



Mündliche Anhörung

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

hier: Tirzepatid (D-987)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. März 2024
von 10:00 Uhr bis 11:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Kraus

Frau Dr. Nicolay

Herr Killer

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmender der **Forscherguppe Diabetes e. V. München:**

Herr Prof. Dr. Hummel

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

Herr Dr. Klinge

Herr Prof. Dr. Müller

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

Herr Hartmann

Frau Dr. Hannink

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

Frau Dr. Lucas

Frau Stürmlinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Karuza

Herr Dr. Bornholdt

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ohne Rücksicht auf die Karwoche machen wir hier unser Programm. Wir beginnen mit Tirzepatid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen. Es ist eine Markteinführung, die nach § 35 a zu beurteilen ist. Grundlage der heutigen Anhörung ist zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Lilly Deutschland GmbH und die Dossierbewertung des IQWiG vom 7. Februar dieses Jahres.

Wir haben Stellungnahmen dazu vom pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, eine gemeinsame Stellungnahme von DDG, DAG, DGE, DGIM, von D•A•CH, der Gesellschaft für Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen e. V. und von der Forschungsgruppe Diabetes e. V. München sowie von anderen Herstellern, namentlich Novo Nordisk Pharma GmbH, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis Deutschland und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit überprüfen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein: Frau Professor Dr. Kretschmer, Herr Dr. Kraus, Frau Dr. Nicolay und Herr Killer, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Müller-Wieland, für die Forschungsgruppe Diabetes e. V. München Herr Professor Dr. Hummel, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Dr. Klinge und Herr Professor Dr. Müller – er fehlt noch –, für Novo Nordisk Pharma Herr Hartmann und Frau Dr. Hannink, für Boehringer Ingelheim Frau Dr. Lucas und Frau Stürmlinger, für Sanofi-Aventis Deutschland Herr Dr. Karuza und Herr Dr. Bornholdt sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Ich frage noch einmal nach Herrn Professor Dr. Müller. – Er ist noch nicht da.

Dann gebe ich Ihnen, Frau Kretschmer – Sie haben wahrscheinlich das große Los gezogen, die Gelegenheit, einzuführen und uns an Ihrer Stellungnahme teilhaben zu lassen. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Die entscheidende Frage, über die wir heute wahrscheinlich intensiv diskutieren müssen, ist die Frage, ob die Studie anzuschauen ist oder nicht. Sie haben das Wort, Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Vielen Dank, Herr Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Wie Sie gesagt haben, sind wir heute mit dem Wirkstoff Tirzepatid und der Zulassung für Diabetes Typ 2 bei Ihnen. Damit Sie die Gesichter mit Funktion und Namen zusammenbringen, stellen sich die Kollegen gleich selber vor. Dafür übergebe ich an meinen Kollegen, Herrn Killer.

Herr Killer (Lilly Deutschland): Guten Morgen zusammen! Jonas Killer ist mein Name. Ich arbeite im Bereich Market Access und war für die Erstellung des Nutzendossiers zuständig. Ich übergebe an meinen Kollegen, Herrn Dr. Kraus.

Herr Dr. Kraus (Lilly Deutschland): Guten Morgen! Mein Name ist Marius Kraus. Ich bin als Mediziner bei Lilly Deutschland tätig und habe im vorliegenden Dossier die medizinische Perspektive verantwortet und übergebe an meine Kollegin, Frau Dr. Nikolay.

Frau Dr. Nicolay (Lilly Deutschland): Guten Tag! Mein Name ist Claudia Nikolay. Ich bin verantwortlich für alle statistischen Fragen rund um die klinischen Studien und das eingereichte Dossier. Ich gebe zurück an Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Mein Name ist Beate Kretschmer. Ich leite die Abteilung Market Access. – Diabetes mellitus Typ 2 ist bekanntermaßen eine chronische Erkrankung, die, wenn sie zu spät erkannt und unzureichend behandelt wird, im späteren Verlauf mit multiplen Komorbiditäten verbunden ist. Langfristig kann dies zu Nierenversagen mit Dialysepflicht, Erblindung und Amputation führen. Ursachen für den Diabetes Typ 2 sind vornehmlich Bewegungsmangel, verbunden mit einer hochkalorischen Ernährung. Bei einem Teil der Patienten ist eine genetische Prädisposition wahrscheinlich. Es kommt zu einer Insulinresistenz, die schnell fortschreitet und bisher selten umkehrbar ist.

Die medikamentösen Therapiealternativen für den Typ-2-Diabetes haben sich in den letzten zehn Jahren deutlich verbessert. Allerdings fehlen Medikamente, die das Potenzial haben, Werte von Stoffwechselgesunden herbeizuführen, ohne dabei ein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko zu besitzen und dabei zu einer relevanten Gewichtsreduktion zu führen. Nach den Leitlinien stehen die Reduktion der Blutzuckerwerte und die Gewichtsabnahme besonders im Fokus.

Mit Tirzepatid haben wir die Möglichkeit, genau diese Wirkung zu erreichen, da wir über GLP1 und GIP-Rezeptoren Wirkorte erreichen, die eine Schlüsselstellung im Stoffwechsel darstellen. Durch den dualen Wirkmechanismus kann ein bedeutsamer Unterschied in der Therapie erreicht werden. Insgesamt liegen sechs Studien für Tirzepatid vor. Die Ergebnisse gehen alle in die gleiche Richtung. Um die Wirkung für die Nutzenbewertung darzulegen, haben wir Ihnen Daten aus zwei der sechs Studien vorgelegt, und zwar die Daten aus der SURPASS-4- und der SURPASS-6-Studie. Bei diesen Studien handelt es sich um hochwertige Studien, die 2018 und 2020 auf der Grundlage der damals gültigen Leitlinie geplant und durchgeführt wurden. Mit der SURPASS-6-Studie waren wir 2020, vor Beginn der Studie, bei der G-BA-Beratung und haben sie auf der Basis des Feedbacks angepasst und gleich im Jahr 2020 gestartet.

Beide Studien konnten die Überlegenheit von Tirzepatid bei den Patienten nachweisen, die erstmals eine Insulintherapie benötigten oder für die eine intensiviertere Insulintherapie angezeigt war. Darüber hinaus erfüllen die Studien die Anforderungen des G-BA im Hinblick auf die Vergleichs- und Vortherapien vollständig. Der G-BA hatte für die Patienten mit initialer Insulintherapie, also die SURPASS-4-Studie, mindestens zwei orale Vortherapien gefordert und für Patienten mit intensivierter Insulintherapie, also die SURPASS-6-Studie, keine regelhafte Notwendigkeit von weiteren Antidiabetika gesehen. Trotzdem gab es keine Würdigung unserer Ergebnisse.

Auch liegt die Kritik vor, dass die Vorgaben der Nationalen Versorgungsleitlinie in den Studien nicht eingehalten wurden, insbesondere, dass es auf der Basis der Risikofaktoren der Patienten keine individualisierten Therapieziele in Form von HbA1c-Werten gab und diese nicht nachverfolgt wurden. Es steht also die Frage im Raum, ob gegebenenfalls Verzerrungen bestanden, die die Ergebnisse im Sinne von Tirzepatid beeinflusst haben.

Wir sehen die Kritik an unseren Studien als ungerechtfertigt an, und dafür gibt es mehrere Gründe. Erstens. Im Hinblick auf die Empfehlungen in der Nationalen Versorgungsleitlinie und die HbA1c-Werte ist es wichtig, festzuhalten, dass der HbA1c-Wert ein Abbild der mittleren und großen Konzentration über die Zeit ist. In der klinischen Praxis wird der individualisierte HbA1c-Wert anhand der Messung des Nüchternblutzuckers und durch die Wahl der Insulindosis entsprechend des Insulindosierungsschemas erreicht. Genau so sind wir in den beiden Studien vorgegangen.

Zweitens war aufgrund der Stoffwechsellage bezogen auf die Ausgangs-HbA1c-Werte und Nüchternblutzuckerwerte der Patienten eine erstmalige Insulin-Therapie bzw. eine intensiviertere Therapie angezeigt. In beiden Studien erforderten der Krankheitszustand und das Risikoprofil eine Therapieeskalation, und die Patienten kamen für die Studienmedikation infrage.

