

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Dapagliflozin/Metformin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Juni 2014
von 10.06 Uhr bis 11.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Pahor
Frau Rohwedder
Herr Dr. Runge
Frau Dr. Büchner

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

Herr Dr. Pfannkuche
Herr Dr. Ezernieks

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

Herr Prof. Dr. Brendel
Herr Otto (nicht anwesend)

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Fleischmann
Frau Dr. Kleine-Vossbeck

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Hager
Frau Dr. Dütting

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

Herr PD Dr. Diederich
Herr Prof. Dr. Grandt

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch (nicht anwesend)
Frau Orben

Beginn der Anhörung: 10.06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße alle Anwesenden ganz herzlich zur Anhörung. Wir gehen in die Tagesordnung der 104. Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel und beginnen mit der Anhörung zum Thema Dapagliflozin in der Kombination mit Metformin.

Erlauben Sie mir zunächst ein paar geschäftsleitende Bemerkungen. Mein Name ist Johannes Vöcking. Ich bin sogenannter benannter Vertreter von Herrn Hecken, der heute Morgen nicht anwesend sein kann, da er durch einen auswärtigen Termin verhindert ist. Sie müssen also mit mir vorliebnehmen. Ich sehe zum großen Teil altbekannte Gesichter; trotzdem muss ich geschäftsmäßig ein paar Bemerkungen machen. Sie wissen – das sage ich insbesondere denjenigen, die erstmals teilnehmen –, dass hier ein Wortprotokoll geführt wird. Es wird auch eine Tonbandaufnahme gemacht. Meine Bitte wäre, dass Sie, wenn Sie sich mit Wortbeiträgen melden, Ihren Namen und die Institution, die Sie vertreten, nennen.

Für das Protokoll möchte ich jetzt als erstes die Anwesenheitsliste durchgehen. Ich fange an mit den Vertretern von AstraZeneca, nämlich Frau Dr. Pahor, Frau Rohwedder, Herrn Dr. Runge und Frau Dr. Büchner. Sie sind alle anwesend. Dann gehe ich zur Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ – über: Herr PD Dr. Diederich und Herr Professor Dr. Grandt sind anwesend. Ich komme dann zur Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V.: Herr Professor Dr. Gallwitz und Herr Professor Dr. Müller-Wieland sind anwesend. Dann gehe ich weiter zu Boehringer Ingelheim: Herr Dr. Pfannkuche und Herr Dr. Ezernieks sind da. Ich gehe weiter zu Lilly Deutschland: Herr Professor Dr. Brendel ist anwesend; Herr Otto fehlt noch. Dann gehe ich weiter zu Janssen-Cilag: Herr Dr. Fleischmann und Frau Dr. Kleine-Vossbeck sind anwesend. Von Novartis sind Frau Hager und Frau Dr. Dütting anwesend. Vom vfa fehlt Herr Dr. Rasch; er hatte zugesagt, ist aber nicht da. Frau Orben vom vfa ist anwesend.

Dann können wir in die Anhörung einsteigen. Ich erwähne zunächst, wer schriftlich Stellung genommen hat: Selbstverständlich AstraZeneca, die AkdÄ, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die Forschergruppe Diabetes e. V. am Helmholtz Zentrum München, die Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Diabetologen e. V., der Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V., Janssen-Cilag, Boehringer Ingelheim, Novartis Pharma, Lilly Deutschland und der vfa.

Ich will zu Anfang ganz kurz auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung durch das IQWiG hinweisen; sie sind Ihnen bekannt in den jeweils verschiedenen Formationen. Für Dapagliflozin in Kombination mit Metformin im Vergleich gegen die zVT wurde vom IQWiG festgestellt: Zusatznutzen ist nicht belegt. Für die Kombination mit Insulin gilt das gleiche Ergebnis. Und bei der dritten Gruppe, der Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wurde, jedenfalls vom IQWiG, auch festgestellt: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Heute wird es insbesondere – ich will den ganzen Diskussionen und Einlassungen nicht vorgreifen – um die direktvergleichende Studie D1690C00004 gehen. Ich nehme an, dass Sie sich damit intensiv beschäftigen werden, wie auch mit den anderen Themen, Frage der Endpunkte usw. Ich will das jetzt nicht weiter herausgreifen. Wir können jedenfalls feststellen: Es gibt jetzt 4-Jahres-Daten, es gibt die FDA-Zulassung usw.; alles insofern im Vergleich zu früheren Verfahren neuere Aspekte.

Meine Bitte wäre – ich bitte um Nachsicht, wenn ich das den fast ständig hier Anwesenden sagen muss –, nicht die Stellungnahmen komplett vorzutragen oder seitenweise daraus zu zitieren, sondern im Grunde die wesentlichen Punkte anzusprechen. – Herr Runge, ich gehe davon aus, dass Sie beginnen wollen. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Vöcking, für die Begrüßung und für die Erteilung des Wortes. – Sehr geehrte Damen und Herren! Es ist heute eine weitere Diabetes-Anhörung für uns, für Sie sind es zahlenmäßig noch einmal ungleich mehr. Aber es gibt – Sie haben es eingangs schon angesprochen – doch einige Aspekte, die anders sind als bei dem Verfahren, als wir hier die Monosubstanz Dapagliflozin besprochen haben. Insbesondere darauf möchte ich heute etwas akzentuierter noch einmal eingehen. Wir haben noch weitere Auswertungen mitgebracht, die sicherlich auch von Relevanz sein dürften. In der Tat sollten wir uns darauf konzentrieren, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff ist. Die anderen sind ja im Prinzip durch die schriftlichen Stellungnahmen abgedeckt; das wäre, da man da nicht viel Neues sagen können wird, schlichtweg redundant. Wir werden das – ich glaube, das ist auch im Interesse aller – an der Stelle kurz halten.

Ich habe zwei, drei Themenblöcke mitgebracht und würde vorschlagen, dass ich darauf eingehe. Das wird nicht allzu lang sein, vielleicht 10 bis 15 Minuten, immer mit einer kurzen Verschnaufpause, auch für mich. Dann würden wir sicherlich noch einmal auf die drei Themenfelder Sulfonylharnstoff-Titration, Metformin-Vordosierung und Dapagliflozin-Auftitrierung in der Studie eingehen. Ich denke, das sind so die drei Problemfelder, die das Gremium sieht, auch mit Blick auf die eingangs erwähnte Bewertung der Monosubstanz.

Ich möchte in der Morgenfrische einmal eine Eingangsthese einwerfen, nämlich dass wir heute eigentlich gar nicht über die Frage diskutieren müssen, ob der Wirkstoff Dapagliflozin in einer fixen Kombination mit Metformin einen Zusatznutzen hat, sondern vielmehr darüber zu sprechen ist, ob dieser Zusatznutzen dem Produkt auch zugesprochen wird. Jeder in diesem Raum, der sich die vorgelegten Daten aus der 4-Jahres-Studie angeschaut hat, dürfte angesichts dieser Daten eigentlich nicht den leisesten Zweifel daran haben, dass die Fixkombination aus Dapagliflozin und Metformin bei wirksamer Blutzuckersenkung im Vergleich zu Glipizid ein verschwindend geringes Hypoglykämie-Risiko hat. Ich glaube, dass kann keiner, der hier am Tisch sitzt, leugnen. Jeder in diesem Gremium weiß – das zeigen nicht nur gängige Therapieempfehlungen der Fachgesellschaften oder anderer Institutionen, sondern auch Beschlüsse dieses Gremiums – um die Hypoglykämie-Risiken, die durch den Einsatz von Sulfonylharnstoffen entstehen, und zwar egal, in welchen Titrationsschritten diese eingesetzt werden; ein Blick auf die Studiendaten zeigt das hier ja auch wieder. Folglich müsste man doch zustimmen, dass es im eigentlichen Sinn nicht um die Frage geht, ob mit Blick auf Hypoglykämie-Vermeidung ein Zusatznutzen besteht, sondern lediglich, wie groß sich dieser im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe ausnimmt.

Ich möchte noch ein Gedankenexperiment vorwegstellen, bevor wir zu den eigentlichen Daten und Fakten kommen: Stellen Sie sich einmal vor, ein Patient würde in eine randomisierte Vergleichsstudie Dapagliflozin vs. SU – mit dem Hintergrund einer Metformin-Therapie – eingeschlossen werden oder aber in eine identisch aufgesetzte Studie, in der Saxagliptin oder ein SU angeboten werden, meinetwegen auch mit dem Sulfonylharnstoff-Titrationsschema, wie wir es aus der Saxagliptin-Studie mit dem 15 mg-Schritt kennen. Hätte er in diesem Design bei der Zuteilung in die Sulfonylharnstoff-Gruppe der Dapagliflozin-Studie etwa ein geringeres Risiko, eine Hypoglykämie zu erleiden als in der anderen Studie? – Ich glaube nicht. Am Ende geht es hier doch eigentlich nur um die Frage: Ist der Zusatznutzen, den wir mit Blick auf Hypoglykämien zeigen, quantifizierbar? Jeder, der die Studiendaten und auch die Graphen zu den Hypoglykämien sieht, weiß, dass Dapagliflozin ein extrem geringes Hypoglykämie-Risiko hat.

Doch nun zu den Fakten: Die Basis für unsere schriftliche Stellungnahme – Sie hatten es eingangs erwähnt – und auch den heutigen Vortrag ist ein Erfahrungsfundus, der inzwischen auf 6.000 Patiententjahre angewachsen ist und der eine Studienstrecke von vier Jahren beschreibt. Ich glaube nicht,

dass dieses Gremium im Rahmen der frühen Nutzenbewertung viele Substanzen bewertet hat und noch bewerten wird, für die 4-Jahres-Daten vorliegen. Wir haben es nachgeprüft: Zumindest im Bereich der oralen Antidiabetika ist es einzigartig, dass wir ein orales Antidiabetikum bewerten können, das über vier Jahre Studienstrecke verfügt und wo wir diese Datenbasis entsprechend ausweisen können.

Eine weitere Besonderheit – auch das ist im Vergleich zu den bisherigen Verfahren in der Detailliertheit und im Grad der Ausarbeitung einzigartig – haben wir hinsichtlich der Frage, wie groß denn eigentlich der Zusatznutzen im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen ist. Hier haben wir eine ganze Bandbreite, eine Fülle von Sensitivitätsanalysen und Zusatzauswertungen vorgelegt. Das IQWiG hat sich nun in ganz verschiedenen Passagen der Dossierbewertung aus ganz unterschiedlichen Gründen ganz schwer mit der Nutzenquantifizierung getan, sodass es sich an der Stelle lieber einer inhaltlichen Gesamtbewertung enthalten hat. Anhand der Sensitivitätsanalysen können wir, wie wir denken, auf diese Quantifizierungshemmung aber ein Stück weit eingehen.

Letztlich – das ist ja sozusagen das Argument, das immer hier im Raum steht – kommt die Frage der formalen Argumente. Es schwebt eine Art Schablone über den verschiedenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung von oralen Antidiabetika. Auch da kann ich Sie beruhigen: Selbst wenn man diese Folie, diese Schablone anlegt, wenn man auf die Daten schaut und die verschiedenen Blutzuckerspiegel aus- und einblendet, dürfte die Bemessung des Zusatznutzens unseres Erachtens an der vermeintlichen Label-Abweichung der Studiendaten, insbesondere zur Glipizid-Titration, eigentlich nicht scheitern. Denn in allen Varianten, die wir gleich vorstellen werden, wird man immer wieder feststellen, dass die Fixkombination aus Dapagliflozin und Metformin ein besseres Hypoglykämie-Profil hat als ein Sulfonylharnstoff namens Glipizid. Es handelt sich einfach um ein gutes Produkt.

Die SU-Titration ist das erste Kapitel, dem wir uns zuwenden müssen. Da ist es immer relativ spannend, einmal das Binnenverhältnis bzw. die Interpretation dieses Gremiums auch gegen die der Zulassungsbehörden gegeneinander zu halten und auch mit Blick auf SGB V und Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zu bewerten.

