinsuffizienz, der andere hat mehr Niereninsuffizienz und die Studienlage gleich ist, aber unterschiedliche Bewertungen kommen, halte ich das für einen Schaden, den man sich kaum vorstellen kann, gerade weil ich glaube, dass es keine Evidenz von DAPA-CKD für Niedrig-Proteinurie-Patienten gibt. Diese Diskussion könnte zu mehr Schaden führen, als dass sie den Patienten und den Ärzten nützt.

Das möchte ich noch einmal nach vorne bringen. Wir geben in einem Showcase ein Beispiel, das in der Versorgung ein katastrophales Bild abgibt. Ich kann aus meiner Sicht nur sagen, alle Kollegen, die ich kenne, und ich selbst setzen es gleichartig ein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Mertens. – Herr Rasch, vfa.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Vielen Dank. Meine Anmerkung geht in Richtung dessen, was Herr Henschel und Sie, Herr Professor Hecken, gesagt haben. Es ist hier zusätzlich unglücklich, weil diese Definition einer optimierten Standardtherapie bei solchen Studien ein schwer antizipierbares Ziel darstellt. Auch die Zielerfüllung ist von außen schwer antizipierbar. Es gleicht manchmal einem Moving Target in Bezug auf die Interpretation bei der Bewertung. Eine Langzeitstudie wird mit einem sich verändernden Standard prozessual irgendwo zum Nachteil. Das sind Fragestellungen, die an sich nicht neu sind, die wir hier diskutieren. Das haben Sie auch angemerkt.

Aber es ist besonders unglücklich, wenn eine ganze Wirkstoffklasse selbst zum Standard wird. Dann gibt es diese Verschiebung, und formal gibt es dann keine Möglichkeit mehr für den Zusatznutzennachweis. Das führt zu unterschiedlichen Zusatznutzennachweisen, einmal mit, einmal ohne Zusatznutzen. Aber es gibt auf der anderen Seite kein klares nachvollziehbares Bekenntnis im AMNOG hin zur neuen zweckmäßigen Vergleichstherapie, hin zu den neuen Wirkstoffklasse, SGLT-2-Inhibitoren als neuen Standard. Das ist dann doppelt unglücklich. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rasch, wobei wir das durch die Änderungen der zVT eigentlich antizipiert haben. Vor diesem Hintergrund haben wir die Situation. Das ist logisch, das haben wir hundertmal gehabt. Der erste hat den Vorteil, dass er sich gegen die alten Hündchen vergleicht. Entschuldigung, wenn ich das jetzt so sage. Dann hast du eine Supertherapie, die sich durchsetzt, eine neue Wirkstoffklasse, die wird sehr schnell zum Versorgungsstandard. Ein anderer hat auch eine längere Studie laufen. Dann stehst du vor der Frage: Bewertest du das noch gegenüber dem alten Therapiestandard? Das

würde in der Praxis auch verwirren, weil jeder sagen würde, das ist doch überhaupt nicht mehr der Therapiestandard, oder bewertest du es gegenüber dem neuen? Gegenüber dem neuen gibt es keine direkt vergleichenden Daten. Das ist etwas, was wir hier schon fünfzehnmal oder hundertmal hatten. Deshalb ist das am Ende eine Frage, wie man es rüber bekommt. Wenn ich höre, was in den Leitlinien angedacht ist, scheint das auch in diese Richtung zu gehen.

Ich habe jetzt keine weiteren Anmerkungen, Fragen, Bemerkungen, Kritikpunkte mehr. Dann würde ich Ihnen, Herr Henschel, wenn Sie es wünschen, das letzte Wort geben.

**Herr Dr. Henschel (Boehringer):** Lassen Sie mich noch einen Punkt ergänzen: Ich glaube, das Neue ist hier tatsächlich, zumindest haben wir das festgestellt, dass die neue Therapie „nur“ patientenindividuell hinzugefügt wird. Es ist nicht so, dass ein indirekter Vergleich gegen 100 Prozent Dapagliflozin gefordert werden würde.

Lassen Sie mich kurz die gemeinsame Diskussion zusammenfassen: Ich glaube, Hauptpunkte der Diskussion waren sicherlich die Fragen zur Umsetzung der zVT und zur Eignung der Studie. Darauf möchte ich kurz eingehen. Wurde die zVT in der EMPA-KIDNEY Studie adäquat umgesetzt? Wir sind der Meinung, ja. Auch in der vorhandenen zVT ist unsere Studie verwertbar, weil die zVT umgesetzt worden ist; denn die Studie wurde so konzipiert, dass die Therapie individuell auf die Patienten abgestimmt werden konnte. Patienten, für die bereits Evidenz bestand, wurden von vornherein ausgeschlossen. Patienten, die im Verlauf der Studie SGLT-2-Inhibitoren brauchten, konnten diese bekommen. Es gab keine Einschränkung in der Therapie.

Die zweite Frage ist: Ist die Studie geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten? Auch hier ist unsere Antwort ein klares Ja. Es handelt sich um eine Langzeitstudie mit hoher methodischer Qualität. Bei der Vermeidung von Nierenversagen sehen wir eine Reduktion um nahezu 30 Prozent. Die Studie ergänzt die bislang vorhandene Evidenz, vor allem mit Blick auf Versorgungsrelevanz und Praxisnähe. Damit schließen wir, wie beschrieben, eine Evidenzlücke. Auch die Leitlinien spiegeln das so wider.

Alles in allem ist die EMPA-KIDNEY Studie hervorragend geeignet, einen Zusatznutzen von Empagliflozin abzuleiten. Damit herzlichen Dank für die Diskussion und Ihnen alles Gute.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Experten, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich wägen, was hier diskutiert worden ist. Damit schließe ich diese Anhörung, wünsche Ihnen, die uns jetzt verlassen – ich glaube, Herr Professor Ertl, Sie bleiben noch zur nächsten Anhörung – einen schönen Tag und falls wir uns nicht mehr sehen, frohe Weihnachten, einen guten Rutsch, und irgendwann im nächsten Jahr ist die nächste Anhörung. Dann müssen wir uns wieder über die Fragen der Neuzeit unterhalten. Aber wir freuen uns über jede Innovation, die es gibt. Wenn es überall so dynamisch wäre wie hier und man Wirkstoffklasseneffekte hätte, von denen man sagen kann, das ist schon beachtlich, dann ginge es uns allen in vielen anderen Therapiegebieten besser. In diesem Sinne schließe ich diese Anhörung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15:35 Uhr