Drittens. Höhergradig multimorbide Patienten, Patienten mit einer geringen Lebenserwartung oder eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten waren entsprechend dem üblichen Vorgehen in klinischen Studien der Diabetologie ausgeschlossen.

Viertens. Auf der Basis der Arzt-Patienten-Gespräche vor dem Start der Studie wurde sichergestellt, dass nur Patienten therapiert wurden, die der Behandlung zugestimmt haben, die der Belastung der Therapie gewachsen waren und die für das vorliegende Studienprotokoll inklusive der Insulintitration klinisch geeignet waren.

Fünftens entsprach das Titrationsschema in der SURPASS-6 den Vorgaben der G-BA-Beratung und wurde abweichend vom ursprünglich eingereichten Studienprotokoll auf die Werte der Leitlinien wie vom G-BA und vom BfArM empfohlen angepasst.

Sechstens lagen die tatsächlichen Mittelwerte der Nüchternblutzuckerwerte im Studienverlauf in der SURPASS-4 und der SURPASS-6 in dem von den Leitlinien geforderten Korridor von 100 bis 125 Milligramm pro Deziliter.

Siebtens ist davon auszugehen, dass sich die Eignung der Patienten für die Studien bei einer Studiendauer von 52 Wochen nicht relevant geändert hat und damit eine grundsätzlich andere Therapie notwendig geworden wäre.

In den Studien wurde darüber hinaus per Protokoll alles getan, um ein patientenindividuelles Vorgehen zu ermöglichen. Sowohl in der SURPASS-4 als auch in der SURPASS-6 waren dies erstens klare Beschreibungen und Anweisungen für die Ärzte und Patienten zum Insulinmanagement. Das Protokoll sah hier vor, dass von den Vorgaben abgewichen werden konnte, wenn es von den Patienten oder vom Studienzentrum als angemessen erachtet wurde.

Zweitens sollten die Patienten die Insulindosierung und deren Anpassung dokumentieren und bei Unsicherheiten das Studienzentrum kontaktieren.

Drittens konnten Abweichungen vom Insulintitrationsschema auf der Basis der erhobenen klinischen Parameter inklusive des Hypoglykämie-Risikos im gesamten Studienverlauf erfolgen.

Viertens konnte die Insulintherapie unterbrochen oder sogar ganz abgesetzt werden, wenn es nach Bewertung der klinischen Parameter notwendig oder möglich war.

Alle diese Aspekte zeigen, dass Patienten auf der Basis ihrer individuellen Bedürfnisse und konform zu den Vorgaben der Nationalen Versorgungsleitlinie behandelt wurden. Dies hatte in den Studien die Konsequenz, dass es zahlreiche Abweichungen vom Insulindosierungsschema durch Arzt- und Patientenentscheidungen gab, die entsprechend dokumentiert wurden. Außerdem lagen während und am Ende der 52-wöchigen Studie die HbA1c-Werte breit gestreut über dem Zielkorridor der Versorgungsleitlinie vor.

Was zeigen die Ergebnisse der SURPASS-4- und der SURPASS-6-Studie? In beiden Studien konnten wir statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Tirzepatid gegenüber den Insulintherapien nachweisen, und zwar bei folgenden Endpunkten: Erstens signifikant weniger symptomatisch bestätigte schwere und nicht schwere Hypoglykämien. Diese traten sowohl bei hohen als auch bei niedrigen Nüchternblutzuckerwerten auf. Zweitens Nachweis eines verbesserten und klinisch relevanten Gesundheitszustands und eine verbesserte Lebensqualität. Drittens bisher unerreichte HbA1c-Wertreduktionen mit dem Potenzial, Patienten in den Bereich von Stoffwechselgesunden zu drängen. Viertens erstmalig die Reduktion des Körpergewichts im zweistelligen Prozentbereich und das bei einem Sicherheitsprofil, das mit dem der GLP-Agonisten vergleichbar ist und mit dem in der täglichen Praxis mittlerweile geübt umgegangen wird. Insgesamt sind die Ergebnisse von außerordentlicher Bedeutung für die Patienten und entsprechen den Forderungen der Nationalen Versorgungsleitlinie, der DDG-Praxisleitlinie und den internationalen Leitlinien.

Zusammenfassend stellen wir fest, die Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 erfüllen die Kriterien, die unter anderem die Nationale Versorgungsleitlinie für diese Patienten fordert, und sie bilden außerdem die Versorgungsrealität ab. Die Individualisierung in den Studien war durch ein flexibles Studienprotokoll möglich. Dies zeigt sich in den Ergebnissen zu den HbA1c-Verläufen über die Studie hinweg. Wenn Hyperglykämien auftraten, dann sowohl bei niedrigen als auch bei höheren Nüchternblutzuckerwerten. Es ist daher sehr unwahrscheinlich, dass die Vorteile von Tirzepatid bei diesem Endpunkt in einem Zusammenhang mit dem Insulindosierungsschema stehen, erzielt Tirzepatid bisher unerreichte glykämische Kontrolle, eine Gewichtsreduktion im zweistelligen Prozentbereich ohne substanzeigenes Hyperglykämie-Risiko und das bei einer verbesserten Lebensqualität. Damit sind die vorliegenden Studiendaten vollumfänglich zu berücksichtigen, und die klinisch bedeutsamen Vorteile rechtfertigen einen beträchtlichen Zusatznutzen in allen drei Anwendungsgebieten. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. Ich stelle zunächst für das Protokoll fest, dass Herr Professor Müller von der AkdÄ seit 10:08 Uhr zugeschaltet ist. – Meine ersten Fragen gehen an die Kliniker, weil es – ich sagte es eingangs – um die Frage geht, ob und welche Relevanz aus der Vierer- und Sechser-Studie überhaupt abzuleiten ist, und Sie haben dazu in Ihren Stellungnahmen Position bezogen. Erste Frage: Gemäß der NVL sollen individualisierte Therapieziele für den HbA1c-Wert vereinbart werden. Wurde dies nach Ihrer Einschätzung in den vorliegenden Studien umgesetzt? Hier hat man einen Score zugrunde gelegt, und das ist eine Frage, die vom IQWiG kritisch gesehen wurde.

Dann wurde in den Studien eine strikte Insulintitration auf einen vorgegebenen Nüchternblutzucker-Zielwert festgelegt. Wie schätzen Sie dieses Vorgehen ein? Auch das ist kritisiert worden. Dritter Punkt: Wie ist die Evidenz der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen zu beurteilen, die vor dem Beginn einer Insulintherapie noch keine vorangegangene Behandlung mit einem SGLT2-Hemmer oder einem GLP1-Agonisten erhalten haben? Soll bei diesen Patienten im Rahmen der Eskalation zu einer ICT eine Behandlung mit SGLT2 oder GLP1 neu begonnen werden? Ist das der Standard, wie Sie ihn definieren würden? – Das wäre das erste Paket, das ich als Frage an die Kliniker richten würde. Wer möchte dazu etwas sagen? – Ich sehe die Kliniker nicht vor mir. Sie müssten sich im Chat bemerkbar machen. Herr Dr. Klinge von der AkdÄ, bitte.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Ich habe es nicht geschafft, elektronisch die Hand zu heben. Zu Ihren drei Fragen: Natürlich gibt es in den Studien keine individuelle Berücksichtigung von HbA1c-Therapiezielen. Ich finde das aber auch in klinischen Prüfungen ausgesprochen kompliziert. Es ist sicherlich sehr schwierig, ein individuelles HbA1c-Ziel in solchen Studien zu parametrisieren. Von daher kann ich sowohl die Kritik des IQWiG nachvollziehen, wüsste aber gleichzeitig nicht, wie es technisch umsetzbar ist. Das ist nicht das größte Problem an dieser Stelle.

Die Zielwerte für die Nüchternblutzuckerwerte, die Titrationsschemata für das, was ich in meiner klinischen Tätigkeit regelmäßig mache, sind viel zu niedrig. Wir titrieren nicht auf so niedrige Nüchternblutzuckerwerte. Das führt sicherlich zu einer deutlichen Zunahme von Unterzuckerungen und wäre etwas, was wir insbesondere bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten im klinischen Alltag sicherlich nicht tun würden.