Die EMA spricht hinsichtlich dieser Studie, die mit ihr ja explizit so abgestimmt war, *expressis verbis* von einer „...dose titration scheme in accordance with the dosing recommendations for glipizide“. Die EMA sagt, die Studie, die wir mit der darin erfolgten Titration vorgelegt haben, folgt dem Label. Das sagt die europäische Zulassungsbehörde.

In der Fachinformation ist ein Schritt von 10 auf 20 mg nicht ausgeschlossen. Auch das könnte man als Argument sehen. Ich glaube, es ist noch einmal wichtig, sich in Erinnerung zu rufen, warum diese Schritte – 5, 10 und 20 mg – vorgesehen waren: Es ist eine Spiegelung der Auftitration mit Dapagliflozin mit 2,5, 5 und 10, also um den Faktor 2. Das ist so mit der EMA vereinbart gewesen und hat dann am Ende zu dem Label geführt, das Sie kennen. Zu dem Thema Dapagliflozin-Titration möchte ich gleich noch ein paar Worte verlieren. Bleiben wir erst einmal beim Glipizid.

Die bedarfsweise Titration von 5 auf 10 mg und dann bis zur Studien-Maximaldosis von 20 mg erfolgte in der Studie frühestens nach 42 Tagen. Das Studienprotokoll hat den Ärzten in der Studie also sechs Wochen Zeit gegeben, um die Studien-Höchstmedikation von 20 mg zu erreichen. Laut Fachinformation dürfte der Arzt das bereits innerhalb von neun Tagen, also um den Faktor 4,5 schneller. Ich glaube, dass man auch mit Blick auf die Gründe, warum die Zulassungsbehörde diese Titration zugelassen hat, sicher nicht davon sprechen kann, dass man im SU-Arm einen Titrationsturbo vorfinde, der möglicherweise Hypoglykämien verursache und damit in der vergleichenden Darstellung zu Dapagliflozin vielleicht Abschlüge beim Glipizid zuließe. Also noch einmal: Frühestens nach 42 Tagen

durfte die 20 mg-Dosis erreicht werden; die Fachinformation sieht das bereits nach 9 Tagen als möglich an.

Die vorgegebene Glipizid-Dosierung hat nachweislich aber auch keinen relevanten Einfluss auf die Vermeidung von Hypoglykämien – auch das haben wir uns noch einmal genauer angeschaut –, denn schon unter einer dauerhaften, aus IQWiG-Sicht labelkonformen Glipizid-Dosis von 5 mg bzw. 10 mg traten unter Sulfonylharnstoffen signifikant mehr Hypoglykämien auf. Wenn wir einmal alle Patienten ausblenden, die mehr als 10 mg bekommen haben, weil bei ihnen der Blutzucker immer noch zu hoch war, so hatten die gut Eingestellten mit 5 bis 10 mg immer noch mehr Hypoglykämien als im Vergleichsarm. Als Beispiel: 15,4 Prozent der Patienten mit 5 mg, die damit beim Blutzucker gut eingestellt waren, hatten Hypoglykämien; und da geht es noch nicht um die Frage, ob aufdosiert wurde.

Das gilt übrigens auch, wenn man den Beobachtungszeitraum auf die Wochen 34 bis 208 beschränkte. Im Dapagliflozin-Arm der Studie treten 1 Hypoglykämie auf, im Sulfonylharnstoff-Arm der Studie 26. Wenn man dann in diesem Kollektiv nur noch die Patienten betrachtet, die einen HbA1c > 7 Prozent hatten, also die mit niedrigem Eingangsbloodzucker ausblendet, dann traten in diesem SU-Arm statt 26 immer noch 22 Hypoglykämien auf. Beide Auswertungen sind auch signifikant zugunsten von Dapagliflozin/Metformin, wo, wie gesagt, eine einzige Hypoglykämie auftrat.

Wir haben uns bemüht, alle Perspektiven, die man sich vorstellen kann und die auch in die Bewertung aufgenommen wurden, zu beleuchten. Deswegen haben wir uns angeschaut, wie sich das über die gesamte Studienstrecke verhält. 87 Prozent der Gesamtstudienstrecke von 4 Jahren, nämlich spätestens ab Woche 18 von insgesamt 208, waren die Glipizid-Patienten faktisch labelkonform – so würde das IQWiG das wahrscheinlich formulieren – eingestellt. Auch hier traten – ab Woche 18 – unter Glipizid signifikant mehr Hypoglykämien auf als unter Dapagliflozin.

Dann haben wir uns noch einmal angeschaut, welche sonstigen Studien bewertet worden sind – wir waren da ja nicht ganz unbeteiligt –, und haben die Blutzuckerverläufe der Studien zu Dapagliflozin, also der 004er-Studie, zu Sitagliptin und zu Saxagliptin übereinandergelegt, die ja beide diesen 15 mg-Schritt vorsahen. Da sieht man, dass die Blutzuckerverläufe absolut gleichwertig sind, sogar etwas weniger stark abfallen unter der Gabe von Dapagliflozin.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Darf ich einmal spontan zwischenfragen?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich hätte Sie das sonst später gefragt. – Ich habe gerade beide Tabellen vor mir liegen. Bleiben Sie wirklich bei der Behauptung, dass die mehr oder weniger identisch sind? Oder kann man nicht doch – ich habe das hier – gewisse signifikante Unterschiede feststellen?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Wenn Sie bei den drei verschiedenen Studien die Kurven mit den Konfidenzintervallen nehmen, dann sehen die relativ gleichgewichtet aus.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Wir haben uns das ja unter der Prämisse angeschaut, ob der Schritt von 10 auf 20 zu einem starken Absacken führt. Das geben die Graphen ja nicht her.

Vielleicht noch zwei, drei Punkte zum Thema Sulfonylharnstoffe. Wir sind nämlich noch einmal einen Schritt weiter gegangen und haben in den Sensitivitätsanalysen die Ersthypoglykämien nach der Glipizid-Auftitration auf 20 mg in den ersten 6 Wochen, 3 bzw. 6 Monaten und dann sogar für die gesamt-

te Studienrestdauer nicht mehr mitgezählt. Wir haben also einfach bei den Patienten, die mutmaßlich – das ist ja sozusagen der latente Vorwurf – eine zu hohe Glipizid-Dosis bekommen haben, die Ereignisse ausgeblendet. Egal, ob man das in den ersten 6 Wochen nach Auftitration macht, egal, ob man das in den ersten 3 oder 6 Monaten nach Auftitration macht oder gar für den gesamten Studienraum die Hypoglykämien dieser Patienten ausblendet, man kommt immer zu dem gleichen Schluss: Es gibt signifikant weniger Hypoglykämien bei Dapagliflozin in jeder dieser Konstellationen im Vergleich zu Glipizid.

Dann gab es noch die Frage: Ist das dann, wenn man die 20 mg-Patienten ausblendet, ein anderes Kollektiv, sind das vielleicht Patienten, die zu Anfang nicht so einen hohen Blutzuckerwert hatten? Das haben wir uns auch noch einmal angeschaut. Dabei waren wir sehr gründlich und haben festgestellt, dass der HbA1c-Ausgangswert, wie vom IQWiG befürchtet, eben nicht prädiktiv für ein Hypoglykämie-Auftreten unter 20 mg Glipizid ist. Nur einmal ganz am Rande: Dass wir Patienten mit einem HbA1c-Wert von 6,5 Prozent bis 7 Prozent haben, ist eine Auflage der EMA gewesen. Aber der HbA1c-Wert zu Beginn der Studie war eben nicht prädiktiv dafür, ob jemand unter 20 mg Glipizid eine Hypoglykämie bekommen hat oder nicht. Im Gegenteil: Der relative Anteil von Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert von unter 7 Prozent und einer Hypoglykämie lag unter 5 mg bzw. 10 mg Glipizid höher als unter 20 mg.

Abschließend haben wir uns noch einmal angeschaut, wie sich die Hypoglykämien trotz regelhaft gemessener, hoher Nüchternblutzuckerwerte darstellen. Wir haben da den Zeitraum betrachtet, in dem ein erhöhter Nüchternblutzuckerwert vorgelegen haben muss, und einmal geschaut, wie die Hypoglykämie-Verteilung ist, wenn ein Nüchternblutzuckerwert von > 125 mg in der letzten Messung vor der Hypoglykämie gemessen worden ist. Wir haben festgestellt: Sie ist signifikant besser für Dapagliflozin. Auch wenn in den drei Monaten vor dem Auftreten der Hypoglykämie der Nüchternblutzuckerwert mehr als 125 mg betrug, war es so, dass signifikante bessere Ergebnisse für Dapagliflozin vorlagen. Selbst dann, wenn man in den drei Monaten vor der Hypoglykämie einen durchgehenden Nüchternblutzuckerwert von über 125 mg messen konnte und gleichzeitig keine Dosiserhöhung von 10 mg auf 20 mg stattgefunden hat, war Dapagliflozin im Hinblick auf die Hypoglykämie noch signifikant besser.

Wir haben letztlich noch einmal geschaut, auch mit Blick auf die Saxagliptin-Studie, wie viele Patienten möglicherweise mit 15 mg ausreichend therapiert gewesen wären. Wir wissen aus der Saxagliptin-Studie, dass die Titrationsperiode für ca. 16 Prozent der Patienten mit 15 mg endet. Wir haben uns daher angeschaut, ob es in der 2004 vorgelegten Dapagliflozin/Metformin-Studie Patienten gab, welche per Protokoll nicht auf 20 mg hätten auftitriert werden müssen, wenn das Protokoll denn den 15 mg-Schritt vorgesehen hätte. Der erste Titrationschritt, und zwar immer unter der Prämisse eines Nüchternblutzuckerwerts > 110 mg, wäre von 5 mg auf 10 mg erfolgt. Bei weiterhin hohem Nüchternblutzuckerwert > 110 mg bei der darauf folgenden Visite hätte man dann von 10 mg auf 15 mg und als Letztes von 15 mg auf 20 mg aufdosieren können. Das bedeutet ja nichts anderes, als dass Patienten, die bei zwei Visiten nach der Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg nicht einen Nüchternblutzuckerwert > 110 mg gehabt hätten, möglicherweise mit 15 mg ausreichend behandelt gewesen wären.

In einer Sensitivitätsanalyse haben wir uns dann angeschaut, wie viele Patienten mit Hypoglykämie man eventuell nicht auf 20 mg hätte auftitrieren müssen und deswegen möglicherweise auch keine Hypoglykämie erlitten hätten. Bei der Betrachtung der Patienten, die mutmaßlich mit 15 mg ausgekommen wären, konnten wir nur 9 von 40 Patienten identifizieren, für die das zutrifft, für die wir also nicht zweifellos sagen können, dass die Glipizid-Titration die Häufigkeit von Hypoglykämien nicht beeinflusst hat. Die Hypoglykämien von 31 dieser Patienten sind bei der genannten Vorgehensweise

nachweislich nicht durch die Auftitration von 10 mg auf 20 mg erklärbar, ein Ergebnis – Sie ahnen es bereits –, das wieder signifikant zugunsten von Dapagliflozin ausfällt.

Das Fazit zu dieser Sulfonylharnstoff-Titration ist: Wie man es dreht und wendet, im Vergleich zu Glipizid macht dieses Produkt schlichtweg weniger Hypoglykämien. Dabei ist egal, ob man das Label ganz strikt auslegt und die 20 mg für Off-Label erklärt, ob man diesen Titrationsschritt sogar ganz ausschließt, ob man Ersthypoglykämien nach der Auftitration auf 20 mg im Glipizid-Arm einfach schlichtweg ausblendet und nicht mitzählt, ob man sich Patienten mit zu Studienbeginn ganz unterschiedlichen HbA1c-Werten anschaut, ob man gar Patienten im Glipizid-Arm betrachtet, die in den drei Monaten vor der Hypoglykämie durchgehend einen hohen Nüchternblutzuckerwert von > 125 mg hatten und keine Aufdosierung von 10 mg auf 20 mg erhielten, oder ob man sogar Patienten aus der vergleichenden Analyse streicht, die mit 15 mg adäquat therapiert gewesen wären. Es kommt dabei immer heraus, dass Dapagliflozin signifikant weniger Hypoglykämien als Sulfonylharnstoffe verursacht. Wenn Sie sich die zwei Hypoglykämien – n=2 – in dem gesamten Studienkollektiv über vier Jahre hinweg anschauen, dann fragt man auch, wo die herkommen sollen.

Das ist die Zusammenfassung zur Sulfonylharnstoff-Titration. Der Rest wird etwas kürzer. Ich würde einfach vorschlagen, dass ich darauf noch eingehe, bevor wir dann zur Diskussion kommen. Ich denke, das wird auch der zügigste Verlauf sein.

Zur Dapagliflozin-Studie wollte ich eigentlich – ich werde jetzt ein bisschen mehr erzählen – nur sagen: Erst war die Studie, dann das Label, nicht umgekehrt! Wir haben ja keine Studie gemacht, die vom Label abweicht, sondern wir haben eine Studie vorgelegt, auf deren Basis die Zulassungsbehörde ein Label ausformuliert hat. Wenn man die Bewertungen liest, die hier oder auch durch das IQWiG erfolgen, dann mutet das so an, als würden wir Off-Label-Studien machen. Das ist Quatsch. Wir legen also eine Studie vor, die mit der Zulassungsbehörde abgestimmt wurde. Die Basisaussage war: Ihr braucht bei Dapagliflozin gar keinen Titrationsschritt, denn es ist wirksam und sicher. Die EMA hat nun einmal entschieden, dass es aufgrund des Nutzen-Risiko-Profiles dieser unterschiedlichen Aufdosierungen keiner regelhaften Auftitration bedarf. Das ist bei einem anderen Produkt dieser Klasse etwas anderes. Da hatte man keine Auftitration vorgenommen, und dann sagte die Zulassungsbehörde: Wir wollen eine sehen, weil wir uns nicht ganz sicher sind. – Aber ich finde es doch gut, dass man das getestet hat, um zu wissen, dass man es nicht braucht. Das ist doch der Grund dafür, dass die Zulassungsbehörde das macht. Wir reden hier von einer Nutzenbewertung auf Basis von Zulassungsstudien.

Aber stellen wir uns einfach einmal auf den Standpunkt, dass das für die frühe Nutzenbewertung irgendwie hinderlich wäre, dann träte man doch eigentlich folgende Aussage: Der Hersteller führt in Abstimmung mit der Zulassungsbehörde eine Studie mit Auftitration durch. Die Zulassungsbehörde ist nach Sichtung der Daten davon überzeugt, dass es keiner Auftitration bedarf und spricht ein entsprechendes Label aus. Jetzt sitzen wir hier, beschäftigen uns mit der Bewertung, die das IQWiG veröffentlicht hat, und der Meinung, die möglicherweise auch der G-BA vertritt, dass die frühe Nutzenbewertung dadurch irgendwie gestört oder es ihr hinderlich wäre oder gar unmöglich wird. Das muss man sich einmal vergegenwärtigen. Im Umkehrschluss würde das ja bedeuten, dass wir nichts anderem als der Forderung gegenüberstehen, eine weitere Studie zu machen, in der wir von Anfang an gegenüber 10 mg Glipizid vergleichen. Dann bin ich auf den Einwand gespannt, ob wir dadurch nicht auch zwei unterschiedliche Therapieregime miteinander vergleichen würden, weil im SU-Arm auftitriert wird. Auch das kennen wir aus Verfahren und Beschlüssen, in denen man – Stichwort Linagliptin – gesagt hat: Wenn Ihr den einen Studienarm auftitriert und den anderen nicht, dann sind das zwei Therapieregime. – Das kommt mir auch irgendwie von den Insulinbewertungen bekannt vor, die es ja im Segment des Add-on-Insulins durch die Bank weg nicht geschafft haben. Wie man es also dreht

und wendet: Es ist ein bisschen schwierig, sich vorzustellen, dass das an so einer Formalie scheitern soll wie der Frage von 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg, hinsichtlich der die EMA am Ende sagt: 10 ist gut.

Letztlich kann man – Sie spüren das gerade – auch sagen: Na ja, macht es doch anders. – Damals hätten wir es gar nicht anders machen können. Als wir die Studie aufgesetzt haben, hat noch keiner das Akronym AMNOG gekannt oder es sich ausgedacht. Es ist also faktisch unmöglich, auf so einen Einwand einzugehen. Man würde sich immer wünschen, dass es für so etwas auch Übergangsphasen gäbe, aber wir müssen nun einmal mit dem vorliebnehmen, was wir haben. Ich kann nur noch einmal wiederholen: Aus meiner Sicht ist es so, dass die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung grundsätzlich Bewertungen der Zulassungsstudien und nicht etwa regelhaft die Durchführung einer neuen Studie vorsieht. Nehmen wir also einmal an, wir hätten keine Auftitration durchgeführt, dann – das hatte ich eben ausgeführt – wäre es möglicherweise so gewesen, dass wir uns damit dem Vorwurf ausgesetzt gesehen hätten, dass wir eben nicht wie bei den Sulfonylharnstoffen auftitriert haben.

Um also mit Problematiken wie dieser in der frühen Nutzenbewertung umzugehen, gibt es doch eigentlich gerade die Abstufung bezüglich der Ergebnissicherheit oder auch Instrumente wie eine Befristung des Zusatznutzens unter Erteilung von Studienauflagen. Wenn das der Wunsch ist, wenn sich dieses Gremium also wünscht, dass eine Studie mit 10 mg im Vergleich zu einem SU, das auftitriert wird, startet, dann würde ich mich freuen, wenn dieser Wunsch auch ausgesprochen wird. Das möchte ich an dieser Stelle auch noch einmal ganz klar sagen. Aber einmal ganz ehrlich: Wer in dieser Runde glaubt denn, dass eine solche Studie zu dezidiert anderen Ergebnissen als die Studie käme, die wir vorgelegt haben? Und wenn man auf die ganzen Sensitivitätsanalysen blickt, die wir hier vorgelegt haben, weiß ich nicht, ob das angemessen wäre.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Runge, ich kann Sie jedenfalls trösten: Mit Glauben hat das hier wenig zu tun, sondern wir versuchen, es relativ wissenschaftlich zu machen.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ja, aber auch in der Wissenschaft gibt es ja Glaubenssätze. – Abschließend zur Metformin-Vorbehandlung: Da war die Fragestellung, auch aus der Bewertung der Monosubstanz, ob die Patienten mit Metformin ausreichend vorbehandelt seien. Dazu nur noch einmal der Hinweis: Die niedrigste Metformin-Dosis in der Fixkombination beträgt 1.700 mg. Wir haben schlichtweg keine Patientendaten zu Patienten mit < 1.500 mg vorgelegt, sondern nur zur Zielpopulation, die in der Fixkombination – in der niedrigsten Dosierung dann 1.700 mg – erreichbar ist. Da ist dem IQWiG offenbar ein Copy-and-Paste-Fehler aus dem ersten Verfahren zu Dapagliflozin unterlaufen, in dem ja auch andere Metformin-Dosen nötig waren. Wir kennen das hohe Arbeitsaufkommen auch. Die Arbeitsökonomie verleitet dazu. Ich hoffe, dass man trotzdem noch einmal frisch auf die Daten blicken wird. 1.700 mg ist also die geringste Dosis.

Zu der Frage, ob man jetzt auch irgendwie 3 g Metformin hätte nehmen sollen oder müssen oder ob es mehr Patienten hätte geben müssen, die man mit 3 g vorthapiert, vielleicht einfach nur einmal zur Erinnerung: Die AkdÄ – die Kollegen sind ja hier auch vor Ort – empfiehlt eine Maximaldosis von 2,55 g, also 2.550 mg, nicht zuletzt aufgrund der Gefahr tödlicher Laktatazidosen bei noch höheren Dosen. 2.550 mg ist in vielen Ländern die maximal zugelassene Dosis. Wir sprechen über eine internationale Studie, die im Rahmen der Zulassung durchgeführt wurde. Im deutschen Versorgungskontext gibt es gerade einmal 1,3 Prozent aller Patienten, die überhaupt 3 g Metformin bekommen und offensichtlich auch irgendwie vertragen. Die Reduktion der Metformin-Dosis ist ja bei einer Umstellung auf die Fixkombination von Dapagliflozin und Metformin möglich, und sie wurde auch in früheren Verfahren der Nutzenbewertung so akzeptiert. Die Metformin-Dosis war by the way in beiden Studienarmen gleich und lag im Mittel bei über 2 g. Mit Dapagliflozin/Metformin in der Fixed-Dose-

Kombination sind nur Metformin-Dosierungen von 1.700 mg und 2.000 mg erreichbar. Also ist die Relevanz dessen, dass kein Patient in der Studie 3 g Metformin bekommen hat, aus Sicht des Labels auch irgendwie nicht ersichtlich. Ich glaube also auch aus früheren Verfahren, dass nicht die Metformin-Frage, sondern eher die Frage der SU-Titration die Gretchenfrage in diesem Verfahren sein wird.

Abschließend komme ich zur Sicherheit: Die Zulassungsbehörden weltweit – Sie hatten es eingangs erwähnt – haben dem Produkt ein positives Nutzen-Risiko-Profil zugesprochen und die arzneimittelrechtliche Zulassung erteilt, darunter auch die FDA, die EMA und die Schweizer Behörden. Aus Gesprächen nach der letzten Dapagliflozin-Anhörung weiß ich, dass insbesondere die damals fehlende FDA-Zulassung zu ablehnenden Stimmen in diesem Gremium geführt hat, auch wenn aus meiner Sicht doch die EMA die für Deutschland zuständige Zulassungsbehörde bleibt. Das wissenschaftliche Beratungskomitee der FDA hat mit 13:1 Stimmen die Zulassung von Dapagliflozin empfohlen, und die FDA hat die Zulassung für Dapagliflozin und die Fixkombination mit Metformin mittlerweile auch erteilt.

Ich habe mir die Mühe gemacht, das letzte Anhörungsprotokoll einmal auf einer großen Seite auszudrucken und alles, bei dem es um Sicherheitsfragen ging, gelb zu markieren. Das waren etwa zwei Drittel der letzten Anhörung. Insofern kann ich einfach nur sagen, dass das offensichtlich ein sehr relevantes Thema für dieses Gremium ist. Das ist so auch in Ordnung und richtig. Aber im Vergleich zu Glipizid – das muss man noch einmal klar formulieren; das ist ja eine vergleichende Bewertung – gibt es keine signifikante Häufung von unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch oder aber zum Auftreten von Tumoren führen, mithin also keinerlei formale oder inhaltliche Grundlage dafür, den via Hypoglykämien oder – darauf werde ich später zu sprechen kommen – via Gewichtsreduktion aufgezeigten Zusatznutzen von Dapagliflozin im Rahmen der frühen Nutzenbewertung abzusaldieren. Falls es noch umfangreiche Fragestellungen hierzu gibt, haben wir mit Frau Rohwedder eine Kennerin der klinischen Entwicklung von Dapagliflozin dabei, die das Programm seit vielen Jahren ganz eng betreut und heute für jede Ihrer Fragen gerne zur Verfügung steht.

Zum Thema der patientenrelevanten Endpunkte: Wir haben über Hypoglykämien gesprochen, die das Produkt vermeidet. Hypoglykämien können ja tendenziell auch lebensbedrohlich sein. Die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sieht in der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen wie zum Beispiel Hypoglykämien einen Zusatznutzen.

Ich möchte noch einen Schlenker machen, weil das bei der letzten Anhörung auch ein Thema war: Ausweislich der Fachinformation ist es ja bei mehr als 10 Prozent der SU-Patienten so, dass sie eine Gewichtszunahme durch die permanente Insulinausschüttung erleiden. Sie essen gegen die Hypoglykämien und nehmen so dann auch mehr Kalorien zu sich. Das ausgeschüttete Insulin führt ja zum Fettgewebsaufbau; ich glaube, das wissen Sie alle besser als ich. Unter Dapagliflozin gibt es diese Nebenwirkung nicht. Die Patienten nehmen in der Regel ab, auch durch die Wirkungsweise bedingt. Das ist insofern relevant, als auch die leitliniengestützten Therapieziele einer Typ-2-Diabetes eine Gewichtsabnahme ausdrücklich wünschen bzw. eine Zunahme vermeiden wollen.