Zu Ihrer dritten Frage, der Evidenz zum Thema kardiovaskuläres Risiko: Ich denke, dass der Einsatz des SGLT2-Inhibitors bei Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung schon einige Zeit lang Standard ist, sodass wir Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung primär auf jeden Fall zusätzlich mit einem SGLT2-Inhibitor behandelt würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Klinge. Wer möchte sonst noch etwas sagen? – Ich sehe niemanden. Sie müssten sich mit dem X melden. Ich sehe jetzt Herrn Dr. Kraus.

Herr Dr. Kraus (Lilly Deutschland): Ich möchte bezüglich der patientenindividuellen HbA1c-Ziele ergänzend hinzufügen, wir hätten aus unserer Sicht auch nicht erwartet, wenn es HbA1c-patientenindividuelle Vorgaben gegeben hätte, dass die Ergebnisse grundlegend anders ausgeschaut hätten. Wir haben gesehen, es ist über einen sehr breiten HbA1c-Korridor verteilt. Insofern bildet das die klinische Realität ab. Bezüglich der Insulintitration vertreten wir die Position, dass die DDG-Praxisempfehlung hier für Menschen mit Typ-2-Diabetes durchaus einen Korridor von 100 bis 125 Milligramm pro Deziliter Nüchternblutzuckerwert als Titrationsziel vorgibt. Zu dem dritten Punkt bezüglich der SGLT2-Inhibitoren bzw. der GLP1-Rezeptor-Agonisten: Wir haben hier die vorliegende zVT für die Zielpopulation umgesetzt. Darüber hinaus ist in der Nationalen Versorgungsleitlinie an der Stelle aus unserer Sicht die Evidenz nicht eindeutig. Die Leitlinien-Kommission gibt hier in der Kombination mit Insulintherapie eine mögliche Interpolierbarkeit der Ergebnisse aus den kardiovaskulären Outcome-Trials für SGLT2-Inhibitoren und GLP1-Rezeptor-Agonisten an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Herr Hecken, wir haben ein technisches Problem. Ich versuchte, im Chat ein X zu setzen. Da bekam ich die Nachricht, „Ihre Nachricht kann nicht gesendet werden“.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bin auch etwas irritiert. Ich frage jetzt einmal ab, weil ich die Leute teilweise nicht sehe. Herr Klinge hat sich noch einmal gemeldet. Dann würde ich Herrn Müller-Wieland und Herrn Hummel ansprechen, weil ich von denen auch kein X sehe und die Bilder nicht habe. Ich weiß nicht, ob sie mittlerweile rausgeflogen sind. In der Namensliste sehe ich sie auch nicht mehr. Herr Dr. Klinge von der AkdÄ.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Nur eine kurze Anmerkung zum letzten Punkt, zu der Frage, was die NVL zum Thema SGLT2-Inhibitoren sagt: Das sagt die NVL anders als das, was Sie gerade geschildert haben. Sie sagt eindeutig, bei Patienten, die bisher keine medikamentöse Therapie hatten und eine kardiovaskuläre Vorerkrankung haben, ist die S-Therapie Metformin plus ein SGLT2-Inhibitor oder ein GLP1-Analogon. Das ist im Therapiealgorithmus eindeutig hinterlegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt Herr Kraus dazu, und danach würde ich Herrn Müller-Wieland und Herrn Hummel fragen.

Herr Dr. Kraus (Lilly Deutschland): Zur Präzisierung: Ich hatte mich auf die die Fortführung der entsprechenden SGLT2-Inhibitor- oder GLP1-Rezeptor-Therapie bei Aufnahme der zVT bezogen und nicht auf die initiale Dosierung dieser Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich frage einmal in die Runde: Herr Müller-Wieland, Herr Hummel oder Herr Professor Müller, haben Sie Ergänzungen dazu, weil ich jetzt die Kliniker gefragt hatte? – Herr Müller-Wieland, bitte. Jetzt sehe ich Sie auch.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Es tut mir leid, ich hatte auch technische Probleme und habe nicht ganz so viel mitbekommen. Deshalb kann ich nicht ganz den Anknüpfungspunkt ergänzen, aber vielen Dank für die Frage. Ich würde dazu drei, vier Anmerkungen machen. Das eine ist vielleicht vom Ausgangspunkt her, dass zumindest die Europäische und amerikanische Diabetesgesellschaft die Therapie des Typ-2-Diabetes – Ich denke, da haben wir auch nationalen Konsens. Ich halte es für wichtig, dass wir in vier therapeutischen Strategien und zwar parallel versorgen und adressieren; einmal die kardiovaskuläre Risikofaktoreinstellung, dann die Therapie bei sehr hohen oder manifesten ASCVD oder atherosklerotisch kardiovaskulärer Erkrankung und/oder renalem Risiko, dann die Strategie der optimalen Blutzuckersenkung und – ich glaube, das ist jetzt wichtig – begleitend beim Typ-2-Diabetes bei den verschiedenen Therapien auch die weitere Gewichtsreduktion auszunutzen.

Das bedeutet insgesamt bei der Entwicklung, die wir alle kennen, dass die Indikation zur Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes – und ich glaube, da gibt es auch einen Konsens – deutlich nach hinten rutscht, also in dem Sinne, dass es die letzte und nicht wie früher eine der frühen therapeutischen Optionen ist und dass insgesamt, wir sprechen jetzt über Blutzuckersenkung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die GLP1-Rezeptoragonisten – Jetzt haben wir mit Tirzepatid einen neuen ergänzenden Koagonisten, und das zeigen auch die Studien, einmal die Hyperglykämie-Sicherheit vom Wirkmechanismus her und auch den Daten, über die man sie nachvollziehen kann, dass die die Insulintherapie grundsätzlich nach hinten rutscht und wir Gewichts- oder ich sage einmal HbA1c-unabhängige gewichtsreduzierende Effekte haben. Das ist klinisch relevant, und das Studienprogramm, die Gewichtsreduktion, die HbA1c-Senkung haben die Hypoglykämie-Sicherheit gezeigt und auch gezeigt, was relevant ist, die signifikante Verbesserung der Lebensqualität.

Jetzt zu den zwei spezifischen Themen, die diskutiert wurden, zum einen das Thema Zielkorridor: Aus unserer Sicht ist der Zielkorridor, auch wenn er sich der Nationalen Versorgungsleitlinie wiederfindet, eine Rahmgebung, und die Rahmgebung hat historische Diskussionen des Zielkorridors. Ich bin mir sicher, dass Herr Klinge, auch wenn ich ihn nicht gehört habe, darauf eingegangen ist, damals auf die ACCORD-Studie und weitere, aber das Thema nivelliert sich. Man muss klar sagen, der Zielkorridor war implementiert als nicht evidenzbasiert, sondern als eine Sicherheitsmaßnahme bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, damit sie nicht eventuell an eine Hypoglykämie kommen und dieser Zusammenhang Hypoglykämie und potenzielle Erhöhung kardiovaskuläres Risiko, unabhängig davon, dass der im Übrigen nicht so belegt ist, wie man immer meint.

Das heißt, wenn wir jetzt günstigerweise Therapiestrategien haben, die vom Wirkmechanismus her Hypoglykämie-sicher sind, ist der Zielkorridor sicherlich zu relativieren. Das zeigen die internationalen Empfehlungen, gerade auch bei den jüngeren Menschen mit Typ-2-Diabetes. Das heißt, den Zielkorridor würden wir nicht als eine verbindliche Vorgabe machen, sondern patientenindividualisiert heißt, wenn man Hypoglykämie-sichere Therapiestrategien anregt, würden wir uns dem durchaus anschließen.