Bei der Anhörung zur Monosubstanz hatten Sie uns gefragt, was denn nun eine Gewichtsveränderung von 5 kg, die wir zeigen können, im Vergleich eigentlich bewirken würde. Sie monierten, dass wir nicht die Body-Mass-Index-Veränderung aufzeigen würden. Das können wir nun tun; das können wir Ihnen vorlegen. Das haben wir bis heute noch geschafft. Wir können – das zeigen die Auswertungen – für knapp ein Viertel aller Patienten, die Dapagliflozin in diesem 4-Jahres-Zeitraum bekommen haben, eindeutig belegen, dass der BMI-Index um eine Kategorie sinkt. Wenn ich von Kategorien spreche, dann heißt das, die Patienten haben nicht mehr einen BMI von über 30 und gelten damit als

fettleibig, sondern sie erreichen eine Kategorie darunter, einen BMI von 25 bis 30. Sie kommen also von „fettleibig“ – über 30 – auf „übergewichtig“ – 25 bis 30 – oder sogar auf „normgewichtig“, also auf einen BMI von unter 25. Bei Glipizid schaffen die Patienten das nicht. Im Gegenteil: Per Saldo steigt die Kohorte in den BMI-Kategorien an. Auch das ist zugunsten von Dapagliflozin statistisch signifikant.

Das ist sicherlich anders, und zwar erstens anders als beim letzten Mal bezüglich der 4-Jahres-Daten, und zweitens auch anders als bei jedem anderen Verfahren, das Sie hier schon einmal besprochen haben, sowie hinsichtlich Daten, die andere vorlegen können. Das schafft so erst einmal keiner. Ich hatte immer den Eindruck, dass die Nebenwirkung bezüglich des Gewichts eben auch eine relevante ist. Wir haben uns noch einmal vor Augen geführt, dass das IQWiG zum Beispiel Exenatide bewertet hat und dabei davon gesprochen hat, dass das Gewicht ein irgendwie patientenrelevanter Endpunkt sei. Insofern sehen wir durch den Einsatz von Dapagliflozin in Kombination mit Metformin neben der Vermeidung von Hypoglykämien auch einen patientenrelevanten Zusatznutzen durch die bei Dapagliflozin erzielbare Gewichtsreduktion, gemessen am Absinken der Patienten auf den BMI-Skalen.

Ich bin fast am Ende meiner Ausführungen; bleiben Sie noch kurz bei mir. – Es ist ja auch immer eine Frage, wie man die Qualifizierung des Zusatznutzens gestalten soll. Die Eingangsthese war ja, dass es nicht um die Frage „Ob?“, sondern nur um die Frage „Wie groß?“ geht. Würde man jetzt einer strikten Auslegung des Glipizid-Labels folgen, wie wir es auch verschiedentlich hören, so würde man vermutlich statt des von uns gesehenen beträchtlichen Zusatznutzens im Hinblick auf eine Hypoglykämie-Vermeidung einen geringen Zusatznutzen zusprechen. Ich glaube, das ist sozusagen auch im Hinblick auf den zusätzlichen Aspekt der Verbesserung des BMI ein deutlich nutzenstiftendes Profil des Produktes. Wer immer noch nicht quantifizieren mag, aus welchen Gründen auch immer, der sei auf die vierte Kategorie in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung verwiesen. Es gibt, wie gesagt, ja immer noch die Möglichkeit der Abstufung bezüglich der Ergebniswahrscheinlichkeit, und am Ende gäbe es auch die Möglichkeit, uns zu sagen, wie die Studie für SU denn aussehen sollte, falls sie jetzt nicht vorliegt.

Wir haben uns natürlich auch Gedanken darüber gemacht, was das hinsichtlich der Zuerkennung eines Zusatznutzens bedeuten würde. Wir wissen aus Gesprächen – das ist ein Punkt, der immer mal wieder kommt –, dass es große Angst gibt, dass dieses Produkt zu breit eingesetzt wird. Wir können uns da Einschränkungen vorstellen, die, wie ich glaube, auf Basis der Daten auch per Arzneimittel-Richtlinie positioniert werden könnten. Man könnte ja sagen, dass es Patienten bekommen sollten, die aus beruflichen Gründen kein Hypoglykämie-Risiko haben sollten, die Kontraindikationen gegenüber Sulfonylharnstoffen aufweisen oder die unter einer SU-Auftitration gemäß einer gültigen Fachinformation bereits eine Hypoglykämie erfahren haben. Das alles kann man ja zur Bedingung machen, wenn man nicht möchte, dass das Produkt breit eingesetzt wird. Wenn man möchte, auch von ärztlicher Seite, dass es nur bestimmten Patienten zur Verfügung gestellt wird, könnte man Einschränkungen vornehmen. Das Einfachste wäre: Man knüpft das an die Teilnahme von Ärzten am DMP-Programm, also es dürfen nur diejenigen anwenden, die sich an DMP-Programmen beteiligen, bestimmte Qualitätskriterien erfüllen und sich fortbilden. Das könnte man sich vorstellen.

Letztlich möchte ich nur darauf hinweisen, dass wir zeitgleich zur Vereinbarung eines Erstattungsbeitrages zur Monosubstanz Dapagliflozin auch den Preis für die Fixkombination deutlich gesenkt haben. Es hat ja einige Gesetzesänderungen gegeben, die sozusagen ein „Laufen über Wasser“ für solch eine Konstellation in Zukunft schwieriger oder unmöglich machen. Aber vor dem Hintergrund der vorgestellten Anwendungsbeschränkungen und der Tatsache, dass wir den Preis abgesenkt haben und im Falle eines Zusatznutzens verhandeln müssten, glaube ich, dass die Angst vor einer großen GKV-

Ausgabenwelle nicht so groß sein muss und den Blick auf die Daten nicht verstellen sollte. Gleichwohl sollten die Arzneimittelkosten im Beschluss natürlich angepasst werden, weil das Dossier ja zur Markteinführung eingereicht wurde.

Ein letzter Aspekt, die Lebensqualität; auch dazu kommen ja immer Fragen. Wir haben in placebo-kontrollierten Studien über den Fragebogen SHIELD-WQ-9 gesehen, dass wir mit Blick auf Gewichtsreduktion unter Dapagliflozin bei Patienten signifikante Verbesserungen der Lebensqualität erzielen. Auch das ist in Verbindung mit dem BMI-Argument sicher ein wichtiges Argument, um über die Frage zu befinden, ob dieses Produkt einen Zusatznutzen hat, und vor allen Dingen, welche Dimension er hat. – Damit möchte ich schließen und freue mich auf die Diskussion. Ich vermute, Sie haben einige Fragen vorbereitet oder haben auch Fragen zu dem, was ich gerade ausgeführt habe. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Runge. – Bevor ich die Fragerunde eröffne, möchte ich gerne noch zwei Bemerkungen machen und habe dann von mir aus einige Fragen.

Zunächst als Vorbemerkung: Sie haben gesagt, dass Sie sich noch einmal die Anhörung zur Monosubstanz angesehen haben, und haben auf die Schwerpunkte der damaligen Anhörung hingewiesen. Ich will darauf hinweisen, dass man das komplette Verfahren zusammen sehen muss. Das, was sich als Schwerpunktthema bei Anhörungen herausstellt, muss nicht unbedingt der Schwerpunkt der Entscheidung sein; es kann einer sein, aber daraus kann man ohne Weiteres die Thematik in der Zielrichtung ableiten. Sie können davon ausgehen, dass in die Betrachtung alles einfließt, was da ist, nicht nur das, was sich aus einer Anhörung ergibt.

Zweite Vorbemerkung – das möchte ich Ihnen auch ganz persönlich zusichern; das sehe ich jedenfalls anhand der gesamten vorbereiteten Unterlagen usw. –: Sie können sicher sein, dass insofern nach Betrachtung der Monosubstanz kein Vorurteil besteht, sondern dass im Grunde ganz offen alles gesichtet und gewertet wird, was an Fakten da liegt.

Nun würde ich gern drei Fragen stellen. Zunächst: Sie hatten einleitend neue Daten angekündigt und haben dann auf das Thema BMI-Betrachtung hingewiesen. Sind das die neuen Daten, oder gibt es darüber hinaus noch irgendwelche Daten, die vorgetragen oder vorgebracht werden könnten?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): In der Tat haben wir die Daten zum BMI just ausgewertet. Diese können wir gerne zur Verfügung stellen. Es sind Auswertungstabellen, wie man sie aus Studien kennt. Das sind neue Daten.

Zur Lebensqualität kommt häufig die Frage: Welche Daten haben Sie hierzu? – Wir haben ja eine vergleichende Betrachtung Glipizid vs. Dapagliflozin. In der Studie war das nicht so ein relevantes Thema. Wir hatten zwar den EQ-5D – der ist nicht besonders sensitiv im Anwendungsgebiet Insulin – und dann noch einen anderen Fragebogen zur Therapiezufriedenheit, die sorgfältigere Untersuchung der Lebensqualität hat aber in placebokontrollierten Studien stattgefunden. Aber in Verbindung mit dem Argument, dass wir beim BMI deutlich absinken, also signifikant, kann man sich vorstellen, dass das für die Patienten – – Ich meine, das ist ein relevantes Therapieziel. Als ich noch hinter dem Tresen gestanden habe und Diabetiker beraten habe, kam als Kern immer die Frage: Wie ist das mit dem Gewicht, wie bekomme ich das Gewicht unter Kontrolle? – Das ist für Patienten äußerst relevant.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wir werden uns sicherlich damit beschäftigen. Frage ist nur: Liegen die Daten, die Sie gerade angesprochen haben, dem Ausschuss vor, oder wo sind die? Ich frage deswegen, weil ich sie durchaus interessant finde. Ich will jetzt keiner Bewertung vorgehen,

aber es wäre allein schon interessant zu wissen, wenn Sie zum Beispiel den Korridor ansprechen von Fettleibigkeit zu Übergewicht, wie die Grenzüberschreitungen aussehen: Kommt jemand von 31 nur auf 29 oder von 31 auf 25? Es geht also im Grunde um die Frage der Mächtigkeit der Veränderung. Ergibt sich diese aus den Daten? Gibt es diese Daten? Kann man sie haben? Legen Sie sie vor?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ja, die können wir Ihnen direkt da lassen. Wir haben sie ausgedruckt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das wäre gut. – Bei meiner zweiten Frage geht es um den Einsatz des Kombiwirkstoffes plus Insulin. Da habe ich jedenfalls den Unterlagen entnommen, dass Kritik an den Post-hoc-Auswertungen geübt wurde, weil da wohl unklar blieb, in welchem Umfang die Insulindosiserhöhung oder -anpassung stattgefunden hat. Vielleicht könnten Sie sich dazu äußern. Da gibt es eine Unklarheit, vielleicht kann man das klären.

Drittens würde mich noch interessieren, wie Sie mit den Bemerkungen im EPAR zur Frage der Veränderung der Risikorelevanz umgehen. Wie bewerten Sie das? Ich zitiere mal ganz kurz daraus: no change or increased risk. – Wie sehen Sie das: Ist das Risiko gleichbleibend hoch, ist es niedriger, oder wie bewerten Sie das insbesondere vor dem Hintergrund der Einlassung der AkdÄ, auf die ich gleich noch einmal zu sprechen komme?