Zweiter Punkt, weil die Insulinindikation bei SURPASS-4 kritisiert worden ist: Bei SURPASS-4 muss man sagen, der mittlere HbA1c lag bei Einschluss um die 8,5 Prozent. Das entspricht einer indirekten mittleren Plasma-Glucose-Konstellation um die 180 bis 200, manchmal auch etwas darüber, es ist ein Mittelwert von Blutzuckerwerten. Das heißt, hier besteht ein Konsens, dass eine Indikation gegeben wäre und deshalb ist die Indikation, zu sagen, hier erst den neuen GLP1-Tirzepatid-Agonisten zu probieren, dass nicht die Indikation einer Insulintherapie, die aus unserer Sicht besteht, nicht hinterfragt werden sollte. Lange Rede und kurzer Sinn: Wir halten SURPASS-6 für die Fragestellung 7 und 8 und SURPASS-4 für die Fragestellung 6 auf jeden Fall für beurteilungswürdig. Das ist ein Thema, das wir ab und zu schon hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. Jetzt habe ich Herrn Professor Müller von der AkdÄ, dann hat sich Frau Kretschmer gemeldet, nur damit Sie sehen, dass ich Sie registriert habe. Danach kommt Frau Keuntje von der KBV, die sich mit einer Frage gemeldet hat. Wir sind jetzt noch beim Abarbeiten der Eingangsfrage. Herr Professor Müller von der AkdÄ, danach Frau Professor Kretschmer. Herr Professor Müller? Hallo? – Er hört mich nicht. Herr Professor Müller? – Dann würde ich Frau Professor Kretschmer vorziehen. Frau Kretschmer, hören Sie mich?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Ich höre Sie. Aber wie gesagt, ich kann immer noch keine Nachricht senden. Ich werde meine Hand heben, wenn ich etwas sagen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe Sie gesehen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Vielleicht ergänzend zu dem, was Herr Klinge gesagt hat: Es klang ein wenig durch, dass das Titrationsschema in der Population zu c2, das

ist die Fragestellung 6 bei der SURPASS-4, zu niedrig angesetzt war. Dazu ist zu sagen, dass wir aufgrund der Flexibilisierung des Protokolls genau das erreicht haben, dass die Patienten, wenn sie meinten, sie müssten das tun, aufgrund von eigener Entscheidung und auch die Studienärzte im Studienzentrum von dem Titrationsschema abweichen konnten. Wenn man sich die mittleren Werte anschaut, die in der Studie im Verlauf waren, dann muss man sagen, lagen die genau im Korridor von 100 bis 125. Ich habe die Zahl gerade nicht präsent, meine Kollegen schauen noch einmal nach. Das waren die 107 und die 115 Milligramm pro Deziliter in der SURPASS-4.

Das heißt, die Abweichungen, die individuell durchgeführt wurden, führten dazu, dass innerhalb der Studie Patienten in unterschiedlichen Korridoren lagen. Eine Zahl lag unter 100, aber wir haben eine breite Streuung unter 100, 100 bis 115 oder 125 und über 125, so sind die Daten verfügbar und an die Stellungnahme angeheftet. Dort gab es eine gute Verteilung der Patienten über alle Korridore hinweg. Damit ist ein straffes Titrationsschema, wie es kritisiert wurde, hier nicht umgesetzt worden.

Ein weiterer wichtiger Punkt, auch von Ihnen genannt, war die Erwähnung, es hätte SGLT2 oder GLP1 vorher gegeben werden sollen. Die Studie war 2018 geplant. Da sah die Welt noch etwas anders aus. Die Studie wurde auch abgeschlossen, bevor sich die Welt noch weitergedreht hat, und die Evidenzlage ist so, wie sie ist. Wir haben auch festgestellt, dass, wenn man sich die Daten, die Realität anschaut, dass heutzutage bei erstmalig insulinisierten Patienten in der Versorgungsrealität SGLT2 und GLP1-Agonisten so noch nicht angekommen sind. Wir haben noch keine 90-prozentige Durchdringung, von 100 reden wir gar nicht, sodass wir mit der Studie, 2018 geplant, Titrationsschema, reelles Titrationsschema, wie die NVL oder die Praxisleitlinie gefordert hat, und der Verwendung absolut noch dem Versorgungsstandard entsprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Kretschmer. Jetzt habe ich Herrn Professor Hummel, der die Hand gehoben hat, dann Frau Keuntje und das IQWiG. Bitte schön, Herr Professor Hummel.

Herr Prof. Dr. Hummel (Forscherguppe Diabetes e. V. München): Ich will nur ganz kurz etwas sagen. Erstens möchte ich alles unterstreichen, was der Herr Müller-Wieland gesagt hat. Ich sehe das absolut genauso. Ich wollte eine kleine Sache zu dem Titrationsschema sagen. 100 bis 125 ist sicher nicht zu niedrig gesehen. Wir streben im Alltag, wenn es möglich ist, durchaus auch Nüchternblutzuckerwerte von unter 100 an. Wir wissen, jeder Gesunde hat einen Nüchternblutzuckerwert unter 100. Wir wissen auch, dass die Insulinsekretionsantwort besser wird, wenn der Nüchternblutzuckerwert gut ist. Natürlich mussten wir das individualisieren, was im Rahmen dieser Studie möglich war. Aber 100 bis 125 ist definitiv der in der Realität sinnvolle Zielbereich für Nüchternblutzuckerwert. Den höher zu setzen, würde ich fast als Behandlungsfehler sehen. – Das ist nur ein kleines Statement zu dem Punkt Titrationsschema.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hummel. Jetzt habe ich Frau Keuntje von der KBV, dann Frau Seay vom IQWiG und eine Wortmeldung von Herrn Klinge. Den würde ich dann ans Ende nehmen. Zunächst Frau Keuntje, KBV.

Frau Keuntje: Vielen Dank, Herr Professor Hummel. Das beantwortet schon meine erste Frage, die ich stellen wollte, ob Nüchternblutzuckerwerte in der Praxis auch unter 100 üblich sein können. Aber wie Sie gerade ausgeführt haben, ist es durchaus üblich, dass Patienten auch auf unter 100 eingestellt werden können. Damit ist meine erste Frage beantwortet.

Bei der zweiten Frage geht es um die Insulintherapie, wann eine Insulintherapie in der Praxis üblicherweise induziert ist. Ist es tatsächlich so, dass drei orale Antidiabetika im Vorfeld angewendet werden müssen, oder es ist auch üblich, dass man, sofern man zwei orale Antidiabetika kombiniert, zu dem Schluss kommen kann, dass danach, wenn die Zielwerte nicht erreicht werden können, zusätzlich auf Insulin eingestellt wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ich sehe, Herr Professor Hummel, Sie haben die Hand noch oder wieder oben. Dann würde ich Ihnen gleich das Wort geben, dann Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Hummel (Forschergruppe Diabetes e. V. München): Ich habe sie, glaube ich, noch oben. Ich habe mich jetzt nicht gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müssen Sie wissen.

Herr Prof. Dr. Hummel (Forschergruppe Diabetes e. V. München): Kein Problem. Die Hand geht bei mir nicht mehr herunter, wenn ich draufdrücke. Jetzt ist sie unten. – Zu Ihrer Frage: Natürlich kann man auch bei zwei OAD auf Insulin umschwenken. Es hängt von vielen, auch klinischen Kriterien ab, ob wir denken, dass ein Patient Insulin braucht. Zum Beispiel, wenn das klinische Zeichen ist, dass ein Patient Gewicht abnimmt, dann ist es immer ein Hinweis darauf, dass ein Insulinbedarf besteht, unabhängig von der Zahl der Medikamente. Das ist nicht das alleinige Kriterium, das im Alltag eine Rolle spielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Keine weitere Ergänzung dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Klinge.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Lieber Herr Hummel, ich würde es einmal so sagen: Jetzt zu sagen, es sei ein Behandlungsfehler, wenn man Zielwerte von Nüchternblutzuckerwerten anstrebt, die nicht 100 bis 120 sind, finde ich schon eine relativ deutliche Aussage. Ich glaube, wenn wir in der klinischen Praxis, hier in den Praxen, die Patienten auf Nüchternblutzuckerwerte von 100 titrieren, erzeugen wir viele Unterzuckerungen, und deshalb tun wir das nicht. Es sind unterschiedliche Welten unterwegs. Ich weiß, dass andere Menschen das anders machen. Aber ich glaube, man muss einmal darstellen, dass die Welt nicht einzig aus Diabetologen besteht, die Nüchternblutzuckerwerte von 100 erzielen wollen. Das ist kein einheitliches Bild, das für die gesamte Republik und die Behandlung gilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Dann nehmen wir das so zur Kenntnis. Frau Keuntje, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine weitere Frage?

Frau Keuntje: Ich nehme mit, zwei orale Antidiabetika, abhängig von weiteren patientenindividuellen Kriterien können durchaus ausreichen, um auf Insulin einzustellen. Vielen Dank. Das ist damit beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich Frau Seay vom IQWiG. Bitte schön, Frau Seay.

Frau Seay: Guten Morgen! Ich möchte zunächst gerne zu unserem zentralen Kritikpunkt ausführen, und zwar, dass in beiden Studien vorab keine patientenindividuellen Therapieziele festgelegt wurden. Laut Leitlinien ist dies einfach der Standard in der Behandlung des Typ-2-Diabetes und hat einen hohen Stellenwert. Dabei werden gemäß Leitlinien patientenindividuell-, funktions- und krankheitsbezogene Therapieziele in den Blick genommen. Das umfasst also weit mehr als den HbA1c-Wert. Mit der Neufassung der NVL 2023 haben diese patientenindividuellen Therapieziele ein deutlich höheres Gewicht erhalten, und das muss sich in den Studien widerspiegeln, muss berücksichtigt werden. Stattdessen wurde in den vorgelegten Studien jeweils ein relativ starrer Zielblutzuckerwert vorgegeben, kleiner 125, kleiner 100, und in der SURPASS-4 war das auch nur im Vergleichsarm. Da haben wir also zusätzlich einen unfairen Vergleich.

Die in den Studien vorhandene Möglichkeit zur Therapieanpassung, um auf Hypoglykämien infolge der festen Titrationsschemata zu reagieren, kann eine partizipative Festlegung patientenindividueller Therapieziele a priori nicht ersetzen. Zu dem in den Stellungnahmen geäußerten Argument, das IQWiG habe sein Vorgehen gegenüber früheren Verfahren geändert, dass Therapieziele nicht patientenindividuell festgelegt wurden, haben wir schon in

früheren Verfahren kritisiert. Ich nenne hier Dulaglutid oder Ertugliflozin. Diese Kritik findet sich auch in den entsprechenden Tragenden Gründen wieder.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die fehlende Festlegung patientenindividueller HbA1c-Therapieziele nachträglich nicht mehr korrigiert werden kann. Vielmehr handelt es sich hier um ein grundsätzliches Designproblem der vorliegenden Studien.

Ich komme jetzt zu meiner nächsten Frage, zunächst zu der Studie SURPASS-4: Wir haben in der Dosierbewertung beschrieben, dass es für die Patientinnen und Patienten der vorgelegten Teilpopulation, das waren also Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die bisher mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln vorbehandelt waren, fraglich ist, ob bereits eine Indikation für Insulin bestand. Für diese Patientinnen und Patienten käme laut Leitlinien eigentlich zunächst ein GLP1-Rezeptoragonist infrage. Aus der Einreichung des pharmazeutischen Unternehmers für die Bewertung beim NICE geht hervor, dass der pharmazeutische Unternehmer selbst Tirzepatid auf einer Ebene mit GLP1-Rezeptoragonisten sieht. Bei diesen handelt es sich um seit langer Zeit etablierte Therapieoptionen in der Behandlung des Diabetes Typ 2. Uns erschließt sich daher die Wahl der Vergleichstherapie in der Studie SURPASS-4 nicht. Wieso wurde im Vergleichsarm eine Therapie mit Insulin und nicht mit GLP1-Rezeptoragonisten eingesetzt? Vielleicht könnten Sie mir das noch mal kurz beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Seay. Herr Killer, Sie haben sich gemeldet, das ist auch Ihr Beritt. Dann Herr Müller-Wieland. Bitte schön, Herr Killer.

Herr Killer (Lilly Deutschland): Ich möchte gern auf den ersten Punkt bezüglich der individualisierten Therapieziele eingehen. Frau Seay, Sie haben es angesprochen. Es gab diese Richtlinie schon in der alten NVL-Fassung von 2014. Auch hier findet man entsprechende Vorgaben und Empfehlungen der NVL, dass die Patienten individuell ihre Zielwerte auf der Basis von Alter, Komorbiditäten, Patientenpräferenz einstellen sollten, aber auch von den Therapieoptionen. In der Neufassung von 2023 findet sich dieser Punkt auch, nur dass hier nach unserer Lesart auch die patientenzentrierte Entscheidung, also die partizipative Entscheidungsfindung, einen Stellenwert bekommen hat. Aber inhaltlich ist diese Vorgabe auch schon in der alten Nationalen Versorgungsleitlinie zu finden. Insofern fragen wir uns, warum hier ein anderes Vorgehen gewählt wurde.

Sie haben es angesprochen, Dulaglutid wurde 2020 mit der AWARD-7 neu bewertet. Wir hatten auch bei der AWARD-7 keine proaktiven oder keine vor der Studie festgelegten Zielwerte definiert. Aber auch hier hatten wir ein Titrationsschema gewählt, das wir nach der Praxisempfehlung und nach der NVL ausgerichtet hatten. Diese Studie wurde sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA anerkannt und zur Ableitung eines Zusatznutzens verwendet. Das ist aus unserer Sicht – –

(Tonausfall)

SURPASS-6 und SURPASS-4 wurden vom IQWiG grundsätzlich nicht bewertet. Wir sehen nicht, dass sich hier inhaltlich ein großer Unterschied im Vergleich zu der NVL von 2014 ergeben hat, der eine unterschiedliche Bewertung mit sich bringen würde. Das wäre der erste Punkt. Insofern sehen wir, dass die Ergebnisse, die wir in beiden Studien sehen, sowohl die signifikanten Vorteile, vor allem auch in der Lebensqualität – – Es ist vielleicht auch anzumerken, wir haben uns hier ans IQWiG-Methodenpapier gehalten, haben die Auswertungen mit einer Verbesserung von 15 Prozent des Skalenwertes vorgelegt. Wir sehen signifikante Vorteile im mentalen Composite-Score, genauso im Gesundheitszustand, EQ-5D – Frau Kretschmer hat es im Eingangsstatement erwähnt – schwere Hypoglykämie, nicht schwere Hypoglykämie, Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Das alles sind konsistente Ergebnisse, die wir unserer Auffassung nach in einem beträchtlichen Zusatznutzen sehen und die für die Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Killer. Jetzt Herr Professor Müller-Wieland, danach würde ich Frau Seay noch einmal das Wort geben. Bitte schön, Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Vielen Dank für das Wort. Frau Seay, ich würde gerne kurz auf diese zwei Punkte eingehen. Selbstverständlich nehme ich auch die Wortwahl von Herrn Klinge, dass nicht alle 100 Prozent immer für den Zielkorridor sprachen, und die Rationale habe ich dargelegt. Lassen Sie mich kurz zum Punkt individualisierte Zielwerte zurückgehen. Das kann ich gerne, weil wir den Prozess der Nationalen Versorgungsleitlinie intensiv diskutieren und auch involviert sind. Das machen wir seitens der Fachgesellschaften, weil wir am Ende gemeinsam Patienten behandeln wollen. Bei einer so großen heterogenen Erkrankung wie Menschen mit Typ-2-Diabetes kommt selbstverständlich bei einer patientenzentrierten Therapie auch in allen anderen internationalen Empfehlungen die Formulierung, dass der Patient ins Zentrum kommt und es ein Unterschied ist, ob ich einen Patienten mit einem Typ-2-Diabetes behandle, der 36 Jahre alt ist und sonst nichts hat, oder ob ich einen multimorbiden 85-jährigen Patienten behandle etc. Wie soll man das fassen?

Also ist die Formulierung, weil wir nicht das Ziel haben, dass sie in die Versorgung kommen, und da die ärztliche Freiheit besteht, den Patienten individualisiert zu behandeln, daher die patientenzentrierten Zielwerte. Wenn man das eins zu eins in die Evaluierungskriterien des IQWiG übernimmt – auch das haben wir in den letzten Monaten durchaus diskutiert –, dann ist es – auch das Thema ist nicht neu – fast unmöglich, eine sinnvolle Evaluierung mittels einer klinischen Studie zu machen bzw. sind wir auch in anderen Verfahren sehr offen gewesen, wenn das IQWiG diesen Vorschlag macht, wie das Studiendesign aussehen sollte, damit wir, übrigens auch im Rahmen einer Nutzenbewertung, zu einer belastbaren und robusten Evidenz und Aussage kommen.