Also: Die erste Frage war zu neueren Daten. Sie ist erledigt; andere gibt es dann wohl nicht. Dann die Frage zu der Post-hoc-Auswertung. Drittens die Frage: Wie gehen Sie mit dem EPAR um? Wenn Sie das beantworten könnten. – Frau Dr. Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Darf ich Sie bitten, die Frage zur Insulindosierung zu wiederholen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meinen Unterlagen entnehme ich, dass insbesondere hinsichtlich der Verordnung Metformin plus Insulin – es geht also im Grunde um die Post-hoc-Auswertungen – die Frage gestellt wurde, ob danach nicht unklar sei, in welchem Umfang die Insulindosiserhöhung/-anpassung stattgefunden habe. Es tauchte die Frage auf: War das eine Notfalltherapie, oder wie ist das zu bewerten?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): In Add-on-Insulinstudien war Insulin natürlich die Background-Therapie, die Therapie, die Patienten erhalten haben. Dazu haben sie dann Dapagliflozin plus Metformin vs. Metformin alleine bekommen. Die Insulindosierung war in den Studien weitgehend stabil, wobei es keine großen Vorgaben zur Zielwerttitration gab. Wir haben die Daten für das Protokoll ursprünglich so ausgewertet, dass wir die Patienten, die eine Insulindosiserhöhung um mehr als 10 Prozent hatten, aus der Auswertung ausgeschlossen haben. Für den Zweck der Nutzenbewertung haben wir die Insulindosierung letztendlich nicht zensiert, sondern haben auch die Patienten, deren Insulindosis während der Studie erhöht wurde, explizit in der Auswertung belassen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Aber da taucht die Frage auf, in welchem Umfang die Dosierung erhöht oder erniedrigt wurde. Ist das nach Ihrer Auffassung unklar, oder wird das nur falsch betrachtet?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – EPAR?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Die Insulindosierung war nach zwei Jahren letztendlich ein wenig erhöht, und zwar betrug der Unterschied fünf Einheiten.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Wenn ich ergänzen darf: In diesem Segment, also in dem Segment mit Dapagliflozin, Metformin und Insulin, sehen wir auch eine Gewichtsreduktion.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das nehme ich zur Kenntnis. – Meine zweite bzw. dritte Frage war, wie Sie den EPAR bewerten hinsichtlich der Frage der Minimierung bzw. Steigerung des Risikos, der Risikorelevanz. – Also, zum Thema Krebsrisiko.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Beziehen Sie Ihre Frage speziell auf Blasenkrebs?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich wollte Ihnen nur die Gelegenheit geben, das Thema überhaupt noch einmal anzusprechen, sich dazu zu erklären. – Ja, Sie können das jetzt auch diversifizieren.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Wir sind generell sehr zufrieden mit dem Assessment der EMA, dem die FDA mittlerweile gefolgt ist, das besagt, dass die Wahrscheinlichkeit sehr gering ist, dass es eine Verbindung zwischen Dapagliflozin und einem Krebsrisiko gibt. Das entspricht ebenso unserem Assessment. Wir verfolgen das natürlich auch weiterhin in großen Studien, um zu schauen, ob es nicht doch ein Signal gibt. Aber generell ist der Standpunkt angesichts der vorliegenden Daten, dass es keinerlei Verbindung gibt, dass Dapagliflozin irgendwelche Krebsarten auslöst oder weiter fördert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gut, das nehme ich zur Kenntnis. – Dann geht meine Frage jetzt an die Vertreter der AkdÄ. Mich würde die Positionierung der AkdÄ zu dieser Thematik interessieren. Wer möchte antworten? – Herr Grandt, bitte.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Herr Runge, wir sind gar nicht mit Ihnen auseinander. Auch die AkdÄ sieht und adressiert in ihrer Stellungnahme eine deutlich geringere Rate von insbesondere leichten Hypoglykämien unter Dapagliflozin/Metformin vs. Glipizid/Metformin. Darüber, dass das ein therapeutischer Vorteil für die Patienten ist, gibt es auch gar keine Diskussion. Sicherlich ist auch eine Gewichtsreduktion ein Vorteil für diese Patienten. Man kann diese Vorteile aber nicht gleichsetzen mit dem Zusatznutzen des Arzneimittels insgesamt, weil dazu noch weitere Aspekte zu berücksichtigen sind. Man würde sich natürlich Endpunktstudien zu kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität oder zu mikrovaskulären Schäden wünschen, um das beurteilen zu können. Diese Daten zu patientenrelevanten Endpunkten liegen nicht vor.

Ein weiterer Aspekt ist das potenzielle Schadenpotenzial; das wurde gerade angesprochen. Da kann man aufgrund der Daten, die uns vorliegen, zumindest sagen, dass zum einen Genitalinfektionen mit 6,6 Prozent vs. 1,1 Prozent relevant häufiger sind. Auch ist uns bei diesen Daten immer wieder aufgefallen, dass es eine fünffach höhere Inzidenz bösartiger Blasen Tumore gibt. Ich glaube, da können wir folgenden Konsens erzielen: Wir alle würden uns wünschen, dass es weitere Daten gibt, um diesen Aspekt mit ausreichender Sicherheit beurteilen zu können. Aber auf Grundlage dessen, was uns jetzt vorliegt, können wir zu diesem Signal nichts weiter sagen, außer dass die Inzidenz doch höher ist. Ich glaube, auch die EMA hat jetzt gefordert, ein dementsprechendes Risk-Assessment zu machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Runge, wollen Sie das kommentieren? Sie können das aber auch so stehen lassen.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Das kommentieren wir natürlich gerne. – Ich finde das immer spannend. Ich stimme ja zu, dass es wünschenswert wäre, Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten zu haben, aber wir sind jetzt in der frühen Nutzenbewertung. Wir führen eine Studie durch – das

ist die sogenannte DECLARE-Studie –, in der wir genau das untersuchen, nämlich was die Risikoveränderung hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte ist. Aber der Umkehrschluss, wenn es um die Entwicklung von Substanzen geht, wäre doch: Man wartet fünf, sechs Jahre mit der Markteinführung, bevor solche Daten vorliegen. Das ist eine Meinung, die man durchaus vertreten kann, die ich in Teilen auch verstehen kann, aber sie entspricht eigentlich nicht dem, mit dem wir uns hier befassen, nämlich einer frühen Nutzenbewertung nach einer Arzneimittelzulassung.

Zum Thema unerwünschte Ereignisse. Ich hatte es erwähnt: Ja, die Substanz macht mehr Genitalinfektionen als eine Therapie mit Glipizid. Dafür macht Glipizid ganz viele andere Dinge, die Dapagliflozin nicht macht. Wir haben eine vergleichende Bewertung. Diese vergleichende Bewertung zeigt, dass es keine Unterschiede gibt in der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, von schweren unerwünschten Ereignissen oder von unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führen. Ich finde, in der Diskussion findet immer eine Absaldierung statt, man spricht nur über ein bestimmtes Infektionsrisiko, aber es geht doch um eine vergleichende Bewertung. Nichtsdestotrotz ist das relevant für den Patienten; das möchte ich auch nicht in Abrede stellen. Das sind sehr relevante Fragen: Sind die Infektionen schwerwiegend? Sind sie rekurrend? Welche Folgen hat das für die Patienten? – Natürlich ist das relevant. Man muss auch in der täglichen klinischen Praxis damit umgehen und muss den Patienten aufklären; ich nenne als Stichwort zum Beispiel Hygienemaßnahmen. Aber das ist nun einmal das Profil dieser Substanz. Wie jede andere Substanz auch hat sie ihre Vor- und Nachteile.

Mit Blick auf die Tumorinzidenz: Wenn man sich ansieht, ob das relative Risiko im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen erhöht ist, irgendeinen Tumor zu entwickeln, dann stellt man fest, dass das Risiko im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen nicht erhöht ist. Nicht zuletzt aufgrund der Detektion und des Follow-ups stellt man ein Auftreten solcher Fälle bei Dapagliflozin fest. Diese sehen wir uns genauer an und können dafür wirklich gute Erklärungen finden. Das glaube ich wirklich, sonst würde ich das auch nicht in diesem Gremium vertreten. – Ich möchte hierzu an Frau Rohwedder übergeben, die sich die Daten ja regelmäßig ansieht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gut, Frau Rohwedder.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Für uns besteht bisher wirklich Grund zur Annahme, dass die erhöhte Inzidenz auf ein Detektions-Bias zurückzuführen ist. Die klinischen Fälle von Blasenkrebstumoren, die wir gesehen haben, spiegeln wirklich das komplette Leben wider: Das sind typische Risikopatienten; die Tumore, die auftreten, sind absolut unterschiedlich. – Es gibt also nichts, wodurch man davon ausgehen kann, dass das von einem Medikament induziert worden ist. Cyclophosphamid, ein Medikament, das bewiesenermaßen Blasenkrebstumore auslöst, hat ein komplett anderes Bild; dort weiß man genau, wie lange es dauert, bis diese Tumore auftreten, nämlich teilweise bis zu zehn Jahre. Bei Dapagliflozin sind sämtliche Tumore innerhalb der ersten zwei Jahre aufgetreten, einige bereits nach wenigen Wochen, die Hälfte innerhalb von sechs Monaten. Es besteht also keinerlei Plausibilität, dass diese wirklich durch ein Medikament verursacht worden sind. Wir denken, wie gesagt, dass es ein Detektions-Bias ist: Die Patienten sind aufgrund einer Hämaturie, die aufgetreten ist, weiter untersucht worden, wodurch dann der Blasentumor diagnostiziert worden ist. Die Patienten haben durch das Medikament eine erhöhte Diurese, was dann eher dazu führt, dass weitere Diagnostik stattfindet.

In der großen Outcome-Studie DECLARE sehen wir uns das jetzt ganz besonders an. Alle Patienten, die eingeschlossen werden, werden, bevor sie die Studienmedikation erhalten, auf Hämaturie gescreent. Die Ärzte haben ungefähr zehn Wochen Zeit, bevor die Patienten mit der Studienmedikation

starten können, diese Hämaturie abzuklären. Bereits in den ersten Wochen konnten wir mehrere Patienten mit Blasenkrebs diagnostizieren, bevor sie überhaupt die Studienmedikation erhalten haben, nur weil endlich untersucht wurde, woran die Hämaturie liegt. Bei vielen Patienten kommt einfach nur heraus, dass sie einen Nierenstein oder Harnwegsinfektionen haben, aber das genaue Nachverfolgen der Hämaturie führt eben auch zu einer erhöhten Anzahl von Diagnosen von Blasenkrebs.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Um das vielleicht noch einmal etwas laienhafter auszudrücken – mir hilft das manchmal selber –: Im Prinzip hatten die Patienten möglicherweise sogar das Glück, früher detektiert zu werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das lasse ich jetzt so stehen. Ich bin ganz dankbar für diese Hinweise, deswegen habe ich nachgefragt. – Jetzt eröffne ich die Fragerunde. Als erstes hat sich Frau Bickel gemeldet.

Frau Bickel: Auch mich würde die Rate der aufgetretenen Blasenkarzinome interessieren. Sie sagten, Sie haben 4-Jahres-Daten. Es müsste jetzt also weitere Daten geben, auch im Vergleich zum Vergleichsarm.