Wenn man weiterhin sagt, das ist vom IQWiG so gewollt – ich glaube, das war auch der Prozess, warum bei aller Diskussion, Sie haben Dulaglutid gesagt, Sie haben sich die Studien dennoch angeschaut, und man ist zu einer ergebnisoffenen Beschluss- oder Bewertungssituation gekommen. Wenn es jetzt eine Verbindlichkeit bekommt, zu sagen, deshalb schauen wir uns das nicht mehr an – ich spare mir die kurze Anmerkung, dass die aktualisierte Zielwertempfehlung von der Nationalen Versorgungsleitlinie 2023 ist und nicht 2018 gewesen ist, aber das spielt jetzt keine Rolle –, dann erwarten wir – das haben wir auch in anderen Stellungnahmeverfahren und uns deshalb erlaubt, in diese mit hineinzunehmen allerdings auch, wie es sich das IQWiG in seinem Methodenpapier, in der Verfahrensordnung vorstellt, wie man eine zielwertorientierte, individualisierte klinische Studie machen will, damit man am Ende für unsere Patienten zu einer medizinisch belastbaren Beurteilung kommt.

Das finden wir auch kritisch für den Prozess, wenn man die Daten und die Studien im Moment nicht in die Beurteilung mit diesem Argument aufnimmt. Zumindest erwarten wir eine ergebnisoffene Beurteilung und machen erneut den Vorschlag, das in der Verfahrensordnung festzulegen. Das ist unser kritischer Hintergrund zu diesen zielwertorientierten Empfehlungen, diese eins zu eins in ein Studiendesign zu setzen, wo kein Mensch bisher wirklich weiß, wie das relevant und gut funktionieren sollte.

Das Nächste ist der Vergleich mit den anderen Molekülen. Das haben wir schon häufiger gehabt. Ich wollte nur darauf hinweisen, dass ein Koagonist, den wir mit Tirzepatid zur Verfügung haben, kein neuer GLP1-Rezeptor ist. Es ist ein neues Molekül. In diesem Sinne ist es ein neues Molekül, und es ist durchaus legitim, vom pharmazeutischen Unternehmer auch aus der medizinischen Perspektive her zu fragen, wie ist das eigentlich im Vergleich zu einer Insulintherapie? Wohl wissend, dass Sie sich wünschen würden, im Vergleich zu einem einzelnen GLP1-Agonisten, den wir auch nachvollziehen können. Aber die Studien sollten wir bewerten, und den Punkt weniger Insulin, Insulintherapie nach hinten, Hypoglykämiesicherheit, Gewichtsreduktion bei Erhöhung der Lebensqualität, halten wir,

selbst wenn man individualisierte Zielwerte nehmen würde, für einen wesentlichen Nutzen dieses neuen Therapiekonzepts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Müller-Wieland. Jetzt noch mal Frau Seay. Haben Sie noch Nachfragen oder weitere Fragen?

Frau Seay: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. Die Ausführungen zu dem Designproblem erschließen sich mir nicht, warum es ein Problem sein sollte, in der Studie individualisierte Zielwerte für einzelne Patienten zu formulieren. Das ist mir unklar. Noch einmal zu dem Vergleich: Erstens haben wir in der Studie SURPASS-4 einen unfairen Vergleich, denn dieser Zielwert unter 100 wurde nur im Vergleichsarm gemacht. Das ist wirklich ein klassischer unfairen Vergleich. Deshalb kann man die Ergebnisse eigentlich nicht vernünftig interpretieren. Zu dem Vergleich hinsichtlich Insulin oder andere GLP1-Rezeptor-Agonisten: Ich weise noch einmal auf die Einlassung des pharmazeutischen Unternehmers beim NICE hin. Da hat er sich selber auf einer Ebene mit GLP1-Rezeptor-Agonisten verortet. Warum jetzt der Vergleich gegenüber Insulin in der SURPASS-4? Das erschließt sich uns so nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Seay. Herr Kraus vom pharmazeutischen Unternehmer hat sich dazu gemeldet. Herr Dr. Kraus, bitte.

Herr Dr. Kraus (Lilly Deutschland): Ich wollte auf den ersten Punkt, der gerade von Frau Seay angesprochen wurde, rekurrieren, dass der Zielwert unter 100 unfair sei. Das sehen wir nicht so. Das liegt in der Natur von Tirzepatid als neue Substanzklasse und einem Molekül begründet, das nicht nur auf die Nüchternblutglucose wirkt, sondern in ganz erheblichem Ausmaß auch auf die prä- und postprandialen Glucosewerte, sodass es nicht zielführend wäre, für diese Substanz ein Nüchternblutglucoseziel anzusetzen.

Zum generellen Einschluss und der Indikation in der SURPASS-4-Studie ist zu sagen, dass es sich um eine globale Zulassungsstudie handelt, die mit den entsprechenden Zulassungsbehörden bezüglich der zu erzielenden Werte abgestimmt war und es insofern eine patientenindividuelle Entscheidung von dem jeweiligen Studienteilnehmer zusammen mit dem behandelnden Studienarzt gewesen ist, sich für diesen Behandlungsweg zu entscheiden. Wenn an der Stelle die Indikation für ein drittes orales Antidiabetikum gefallen wäre, dann hätten wir einen solchen Patienten nicht in der Studie gesehen. Klammer auf: In der Gesamtpopulation waren als Hintergrundtherapie ein bis drei orale Antidiabetika möglich, und wir hatten in der c2-Population unsere Auswertung nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Herr Hecken, darf ich noch etwas ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Danke. – Frau Seay, Sie sagen, es ist ungerecht gewesen, dass die im Insulinarm unter 100 waren. Aber wir haben doch deutlich gezeigt, dass sich die Patienten im Verlauf der Studie über die gesamten Korridore verteilt haben, also unter 100, 100 bis 125 und über 125. Wenn man dazu noch die Hypoglykämien matcht, dann sieht man, die treten überall auf. Die treten unter 100 auf, die treten genau in dem 100 bis 125 auf, die treten aber auch über 125 auf. Das heißt, es gibt, wenn man das so stehenlässt, zu sagen, wir haben Hypoglykämien mit dem Titrationsschema provoziert und damit wäre es ungerecht. Das stimmt in der Tatsache der Studie nicht überein. Hypoglykämien über die gesamten Korridore hinweg sprechen dafür, dass es unabhängig vom Titrationsschema ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kretschmer. – Frau Seay, haben Sie eine Ergänzung, oder ist es erledigt?

Frau Seay: Ich nehme das einmal so hin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Kritik? – Herr Marx, GKV-SV, bitte.

Herr Dr. Marx: Ich muss kurz ein kleines Statement machen und sagen, dass sich mir auch nicht erschließt, inwiefern hier GLP1-Analoga nicht als Vergleichstherapie eingesetzt wurden, da die pharmakologisch vergleichbar sind bzw. das Tirzepatid als Twincretin sogar eine Weiterentwicklung dieser Substanzklasse ist. Da wäre es naheliegend, sie direkt mit den Vorgängersubstanzen zu vergleichen. Das Argument, dass das Studiendesign in der Form wegen der Standards nicht möglich gewesen wäre, kann man auch nicht sehen. Das erste GLP1-Analogon wurde 2005 zugelassen, Liraglutid wurde 2009 zugelassen und 2016 bereits, also noch vor der Planungsphase der Studie, die angeblich 2018 geplant wurde, standen die Ergebnisse der LEADER-Studie zu Liraglutid, die einen Überlebensvorteil gezeigt haben, zur Verfügung. Das heißt, das hätte man damals auch schon in die Planung der Studie einfließen lassen können. – Das zum Thema GLP1-Analoga.