Die zweite Frage, die sich anschließt und die mich nach wie vor umtreibt, betrifft die Glipizid-Dosierung. Sie machen eine Studie mit Saxagliptin und dosieren gemäß Fachinformation auf. Das machen Sie in der Studie mit Glipizid nicht. Warum haben Sie hier einen anderen Weg gewählt?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich möchte an dieser Stelle meinen Ausspruch wiederholen: Erst war die Studie, dann das Label. Sie sagen: Da machen Sie das gemäß der Fachinformation, und dort machen Sie es nicht gemäß der Fachinformation. – Nein. Wir haben mit der Zulassungsbehörde ein Studiendesign abgestimmt, welches bei Dapagliflozin eine Auftitration vorsah, und in Anlehnung daran wurde das Glipizid auftitriert. Insofern ist immer in einem Dialog mit der Zulassungsbehörde geschildert worden, wie man sich die Substanzen anschaut.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nachfrage von Frau Bickel, bevor Frau Zentner dran ist. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Da habe ich mich missverständlich ausgedrückt. Mir ging es um die Glipizid-Dosierung. Sie haben in der Saxagliptin-Studie eine Aufdosierung von Glipizid gewählt, die auch den 15 mg-Schritt einschloss. Das haben Sie im Dapagliflozin-Arm nicht gemacht. Da frage ich mich: Warum machen Sie das an dieser Stelle nicht, wenn Sie doch schon einmal eine andere Studie gemacht haben, in der Sie genau das getan haben?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Auch das hört sich so an, als hätten wir dabei sämtliche Freiheitsgrade. Der Prozess, wie man solche Dosierungsschemata macht, ist ein iterativer Prozess mit den Zulassungsbehörden. In einem Fall sagt man eben „Es geht um 2,5 mg, 5 mg und 10 mg, und analog dazu wollen wir auch die Dosierung der Vergleichssubstanz verdoppeln“, und in einem anderen Verfahren hat man das nicht gemacht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jetzt tauchte die Frage der Vergleichbarkeit auf. Der Hintergrund der Frage war doch: Gibt es Unterschiede, die die Betrachtung im Grunde genommen wieder schwierig machen? Ich habe das noch nicht verstanden. Sie sagen „Das ist halt so abgesprochen worden“, aber für plausibel halte ich die Frage von Frau Bickel im Grunde schon, wieso man es in der einen Richtung so macht und in der anderen Richtung nicht. – Frau Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Letztlich sind die beiden Studien nicht vom gleichen Team gemacht worden. Der Grund dafür, dass Glipizid titriert wurde, ist tatsächlich, dass beide Arme titriert wurden. Es gab drei Titrationsschritte, und diese wurden entsprechend umgesetzt. Natürlich muss man eine ausreichend hohe Dosierung von Glipizid wählen, damit auch mit Sicherheit bewiesen werden kann, dass eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber einem Sulfonylharnstoff in einer adäquaten Dosis gegeben ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel, ich weiß nicht, ob Sie das noch einmal kommentieren wollen. Ansonsten muss man das so stehen lassen. – Frau Bickel, noch einmal.

Frau Bickel: Mich interessiert noch das Thema der Blasenkarzinome; das war ja meine erste Frage. Ich würde gerne diese 4-Jahres-Daten kennen. Zusätzlich würde ich gerne wissen, ob es Spontanmeldungen über Blasenkarzinome gab.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Die jetzige Aussage bezieht sich auf das gesamte Studienprogramm, im Rahmen dessen wir ja schon mehr als 6.000 Patienten mit Dapagliflozin und knapp 3.500 Patienten im Vergleichsarm – das bedeutet, hauptsächlich mit einem Placebo, aber auch mit Metformin oder Glipizid, also nicht auf die eine, einzelne Studie bezogen – behandelt haben. Wir haben die Daten zu verschiedenen Zeitpunkten zusammengepoolt, um sie den Zulassungsbehörden vorzulegen. Das, was wir über die europäische Zulassungsbehörde eingereicht haben, war Stand von April 2011. Dort hatten wir ein Verhältnis von 9:1, immer in Anbetracht dessen, dass wir halt mehr Patienten mit Dapagliflozin als im Vergleichsarm behandelt haben.

Der nächste Cut, den wir gemacht haben, war dann im November 2012. Innerhalb dieses Zeitraums von fast eineinhalb Jahren gab es nur einen einzigen weiteren Fall, obwohl viele Studien immer noch weitergelaufen sind. Seitdem gab es keinen weiteren Fall, der nach den klinischen Studien, die mittlerweile entblindet worden sind, berichtet worden ist. Es gibt mittlerweile innerhalb der DECLARE-Studie, die natürlich noch nicht entblindet ist, sehr frühe Fälle, die durch diese Hämaturie-Screenings gefunden worden sind, teilweise zwei Wochen nach Start der Medikation, bei denen man eigentlich davon ausgehen kann, dass es sicherlich keinen Zusammenhang gibt, und von denen wir auch nicht wissen, ob sie sich auf Dapagliflozin oder ein Placebo beziehen. Allerdings gibt es in den entblindeten Studienprogrammen bis zum heutigen Tag keinen einzigen neuen Fall.

Zu Spontanberichten: Die Zulassung ist mittlerweile weltweit in sehr vielen Ländern erfolgt, schon seit eineinhalb Jahren. Wir haben seitdem erst einen einzigen Fall zu verzeichnen gehabt, in dem berichtet worden ist, dass Blasenkrebs diagnostiziert worden ist. Hier kann man natürlich schlecht Vergleiche ziehen. Das ist aber, obwohl, wie gesagt, das Augenmerk sehr stark darauf gerichtet ist, bisher erst ein einziger Fall in einer sehr, sehr langen Periode gewesen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Zentner, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Zentner: Ich würde zu diesem Themenkomplex gerne noch eine weitere Frage stellen. Sie haben geäußert, dass Sie denken, dass die auftretenden Tumore, die Sie beobachtet haben, gegebenenfalls auf ein Detektions-Bias zurückzuführen sind. Können Sie mir noch einmal erklären, warum dieses Auftreten von Hämaturie – jetzt nur im Falle von Dapagliflozin – sozusagen gegebenenfalls ein Bias auslöst und im Vergleichs- oder Kontrollarm nicht? Das ist für mich nicht nachvollziehbar.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Wir haben uns Hämaturie im Vergleichsarm und im Dapagliflozin-Arm angeschaut. Das ist vergleichbar. Das heißt, von daher ist es schon nicht so ganz offensichtlich, warum sie bei dem einen Arm eher als bei dem anderen Arm detektiert wird. Es ist aber natürlich

schon so, dass das Augenmerk des behandelnden Arztes durch den Wirkmechanismus von Dapagliflozin – durch die Diurese und durch die erhöhten Infektionen – eher auf diese Symptome geleitet wird, sodass dort halt häufiger solche Untersuchungen stattfinden. Häufig wurde Blasenkrebs gefunden, weil man nach einem Nierenstein oder nach Ähnlichem schaute. Man hat das dann in bildgebenden Verfahren gesehen.

In den bisherigen Studien haben wir nicht genau erfasst, welche weiteren Untersuchungen gemacht worden sind. Deshalb konnten wir das nicht klar darlegen. Das machen wir jetzt in der Outcome-Studie anders, in der wir genau erfassen, ob zytologische Untersuchungen und bildgebende Untersuchungen gemacht wurden, um am Ende ganz klar zeigen zu können: Ja, bei Patienten, die Dapagliflozin erhalten, wurden auch häufiger weitergehende Untersuchungen durchgeführt, die dann dazu führen, dass die Tumore gefunden werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Rohwedder, wann wird es die Ergebnisse der Outcome-Studie geben?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Geplant ist das Ergebnis für 2019.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Darf ich das noch ergänzen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja, gerne. Bitte, Frau Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Es ist heute ja schon einmal erwähnt worden: Es gab doppelt so viele Patienten im Dapagliflozin-Arm wie im Vergleichsarm. Das heißt, es gab 9 Patienten unter Dapagliflozin und 1 Patienten unter anderen Therapien. Wenn wir die jetzt 1:1 setzten, dann wären das entsprechend 4,5 Patienten im Dapagliflozin-Arm und ein Patient im Vergleichsarm.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, das nehmen wir zu Protokoll. – Frau Müller, Sie haben sich gemeldet.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich hatte eigentlich auch eine Frage zu dem Detektions-Bias hinsichtlich der Blasenkarzinome. Sie sagen jetzt praktisch, es werde eine umfangreichere Diagnostik gemacht, weil es in diesem Bereich aufgrund des Wirkmechanismus klinische Auffälligkeiten gebe. Das seien insofern Zufallsbefunde. Würde das nicht implizieren, dass in diesem Patientenkollektiv eine relativ hohe und bisher noch nicht detektierte Blasenkarzinomrate vorhanden ist, die dann, wenn man das weiter verfolgt, im weiteren Krankheitsverlauf eigentlich auch in irgendeiner Art und Weise klinisch in Erscheinung treten müsste, und zwar auch im Vergleichsarm? Das ist die eine Frage.

Nun sind inzwischen vier Jahre vergangen, und das ist nicht geschehen. Wenn das nicht der Fall ist, dann fragt man sich, ob diese frühe Detektion ein Vorteil ist; Sie meinten ja, das sei ein Vorteil. Unter Umständen weiß man das aber nicht. Die Frage ist: Wären die überhaupt je symptomatisch geworden? Etwas zu detektieren, das, wie Sie jetzt postulieren, in diesem Patientenkollektiv gleichmäßig vorkommt, aber nur früher erkannt wird, hat ja nur dann einen Vorteil, wenn es danach auch zu irgendeiner therapeutischen Konsequenz und zu einer Verbesserung des Überlebens führt. – Das sind Fragen, die ich nicht so ganz verstehen kann. Vielleicht könnten Sie kurz noch etwas dazu sagen.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): In der DECLARE-Studie sehen wir sehr schöne Beispiele dafür, dass das wirklich sehr hilfreich für die einzelnen Patienten ist. Durch das Screening, das wir machen, speziell auch in Bezug auf die Hämaturie, konnten wirklich schon bei mehreren Patienten sehr frühzeitig Blasenkrebstumore diagnostiziert werden, weil dem direkt nachgegangen wird, und zwar in ei-

ner Phase, in der sie noch nicht mit Dapagliflozin behandelt worden sind. Ungefähr 8 Prozent der Patienten hatten zu Beginn der Studie eine Hämaturie gehabt. In ungefähr der Hälfte aller Fälle wurde gleich gesagt: Wir wissen ganz klar von Harnwegsinfektionen, Nierensteinen und Ähnlichem. In allen anderen Fällen wurde von uns klar vorgegeben: Es muss weiter nachverfolgt und ausgeschlossen werden, dass Blasenkrebs vorliegt. In mehreren Fällen wurde dann Blasenkrebs diagnostiziert, ohne, wie gesagt, dass die Patienten schon auf Dapagliflozin gewesen wären. Die meisten waren in einem sehr frühen Stadium, sodass die Patienten einfach nur operativ behandelt wurden. Sie benötigen keine Bestrahlung, keine Chemotherapie. Sie werden jetzt nur nachverfolgt, aber sind praktisch schon als gesund gekennzeichnet. Diese Patienten waren wirklich sehr froh darüber, dass sie an dieser Studie teilnehmen konnten, da sie dadurch diesen Benefit hatten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Rohwedder. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine Anmerkungen und eine Frage. Zunächst zur Metformin-Dosierung – das ist nur eine Randsache –: Sie hatten von einem Copy-and-Paste-Fehler gesprochen. Es ist ja ein Stilmittel, dass man selektiv zitiert und deswegen dann irgendetwas behauptet. Daraus entsteht ja ganz grundsätzlich auch ein Publikations-Bias. Das Problem ist, dass hier ja alles veröffentlicht wird. Vielleicht lesen Sie den Bericht also einfach noch einmal ganz, und dann werden Sie sehen, dass das, was Sie gemacht haben, selektives Zitieren und kein Copy-and-Paste-Fehler ist. Den Punkt, den Sie angesprochen haben, haben wir nämlich selbstverständlich aufgegriffen.

Meine Frage bezieht sich auf die unerwünschten Ereignisse. Sie sagen, bei den unerwünschten Ereignissen zeige sich zwischen den Therapien kein Unterschied, insbesondere nicht bei Therapieabbrüchen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Darin sind ja auch schwerwiegende Hypoglykämien erfasst worden. Insofern frage ich mich: Ist es dann nicht schon Ihre Abwägung, dass im Grunde genommen tatsächlich kein Unterschied hinsichtlich der Nebenwirkungen besteht? Hypoglykämie ist ja nichts anderes als eine Nebenwirkung. Die Besonderheit bei den Diabetes-Studien ist, dass Sie diese Hypoglykämien als speziell interessierende Endpunkte natürlich separat erfassen. Das gilt für andere unerwünschte Ereignisse aber natürlich auch. So erfassen Sie hier zum Beispiel auch die Genitalinfektionen separat, weil das einfach ein unerwünschtes Ereignis von Interesse ist. In der Gesamtabwägung sehen Sie dann keinen Unterschied.

Die Gesamtrate der UEs – vielleicht denken Sie darüber nach – ist ja nicht mit erfasst worden. Da werden Sie natürlich kaum eine Interpretation hinbekommen, weil es da einen Ceiling-Effekt gibt. Es gibt nämlich am Ende des Jahres 90 Prozent der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis. Da werden Sie aus dieser Gesamtrate der UEs sowieso nichts herauslesen können. Deswegen ist es eigentlich auch irrelevant, ob Sie da die nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignis erfasst haben oder nicht.