Ich wollte noch einmal die Kliniker fragen, auch wenn es schon angesprochen wurde, aber das erschließt sich mir auch nicht: Inwiefern sehen Sie die Therapie in der SURPASS-6-Studie umgesetzt, obwohl die SGLT2-Inhibitoren, die schon seit 2015 bekannt sind, einen kardiovaskulären protektiven Effekt haben, nicht eingesetzt werden konnten? Mir erschließt sich nicht, inwiefern bei Patienten mit manifestem kardiovaskulärem Risiko hier grundsätzlich im Studiendesign die SGLT2-Inhibitoren ausgeschlossen und verboten waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Herr Marx, es gibt manchmal nicht nur ein Entweder/Oder. Zum ersten Punkt: Sie sagten, das mit dem Studiendesign leuchte nicht ein. Ich hatte die Anmerkung zum Studiendesign bezogen auf die Vorgabe einer individualisierten patientenzentrierten Zielwertdefinierung, die nirgendwo festgelegt ist, und deshalb halten wir bei Patienten mit hohen Blutzuckerwerten immer noch HbA1c durchaus für einen belastbaren Punkt. Ich habe nicht gesagt, es ist zum Studiendesign nicht möglich, einen GLP1-Rezeptoragonisten-Vergleich zu machen. Das müssen Sie den pharmazeutischen Unternehmer fragen. Es gibt verschiedene Optionen. Was ich gesagt habe, ist, dass ein Vergleich bei einer Patientenpopulation zur Frage der Insulinindikation, das mit einer Insulintherapie zu vergleichen, durchaus legitim ist und nicht von vornherein. Das ist nicht akzeptabel. Deshalb schauen wir uns die Studie nicht an. Dann haben Sie mich falsch verstanden. Nur, die Daten, die vorhanden sind, sind relevant. Sie sind klinisch wichtig, und wir sollten sie in die Entscheidungsfindung aufnehmen. So viel dazu.

Der Aspekt, mit welchem Vergleich man was macht: Natürlich kann man das diskutieren. Wenn es aber um die Beurteilung geht, ob es aus unserer Sicht klinisch relevant ist, dass ein neues Molekül nicht nur den Blutzucker und das Gewicht senkt, hypoglykämiesicher ist und damit durchaus die Indikation zur Insulintherapie verändert und nach hinten schiebt, halten wir es für beurteilbar und belastbar, auch wenn die Patienten keinen SGLT2-Hemmer hatten. In aller Regel ist es, dass ein additiver Effekt und/oder ein anderer GLP1-Rezeptor-Agonist nicht an Bord war. Das hat sicherlich Gründe beim pharmazeutischen Unternehmer.

Was ich noch sagen will: Die Daten, die da sind, sind aus unserer Sicht klinisch relevant, belastbar, signifikant und in einem Verfahren zur Nutzenbewertung eines neuen Moleküls durchaus zu berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Jetzt Herr Killer vom pU.

Herr Killer (Lilly Deutschland): Ich würde gerne noch einmal auf den Punkt bezüglich der SGLT2-Inhibitoren eingehen. Ich gehe einmal davon aus, die Diskussion dreht sich hier um die c2-Population und die d2-Population. Ich denke, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, der Komparator für unsere d1-Population bzw. Fragestellung 7 Patienten ohne

kardiovaskuläre Vorerkrankungen unstrittig ist. Hier erfüllen wir voll die Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir haben uns im Rahmen einer Krankenkassendatenanalyse basierend auf Daten aus dem Jahr 2020 angeschaut, wie viele Patienten als Vortherapie mindestens zwei bzw. mindestens drei Vortherapien hatten, bevor sie erstmalig auf eine BOT, eine Basalinsulin-unterstützte orale Therapie, gekommen sind. Da sehen wir, dass der Großteil der Patienten in dieser Analyse mit rund 80 Prozent entweder nur eine orale Therapie als Vortherapie bekommen hat oder zwei. Insofern sehen wir, dass wir mit unserer SURPASS-4-Studie den Versorgungskontext umsetzen und erfüllen. Das sind wohlgermerkt Daten aus dem Jahr 2020. Von den Patienten, die mehr als drei orale oder antidiabetische Therapien als Vortherapie erhalten haben, hatten lediglich 7 Prozent einen GLP1-Rezeptoragonist. Wir scheinen mit der SURPASS-4 die Vorgaben der Versorgung zu erfüllen.

Wohlgermerkt, auch die zweckmäßige Vergleichstherapie sagt in dem Zusammenhang als Vortherapien mindestens zwei. Sie gibt nicht explizit vor, dass es mehr als drei sein müssen bezüglich der Population der Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, die für eine intensivierete Insulintherapie initiiert sind. Auch hier sehen wir, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllt ist; denn auch hier sieht der Gemeinsame Bundesausschuss auf der Basis der Beratung, die wir geführt haben, eine Hinzunahme von weiteren antidiabetischen Mitteln bei einer intensivierten Insulintherapie als nicht regelhaft indiziert an. Es handelt sich nicht um Patienten, die eine konventionelle Insulintherapie bekommen, indem dann gegebenenfalls noch ein SGLT2 hinzugefügt werden kann. Hier, wie gesagt, sieht man die Hinzugabe eines weiteren antidiabetischen Mittels außerhalb des Insulinschemas nicht als regelhaft indiziert an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Killer. – Herr Marx?

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. Was mich wirklich umgetrieben hat: Die Argumente für den Nichteinsatz gewisser Substanzen, die evidenzbasiert Vorteile gezeigt haben und in den Leitlinien eindeutig empfohlen werden, habe ich nicht gesehen. Ich will die Diskussion jetzt nicht weiterführen, aber noch einmal an Herrn Müller-Wieland gerichtet: Sie haben deutlich gemacht, dass Sie hier einen Punkt sehen, dass man diese Daten anschauen müsste und dass sie zur Verfügung stehen. Das kann ich nachvollziehen. Aber es ist so, dass wir die Daten im Kontext zur vorliegenden ganzen Evidenz sehen müssen, die wir haben, und den Empfehlungen, die darauf getroffen werden. Frau Seay hat es ausgeführt, hier gibt es Vergleichsmaßstäbe, die nicht mehr ganz passend sind. Deshalb waren unsere Frage und unsere Überlegung, was diese Daten wirklich aussagen, wenn wir andere Empfehlungen und weitere Evidenzen zur Verfügung haben, wie das Management des Diabetes betrieben werden soll. Da haben wir das durchaus fraglich gesehen. Das war jetzt meine Rückfrage dazu.

Ich habe noch eine direkte Frage an den pU. Es ist noch eine kardiovaskuläre Outcome-Studie, die SURPASS Outcome, geplant. Ich wollte fragen, ob es schon Informationen gibt, wann hier mit Ergebnissen zu rechnen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das sagen?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Herr Hecken, das würde ich machen, auch wenn ich kein X setzen und nur die Hand heben kann. – Herr Max, vielleicht noch ein Kommentar, bevor ich auf die Outcome-Studie eingehe: Über Vortherapien kann man sicherlich sehr lange hin und her diskutieren, die Zeit dreht sich weiter. Wir haben die Studien geplant, wir haben die Studie SURPASS-4 durchgeführt, aber die wichtige Frage ist: Hätte diese Vortherapie, wäre sie denn über SGLT2 oder GLP1 erfolgt, bevor wir die Patienten auf Insulin gesetzt haben, etwas an den Hypoglykämien geändert? Denn das ist das, was wir in der SURPASS-4-Studie für die c2-Population zeigen. Wir zeigen, dass wir mit Tirzepatid weniger nichtsymptomatische Hypoglykämien, sowohl tagsüber als auch nachts, auslösen. Das ist doch das entscheidende Ergebnis, unabhängig davon, ob Sie eine, zwei oder drei Vortherapien

haben. So ist zumindest mein klinisches Verständnis. Aber ich bin da auch nur Halblaie, vielleicht kann jemand etwas dazu sagen, der wesentlich berufener ist als ich.

Zu der Frage zu der kardiovaskulären Outcome-Studie: Die läuft zurzeit noch, wie üblich eventgetrieben. Wir rechnen damit, dass wir erst Ende nächsten Jahres Ergebnisse sehen können, die valide sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ende nächsten Jahres, das heißt Ende 2025?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): 2025, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, danke schön. Das hatte ich auch noch auf dem Zettel. Jetzt habe ich noch Frau Keuntje von der KBV. Bitte, Frau Keuntje.