Was Therapieabbrüche und schwerwiegende unerwünschten Ereignisse angeht, haben Sie die Hypoglykämien erfasst und sehen keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, leiten aber – das ist das Interessante – einen Vorteil in Bezug auf Hypoglykämien ab und fragen, wie man denn jetzt zu einer Abwägung mit anderen unerwünschten Ereignissen kommen kann. Das passt für mich überhaupt nicht zusammen.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Danke für die Frage. – Sie haben recht: Wir haben tatsächlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst, haben also Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien unter SAEs erfasst. Eine einzige ist tatsächlich in der gesamten Studie unter SU aufgetreten. Ich würde sagen, das macht keinen so großen Unterschied aus. Insgesamt war die Rate der Abbrüche unter Dapagliflozin sehr niedrig. Sie war nicht unterschiedlich; das stimmt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Sie nehmen ja hier eine vergleichende Bewertung vor. Ihre Behauptung ist, es gebe keinen Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und den Therapieabbrüchen. Sie fragen: Wie kann man denn jetzt die Genitalinfektionen gegen die Hypoglykämien stellen? – Nichts anderes haben Sie doch in dieser Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Therapieabbrüche gemacht, die Hypoglykämien bereits eingerechnet. Wie kommen Sie also auf die Idee, die Hypoglykämien jetzt separat zu betrachten?

(Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Eine!)

– Ja, aber ich will Sie nur darauf hinweisen. Bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse haben Sie einen Ceiling-Effekt von nahezu 100 Prozent.

(Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Theoretisch gebe ich Ihnen recht, praktisch – –)

– Kann ich das noch kurz zu Ende bringen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jetzt bitte nicht durcheinander, Frau Pahor. Lassen Sie Herrn Kaiser zu Ende reden, und dann sind Sie dran.

Herr Dr. Kaiser: Ich höre dann auch auf. – Entweder sagen Sie: „Na gut, dann ist es eben eine Gesamtbetrachtung dieser Gesamtraten; da sieht man keinen Unterschied, und damit gibt es keinen Vorteil“, oder Sie sagen: „Hypoglykämien interessieren mich separat“. Dann ist aber das Argument „Genitalinfektionen interessieren mich, aber nicht separat; ich nehme nur die Gesamtraten“ nicht logisch; darauf will ich nur hinweisen. Entweder gehen Sie in die Abwägung für die einzelnen Ereignisse, oder Sie gehen nicht in die Abwägung für die einzelnen Ereignisse. Das, was für Ihr Präparat zum Vorteil ist, machen sie, aber das, was zum Nachteil ist, lassen Sie sein. Das Vorgehen ist ein bisschen gerichtet.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Wie schon gesagt, handelt es sich um ein einziges Event, das letztendlich übrigens nicht als bestätigte Hypoglykämie gezählt wurde. Es gibt also keine Überschneidung. Die bestätigten Hypoglykämien sind explizit nicht in die Liste der unerwünschten Ereignisse aufgenommen worden. Ein einziges Event in Form eines SAEs unter schwerer Hypoglykämie ist tatsächlich geschehen. Dies wurde letztendlich nicht als bestätigte Hypoglykämie gezählt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Auf der Redner- oder Fragenliste sehe ich außer Herrn Kaiser jetzt niemanden mehr. Ich würde aber vorher von mir aus noch etwas sagen wollen. – Wollen Sie direkt dazu etwas fragen, Herr Kaiser? Gut.

Herr Dr. Kaiser: Jetzt muss ich doch noch einmal nachfragen: In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inklusive Hypoglykämien gibt es also keinen statistisch signifikanten Unterschied. In Bezug auf Therapieabbrüche inklusive Hypoglykämien gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse haben Sie die nicht schwerwiegenden Hypoglykämien nicht miteingefasst. Haben Sie auch eine Auswertung der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse inklusive der Patienten unter Berücksichtigung dieser nicht schwerwiegenden Hypoglykämien vorgenommen? Herr Runge hat ja lang und breit ganz viele Auswertungen beschrieben, die Sie hätten machen können. Vermutlich wird dabei nichts anderes herauskommen, weil Sie einen Ceiling-Effekt zu verzeichnen haben, aber damit hätten Sie auch eine Gesamtaussage über die nicht

schwerwiegenden Hypoglykämien mit anderen unerwünschten Ereignissen, da sich insgesamt kein Unterschied zwischen den Therapien zeigt. Das ist das, worauf ich hinauswill.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Das ist letztlich eine theoretische Frage, die per Protokoll nicht so geplant war. Die Auswertung dazu habe ich nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, das nehmen wir zur Kenntnis. – Frau Dr. Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Herr Runge, Sie haben sehr schön gesagt: Als Sie die Studie begonnen haben, gab es noch kein AMNOG. Gleichwohl hat sich dieser Ausschuss schon immer dafür interessiert, was ein neues Arzneimittel mehr kann als das, was wir zur Verfügung haben. Sie werden sich erinnern, dass das immer ein Thema in diesem Ausschuss war. Das AMNOG hat das etwas institutionalisiert, und der Blick ist ein bisschen ein anderer. Gleichwohl ist uns bewusst, dass erst die Studien da sind und dann das Label, und nicht umgekehrt. Was Sie in Studien nicht nachweisen können, bekommen Sie in der Regel nicht in das Label und vice versa. Aber Sie sagen nun: Wir haben 4-Jahres-Daten. Da frage ich mich: Was ist mit den älteren Patienten über 75 Jahre, bleiben die im Label ausgeschlossen? Was ist mit den Patienten älter als 65 Jahre?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Wir haben jetzt in neuesten Analysen immer mehr Patienten, die als Ältere bezeichnet werden können, das heißt, dass sie über 65 Jahre alt sind, und auch fast 200 Patienten, die mittlerweile über 75 Jahre alt sind. Wir haben gerade vor ein, zwei Wochen auf dem ADA in einer neuen Publikation dazu gezeigt, wie sich das Sicherheitsprofil gerade bei dieser älteren Population verhält. Darin haben wir über 65-Jährige, unter 65-Jährige und teilweise auch die Patienten über 75 Jahre verglichen. Daten wurden dort als Präsentation gezeigt. Die Informationen liegen natürlich auch den Zulassungsbehörden vor. Zurzeit ist die europäische Zulassungsbehörde dabei, zu entscheiden, inwieweit das Änderungen für das Label bedeutet und ob sie das herausnimmt oder nicht. Darüber, wie sie entscheiden wird, können wir zurzeit natürlich nichts sagen. Aber es gibt mehr Daten, und die können wir auch gerne mit Ihnen teilen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Rohwedder. – Ich schau noch einmal in die Runde. – Abschließend würde ich gerne von mir aus noch eine Frage an die Kliniker stellen, und zwar an die Vertreter der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Wir haben uns hier nun sehr intensiv mit Fragen zu Nebenwirkungen beschäftigt, insbesondere mit karzinogenen Erkrankungen. Ich fand den Hinweis interessant, dass es möglicherweise – in Anführungszeichen gesetzt – sehr starke Vor-erkrankungen gibt. Können Sie eine Tendenz bestätigen oder aus Ihren Erfahrungen oder Vermutungen darüber berichten? Wie sehen Sie das? – Herr Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Wir haben in der Behandlung natürlich noch keine so große und lange Erfahrung wie in strukturierten klinischen Studien. Was wir aber sehen, ist ein deutlicher Unterschied auch bei leichten Hypoglykämien.

Ich würde den Ball ganz gerne zurückspielen und einen Wunsch der Deutschen Diabetes Gesellschaft äußern: Vielleicht sollten wir uns in Zukunft auch in dieser Runde ein bisschen mehr mit alten Substanzen und deren Risiken beschäftigen. Die Daten mehren sich, wie es heute auch schon von Herrn Runge angesprochen wurde, dass es nicht so ist, dass es einen klaren Zusammenhang zwischen Ausgangs-HbA1c bei einer Behandlung von Patienten mit einem Sulfonylharnstoff und dem Hypoglykämierisiko gibt und auch nicht sozusagen mit der HbA1c-Absenkung über eine gewisse Zeit. Es häufen sich die Befunde doch mehr und mehr, die von einer unterschiedlichen Sensitivität der Pa-

tienten gegenüber dem Ansprechen auf einen Sulfonylharnstoff hinweisen. Das haben wir bislang nicht berücksichtigt, und ich denke, das sollten wir tun.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Bezogen auf den klinischen Punkt, auch wenn das natürlich etwas außerhalb dieses Rahmens der Anhörung, die sich ja letztlich auf die Nutzenbewertung des IQWiG bezieht, dessen Bewertung natürlich sehr präzise darauf basiert, was in der Fachinformation dargestellt ist, die, wie wir ja schon gehört haben, später entwickelt wird. Das würde ich ganz gerne einmal trennen. Grundsätzlich zeigen die 4-Jahres-Daten des ersten Vertreters einer neuen Substanzklasse, die nachhaltig den HbA1c-Wert senkt, eine aus unserer Sicht erfreuliche Gewichtsreduktion und Blutdrucksenkung. Die Bewertung in Bezug auf mikro- oder makrovaskuläre Endpunkte ist natürlich offen; die Studien sind aufgelegt. Aber ich denke, in der Diskussion kommt etwas zu kurz, dass wir hier in der frühen Nutzenbewertung sind. Die anderen Dinge werden natürlich betrachtet, und wir sind im Verlauf des Ganzen; auf die kleinen präzisen Stellungnahmen im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen ist schon eingegangen worden. Aber grundsätzlich reden wir über ein Therapieprinzip, das uns in der Diabetestherapie zusätzlich zur Verfügung stehen sollte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Diederich, Sie haben sich gemeldet und möchten sich dazu äußern. Sie haben das Wort.

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): Als klinischer Vertreter der AkdÄ will ich ein praktisches Beispiel geben: Wir reden ja mit den Patienten. Natürlich würde man der Substanz, wenn man sie verordnet, gute Kriterien zusprechen: ein geringeres Hypoglykämierisiko und Gewichtsabnahme. Zum derzeitigen Zeitpunkt würde ich aber auch das Harnblasenkarzinomrisiko formulieren wollen. Das muss man als Kliniker zur Kenntnis nehmen; wir wissen nicht, wohin die Reise geht. Als Verordner wird man das kommunizieren wollen und wird sagen – das ist meine Sicht –: Lassen sie uns alle drei Monate nach dem Urinstatus sehen. – Eine praktische Relevanz haben diese Daten bei der Verordnung durch einen verantwortungsvollen Arzt schon. Diese Substanz ist mit den diskutierten Vorteilen ohne diese Endpunktdaten aber auch nicht zu diskreditieren. Dieses Risiko müssen wir als Kliniker einfach zur Kenntnis nehmen, weiter beobachten und mit den Patienten auch kommunizieren, sonst haben wir, finde ich, gegenüber dem Patienten angesichts unserer Verantwortung Fehler gemacht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Ich schaue in die Runde. – Frau Urban.

Frau Dr. Urban: Ich habe Fragen zur Gewichtsreduktion. Sie sagten, bei einem Viertel der Patienten habe die Änderung eine Kategorie von „über 30“ auf „25 bis 30“ betragen. Mich würde zum einen interessieren: Was ist mit den restlichen drei Vierteln?

Zweitens: Kann man das eine Viertel in der Kategorie „25 bis 30“ noch weiter unterteilen und sagen, wie viele eher im Bereich 25 und wie viele eher im Bereich 30 liegen?