Frau Keuntje: Ich habe noch eine kurze Frage an die Kliniker, und zwar würde ich die Kliniker bitten, ob sie ihre Einschätzung darlegen können, wie sie den Vergleich einschätzen, der in der SURPASS-4 getätigt worden ist, was die genannten Zielwerte betrifft, aber auch vor dem Hintergrund der Hypoglykämien, die in jedem der Zielkorridore eingetreten sind. Können Sie das bitte einmal einordnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir machen einmal die Runde durch. Wer beginnt? – Herr Hummel, wir machen es alphabetisch. Sie fangen an, dann Herr Klinge und Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Hummel (Forscherguppe Diabetes e. V. München): Zu den Hypos: Es ist nicht ganz unerstaunlich, dass sich die Hypos auch bei Patienten mit höheren Blutzuckerwerten finden. Das sehen wir auch im Alltag. Die Hypos hängen von vielen verschiedenen Faktoren ab. Das bildet schon die klinische Realität ab. Mehr hätte ich dazu aus meiner Sicht nicht zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Klinge.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Dem kann ich mich anschließen. Aber vielleicht ein Punkt dazu: Wir haben zwei Therapien, die ein unterschiedliches Risiko haben, Unterzuckerung zu machen. Das ist einer der großen Vorteile von Tirzepatid, dass es wenig Unterzuckerung macht. Aber die Frage im Vergleich zu Insulin, wie groß der Unterschied im Hypoglykämie-Risiko ist, hat etwas damit zu tun, auf welchen Zielwert Sie titrieren, und je schärfer Sie titrieren, desto größer sehen Sie einen Unterschied. Das ist der Teil, von dem ich finde, der Vergleich ist in dieser Form mit dem Titrationsschema nicht ganz fair.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön – Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich habe nicht viel zu ergänzen. Herr Klinge, zu dem letzten Satz, so nachvollziehbar er ist, haben wir keine Evidenz. Die Überraschung ist doch, dass unabhängig vom Zielkorridor Hypoglykämien auftreten und dass diese Annahme, je tiefer der Zielwert, desto mehr Hypoglykämien bisher zumindest, glaube ich, nicht belastbar ist. Aber natürlich ist es eine klinische Annahme, die nicht immer richtig ist, wie wir langsam im Leben lernen. Aber langer Rede, kurzer Sinn: Die Hypoglykämien sind über die gesamte Gruppe verteilt. Sie sind signifikant. Ob der Unterschied noch größer ist, wenn – – Das ist eine Hypothese. Ob er kleiner wäre, wenn man es anders gemacht hätte, ist auch eine Hypothese. Relevant ist aber die zehnfach geringere Hypoglykämierate, und das ist patientenrelevant. Deshalb sagen wir, wenn wir heute mit hypoglykämiesicheren Therapiestrategien behandeln, sehen wir den Zielkorridor nicht mehr ganz so vehement als Leitplanke, wie es die Akademie tut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Klinge, haben Sie sich noch einmal gemeldet? Nein, das war von eben. Dann haben wir das. Dann frage ich Frau Keuntje, ob die Frage beantwortet ist.

Frau Keuntje: Frage beantwortet. Dürfte ich noch eine Frage an den pU stellen?

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

Frau Keuntje: Ich habe noch eine Frage zur AMNOG-Studie, also zur SURPASS-6. Können Sie ausführen, welche Anpassungen nach dem Gespräch 2020 bezüglich der Studie vorgenommen wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Wenn die Hand kommt, Herr Hecken, dann bin ich es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Auf der Basis der Beratung war angemerkt worden, dass wir unsere Zielkorridore doch bitte an die DDG-Leitlinien anpassen sollen, und das haben wir getan. Wir hatten in dem Vorschlag vom Protokoll ein ähnliches Titrationsschema vorgeschlagen wie bei den anderen fünf Studien, die wir für Tirzepatid gemacht haben. Dem sind wir komplett gefolgt. Wir haben das Titrationsziel von 100 bis 125 Milligramm pro Deziliter für diese Studie angewendet und damit vollständig so, wie beraten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Keuntje, okay?

Frau Keuntje: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Dann sehe ich keine Fragen mehr. Frau Kretschmer, Sie können zusammenfassen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Ja, gerne. Vielen Dank für die Diskussion, die wir geführt haben. Ich glaube, der Kernpunkt war hauptsächlich, ob die Studien für die Nutzenbewertung relevant sind. Aus der Diskussion dürfte klar hervorgegangen sein, dass sowohl die SURPASS-4- als auch die SURPASS-6-Studie für die Bewertung relevante Ergebnisse liefern und dass das Studiendesign und das Protokoll mit den nationalen Versorgungsleitlinien für diese Patientenpopulation – – Wir reden hier nicht von Patienten, die gerade frisch auf einen Diabetes diagnostiziert wurden oder die am Ende des Tages 85-jährig kognitive Einschränkungen, eine geringe Lebenserwartung haben, sondern wir reden über Patienten, die eine initiale Insulintherapie oder eine intensiviertere Insulintherapie benötigten. Für die haben wir im Protokoll und im Studiendesign alles getan, dass wir keinen unfairen Vergleich haben, dass wir uns mit Tirzepatid nicht besserstellen als mit einer Insulintherapie.

Die Patienten konnten auf eigene Erfahrung, auf Werten, die sie hatten oder aber, indem Sie schnell einmal das Studienzentrum angerufen haben, von ihrem Insulintitrationsschema abweichen. Davon haben sie reichlich Gebrauch gemacht. In beiden Studien waren das um die 50, 60 Prozent. Bitte nageln Sie mich nicht auf die genaue Zahl fest. Auch die Studienärzte sind ungefähr um 20 Prozent von den Empfehlungen abgewichen, die eigentlich in dem vorgegebenen Titrationsschema waren. Das ist doch genau das, was in der tagtäglichen Praxis entsprechend der nationalen Versorgungsleitlinie passiert; nichts Starres, nicht dafür sorgen, dass alle Patienten im HbA1c-Wert auf unter 7,5 herunterbearbeitet werden und damit die Gefahr besteht, Hypoglykämien auszulösen. Es war komplett individualisiert, das zeigt sich in den Korridoren der End-HbA1c-Werte. Das heißt, auch da hatten wir einiges, und das ist der Vorteil von Tirzepatid.

Wir erreichen für viele Patienten Werte von Stoffwechselgesunden, ohne ein Hypoglykämie-Risiko auszulösen. Bei anderen Patienten, und das verteilt sich über den gesamten Korridor von 6,5 bis 8,5, sehen wir eine Verteilung der in den Studien eingeschlossenen Patienten. Die Nüchternblutzuckerwerte, wie schon intensiv diskutiert, verteilen sich über die Korridore, nicht eine ganz straffe Titration. Es waren nicht alle auf unter 100 eingestellt, denn sonst hätten wir die Ergebnisse nicht so, wie sie sind. Auch da komplette Verteilung über den Korridor unter 100, 125, über 125, und wie hier angemerkt, sehen wir Hypoglykämien, und um die geht es hier. Sowohl für die SURPASS-4 als auch für die SURPASS-6 differenzieren wir

uns von der Insulintherapie von einer geringen Anzahl von schweren und nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien. Das ist für die Therapie des insulinpflichtigen Diabetes, der heute vornehmlich auf Insulin eingestellt wird, doch ein massiver Fortschritt.

Hinzu kommt eine Lebensqualitätsverbesserung, die in der Diabetologie ihresgleichen sucht, weil sie komplett mit dem SF 36 gezeigt wurde. Wir sehen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und eine Gewichtsreduktion, die bis jetzt unerreicht ist, nämlich im zweistelligen Prozentbereich, also komplett die Kardinalsymptome, die für Diabetes im Vordergrund der Leitlinien stehen, im Vordergrund der Nationalen Versorgungsleitlinie, der DDG-Praxisleitlinie und der anderen internationalen Leitlinien. Damit sind nicht nur die Studien auf der Basis dessen, was wir alles getan haben, zu berücksichtigen, sondern die Wirkung von Tirzepatid, die einen deutlichen Unterschied in der Diabetestherapie in der Zukunft zeigen wird, hervorzuheben. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank auch an die Kliniker für die Antworten, die Sie uns gegeben haben, und selbstverständlich an die Fragesteller. Wir werden das zu diskutieren haben und in unsere Wertung einbeziehen, was in der guten letzten Stunde diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:12 Uhr