Drittens eine Frage an die Kliniker: Wie ist die klinische Relevanz einer Änderung um eine Kategorie einzuschätzen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Urban, die zweite Frage hatte ich auch schon gestellt. Es war auch für mich interessant, ob jemand von 31 auf 29 oder auf 25 geht. – Herr Runge, Sie haben das Wort. Wenn Sie uns das zur Verfügung stellen könnten, wie konkret und spezifiziert die Daten sind.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Vielleicht einleitend, bevor ich an Frau Pahor übergebe: Ich habe mir vor der Anhörung die Freude gemacht, das selber mit meinem eigenen Körpergewicht und der Kör-

pergröße durchzuspielen. Ich habe gestaunt, was das Senken des BMI von 30 auf 27 oder auf 26 bei mir bewirken konnte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nehmen Sie jetzt das Mittel, um auf unter 20 zu kommen, oder wie?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Nein, nein. – Jetzt haben Sie mich sprachlos gemacht, Herr Vöcking. Ich gebe lieber an Frau Pahor weiter.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Es gab keinen Sprung um zwei Kategorien. Die Patienten sind innerhalb dieser vier Jahre nicht von „über 30“ auf „normalgewichtig“ gekommen; das gab es nicht. Letztendlich haben nur zwei Patienten in der Gesamtstudie unter Dapagliflozin um eine Kategorie zugenommen. Ungefähr ein Viertel der Patienten ist um jeweils eine Kategorie gesunken, von „über 30“ auf „25 bis 30“ bzw. von „25 bis 30“ auf „unter 25“. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich vermute, Frau Urban möchte wissen, ob die Patienten mit ihren BMI von 30,5 auf 29,5 gesunken sind oder ob sie sozusagen größere Sprünge hatten. Das müssten wir uns in der Verteilung noch einmal ansehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dahin zielte ja schon meine Frage: Ergibt sich das aus dem Material, dass man sehen kann, wohin die Bewegung geht?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Das müssten wir uns auf Einzelpatientenbasis noch einmal ansehen. Was wir gesehen haben, ist eine Mittelwertveränderung des Gewichtes; das sind 5 kg. Dann haben wir das kategorisiert und geguckt, wie die Migration der Patienten zwischen den BMI-Kategorien ist. Jetzt müsste man noch beschreiben, bei wie vielen Patienten sich der BMI um einen Punkt verschoben hat, um zwei Punkte usw. Ich glaube, das ist Ihre Frage. Wie stark der Effekt ist, das müsste man in einer Datentabelle produzieren. Aber ich glaube nicht, dass das ein Problem ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Urban, Nachfrage?

Frau Dr. Urban: Das war eine meiner Frage. Ich stelle mir das nur einfach einmal vor: Wenn sich bei einem Patienten mit einem Gewicht von über 200 kg das Gewicht um 5 kg reduziert – die Reduktion war im Mittel um 5 kg – und er damit vielleicht einen Sprung von „über 30“ auf 29 oder 29,5 hat, sehe ich darin keine klinische Relevanz. Deshalb habe ich da nachgefragt.

Zum anderen noch einmal die Frage: Bei drei Viertel der Patienten gab es keine Gewichtsreduktion?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Es gab keinen Sprung. Sie haben dann quasi keinen Kategorie-sprung gemacht von einer Kategorie in die nächste. Ungefähr 80 Patienten hatten einen Ausgangs-BMI zwischen 25 und 30 und ungefähr 100 hatten einen Wert von über 30. Das waren Diabetes-Patienten, also nur im Dapagliflozin-Arm, die entsprechend übergewichtig waren.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Noch ergänzend: Im Schnitt haben die Patienten 5 kg Gewicht verloren; ich müsste noch einmal genau nachsehen. Ich glaube, fast alle Patienten haben Gewicht verloren, aber nicht jeder hat einen BMI-Sprung geschafft.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Ich will daran erinnern: Wir haben nicht endlos Zeit, dass Daten nachgeliefert werden können. Wenn Daten da sind, dann wäre meine Bitte, diese zur Ver-

fügung zu stellen; dann müssten diese entsprechend bewertet werden. Es darf jedenfalls nicht zu einer Verzögerung des Verfahrens kommen.

Jetzt haben sich noch zwei Redner gemeldet, einmal Herr Müller-Wieland zum Thema BMI oder Gewichtsreduzierung und dann Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Vielleicht nur kurz zur klinischen Relevanz. Es ist ja die Frage zur Gewichtsreduktion aufgekommen. Im Mittel kommt es – das ist ja schon genannt worden – unter den Studien bei einer relativ geringen Abweichung zu einer Gewichtsreduktion von 4 bis 5 kg, auch in den 4-Jahres-Daten. Das ist eine Gewichtsreduktion, die im Moment langfristig durch kein anderes Verfahren – außer sozusagen als Begleiteffekt – beobachtet worden ist. Was entspricht dem? Nehmen wir die Durchschnittsgröße und das Durchschnittsgewicht bei der Population, die untersucht wird – die meisten Menschen, die Diabetes Typ 2 haben, liegen zwischen 90 und 100 kg und sind durchschnittlich groß –, dann entspricht das ungefähr einem absoluten Wert im BMI; also BMI 1 ist ja bezogen auf die Körpergröße, und jede Stufe von 26 auf 25 oder von 29 auf 30 entspricht je nach Größe ungefähr 4 bis 5 kg oder – noch praktischer gesprochen – ungefähr einem Gürtelschnallenloch enger. Und wenn Sie fragen, wie relevant das ist: Das erste Ziel in den therapeutischen Maßnahmen, die wir in der Therapie der Diabetes von Typ 2 formulieren, ist eine Gewichtsreduktion um 5 Prozent. Das entspricht ziemlich genau diesem Effekt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine Nachfrage zu der Datengrundlage für diese 25-Prozent-Angabe: Bezieht sich das auf die Zeit von vier Jahren oder worauf? Denn nach vier Jahren haben Sie ja nur noch ein gutes Viertel der Patienten überhaupt unter Beobachtung.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Das ist LOCF.

Herr Dr. Kaiser: Also die Patienten, die irgendwann einmal – –

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Für die Dauer der Studie. Solange sie in der Studie waren, wurden sie natürlich beobachtet, danach nicht mehr.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jetzt habe ich auf der Liste erst Frau Bickel und dann Frau Müller.

Frau Bickel: Könnten Sie sagen, wie viel bei dieser Gewichtsreduktion Wasserverlust ist? Das spielt bei diesem Medikament ja auch eine Rolle.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): In einer Studie haben wir uns ganz speziell die Body Composition angeschaut. Mit DEXA-Scans wurde geschaut, was von dem Gewichtsverlust, der erreicht wurde, Fettmasse, Flüssigkeit und andere Masse war. Dort konnten wir zeigen, dass zwei Drittel des Gewichtsverlustes wirklich durch den Verlust von Fettmasse verursacht worden ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Antwort. Meine Bitte wäre noch einmal, Herr Runge, diese Daten, wenn vorhanden, unverzüglich zur Verfügung zu stellen. – Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe noch eine Frage – ich weiß nicht, wer dazu etwas sagen will, Deutsche Diabetes Gesellschaft oder AkdÄ – zu dem Therapieziel Gewichtsreduktion, was ja allgemein

bekannt und auch sehr valide ist. Verstehe ich das richtig, dass sich dieses Therapieziel eigentlich erst einmal auf eine diabetische Gewichtsreduktion bezieht? Ich sage das einmal ganz hypothetisch und vorsichtig: Wir haben ja hier eine Gewichtsreduktion, die möglicherweise durch ein Medikament mit verursacht wird bzw. in dem Arm häufiger auftritt; aber auch eine Tumorkachexie – ich sage das ganz überspitzt und will das keinesfalls unterstellen – könnte zu einer Gewichtsreduktion führen. Meine Frage ist: Ist die Gewichtsreduktion per se etwas, was man anstrebt, oder bezieht sich das auf die durch diätetische Maßnahmen erreichte Gewichtsreduktion?

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Gewichtsreduktion bei Diabetes Typ 2 ist etwas, was man per se anstrebt. Das ist auch in der nationalen Versorgungsleitlinie so verschrieben, unabhängig von medikamentösen Maßnahmen. Auf der anderen Seite ist es so, dass eine Gewichtsabnahme natürlich auch, wie schon besprochen, den Blutdruck senkt, die Lipide verbessert. Wenn man durch eine Behandlung die Möglichkeit hat, zusätzlich Gewicht zu reduzieren, ist das natürlich schön. Das ist auch in der Praxis für die Patientenmotivation sehr wichtig. – Beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Chr. Müller: Zum Teil ja. Im Endeffekt fehlen uns da natürlich die Langzeitdaten, um das in letzter Konsequenz beurteilen zu können. Aber Sie haben es ja schon gesagt: Es ist eine frühe Nutzenbewertung.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Gut, auf der anderen Seite gibt es natürlich Mortalitätsdaten, die ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko in Abhängigkeit vom BMI zeigen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Aber die Frage war nach dem Wirkmechanismus. Das war schon Frage von Frau Bickel und von Frau Müller. Wir gehen, glaube ich, in gewisse Untiefen hinein. Würden Sie sagen, das Medikament ist dafür ursächlich?

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Das wissen wir nicht. Dazu brauchen wir Endpunktdaten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Eben. – Ich schaue in die Runde und sehe, dass von den Bänken aus kein Fragebedarf mehr besteht. Ich habe auch keine weitere Frage, will es auch nicht weiter kommentieren.

Herr Runge, Sie kennen den Brauch in diesen Sitzungen. Sie haben die Möglichkeit zu einem Schlusswort. Sie können das Wort ergreifen, wenn Sie wollen; das stelle ich anheim. Ich habe in meinen Unterlagen nachgesehen: Sie haben im Grunde alle wesentlichen Aspekte, die schon schriftlich vorgetragen waren, hier noch einmal ergänzt, erläutert und vorgebracht. Aber unbeschadet dessen haben Sie, wenn Sie wollen, die Gelegenheit zum Schlusswort.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Vöcking. – Ich glaube, es geht nicht um die Frage: „Ob?“, sondern um die Frage: „Wie groß?“. Ob das Produkt ein besseres Hypoglykämie-Profil als Glipizid oder andere Sulfonylharnstoffe hat, müssen wir uns alle, glaube ich, nicht mehr wirklich fragen.

Zur Frage, ob man diesen Nutzen mit Blick auf die vorgelegten Daten auch zuerkennt. Vor dem Hintergrund all der verschiedenen Perspektiven, aus denen wir das beleuchtet haben, können wir hier, glaube ich, mit breiter Schulter sitzen und sagen: Also, wenn wir jetzt eine 10 mg-Studie ohne Auftitration des Dapagliflozin machen würden oder wenn man das Glipizid nicht von 10 auf 20, sondern zwischendurch von 10 auf 15 auftitrieren würde, wären die Ergebnisse auch nicht so fürchterlich anders. Ich glaube, am Punkt der Hypoglykämien soll es nicht scheitern; ich könnte das wirklich nicht glauben. Sie können das – das weiß ich –, aber ich könnte es nicht glauben.

Insofern glaube ich, dass wir mit den vorgelegten Daten auch zur Gewichtsreduktion und zur BMI-Verschiebung einen sehr relevanten Punkt im Rahmen dieser Anhörung machen konnten, der Ihnen schon besonders wichtig war, als wir in einem anderen Verfahren diesen Themenkreis besprochen haben. Wir haben die Daten. Diese bekommen Sie direkt als Ausdruck, und wir schicken Ihnen diese umgehend noch einmal per E-Mail zu.

Ansonsten danke ich Ihnen für die Aufmerksamkeit. Es war wie immer ein spannender Tag hier. Ich hoffe, dass Sie noch eine gute Woche und einen guten weiteren Arbeitstag haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Runge. – Ich kann Ihnen zusichern, dass man im Licht der neuen Analysen, der ergänzenden Studien, der Auswertung usw. sich das noch einmal genau anschaut und nicht nach dem Prinzip Glauben entscheidet, sondern nach dem Prinzip Vernunft. Dessen bin ich mir sicher.

Ich danke Ihnen für Ihre Beiträge zu dieser Anhörung, und danke allen Anwesenden, den Fragestellern. Ich bitte um Verständnis, dass ich von hier aus keine Bewertung vorab abgebe. Das bleibt vielmehr dem Ausschuss überlassen. Wir werden uns intensiv Gedanken machen und intensiv beraten.

Ich schließe damit die Anhörung und wünsche allen einen guten, unfallfreien und gesunden Heimweg.

Schluss der Anhörung: 11.42 Uhr