

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Canagliflozin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Juli 2014
von 10.06 Uhr bis 11.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Böhme

Herr Dr. Fleischmann

Frau Dr. Peters

Frau Wilbertz

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

Frau Dr. Ujeyl

Herr Dr. Wille

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

Herr Prof. Dr. Gallwitz

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

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

Herr Dr. Bornholdt

Herr Prof. Dr. Paar

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

Herr Dr. Fassbender

Herr Pfarr

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

Frau Beck

Frau Dr. Jung

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

Frau Orben

Herr Dr. Rasch (nicht anwesend)

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

Frau Dr. Koch

Frau Saliba

Angemeldeter Teilnehmer für den **Berufsverband Niedergelassener Diabetologen e. V. (BVND):**

Herr Dr. Klausmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Merens

Herr Dr. Bergner

Beginn der Anhörung: 10.06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße die in den Saal Eintretenden ganz herzlich, die Teilnehmer der mündlichen Anhörung im Rahmen der 106. Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Ich darf mich jedenfalls denen, die mich noch nicht kennen, vorstellen. Mein Name ist Johannes Vöcking. Ich vertrete in dieser Sitzung heute Herrn Hecken, der kurzfristig verhindert ist. Für die, die die Verfahrensordnung nicht kennen, es sei einfach gesagt, ich bin sogenannter benannter Vertreter, ständiger Vertreter von Herrn Hecken im Unterausschuss Arzneimittel.

Jedenfalls herzlich willkommen zu der Anhörung. Es geht heute um den Wirkstoff Canagliflozin/Invokana. Erlauben Sie mir zu Anfang ein paar geschäftsleitende Bemerkungen für diejenigen, die zum ersten Mal da sind. Ich nehme Persönlichkeiten wie Herrn Fleischmann oder Professor Paar oder Herrn Wille aus; die kennen das Verfahren mittlerweile. Es wird hier Wortprotokoll geführt, es läuft ein Tonband mit. Deswegen wäre meine Bitte, dass Sie vor Ihren Wortbeiträgen Ihren Namen und die Institution nennen, die Sie vertreten. Ansonsten sind wir im Grunde völlig frei in der entsprechenden Wortmeldung. Meine Bitte wäre nur, sich zu melden, damit wir zu einer geordneten Anhörung und Diskussion kommen.

Es geht heute, wie gesagt, um Canagliflozin, Handelsname Invokana. Es gibt eine Nutzenbewertung des IQWiG zu diesem Wirkstoff. Es geht um das Thema Diabetes im Alter von 18 Jahren und älter mit dem Typ-2-Diabetes. Auf Seite 32 des IQWiG-Votums kommt das IQWiG in den verschiedenen Kombinationen jeweils dazu, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist. Das ist der Hauptpunkt der heutigen Diskussion. Zu dieser Bewertung des IQWiG haben schriftlich Stellung genommen natürlich der pU, Janssen-Cilag, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die Forschergruppe Diabetes e. V., München, der Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly Deutschland, Novartis Pharma GmbH, Sanofi-Aventis und der vfa, der Verband forschender Arzneimittelhersteller. So weit, so gut, so weit bekannt.

Ich möchte jetzt für das Protokoll feststellen, wer von denen, die sich angemeldet haben, da sind. Wir müssen es für das Protokoll einfach festhalten. Ich gehe die Liste durch, die mir vorliegt. Mit der Reihenfolge ist keine Rangfolge verbunden, insbesondere nicht, was Hierarchien in den verschiedenen Unternehmen angeht. Herr Fleischmann, ich schaue Sie an. Sie stehen bei mir an zweiter Stelle. Sie haben dann gleich das erste Wort. Ich fange mit Herrn Dr. Böhme an, auch Herr Fleischmann, Frau Dr. Peters und Frau Wilbertz sind anwesend. Dann komme ich zur AkdÄ. Ich sehe Herrn Dr. Wille und Frau Dr. Ujeyl. Ich komme zur Deutschen Diabetes Gesellschaft, Herr Professor Gallwitz und Herr Professor Müller-Wieland, von Sanofi-Aventis Herr Dr. Bornholdt und Herr Professor Paar, von Boehringer Frau Dr. Fassbender und Herr Pfarr, von Lilly Deutschland Frau Beck und Frau Dr. Jung, vom vfa Frau Orben – Herr Rasch hatte sich entschuldigt –, von Novartis Frau Dr. Koch und Frau Saliba, vom Bundesverband Niedergelassener Diabetologen Herr Dr. Klausmann, und dann last, but not least von AstraZeneca Frau Merens und Herrn Dr. Bergner.

Wir kommen jetzt zum Inhalt. Lassen Sie mich kurz ein paar Ausführungen zu der Gesamthematik machen. Ich gehe davon aus, dass, Herr Fleischmann, Sie sich insbesondere mit der Frage der Verwertbarkeit und der Berücksichtigung der Studie in DIA3009 auseinandersetzen. Das ist, glaube ich, der Schwerpunkt der ganzen Diskussion, vom IQWiG insofern kritisch gesehen. Die AkdÄ betrachtet die Studie im Grunde als nicht verwertbar. Auch das wird ein Schwerpunkt der Diskussion sein. Dann geht es um das Thema der Titrationsschritte, im Grunde um die Frage der Therapieintensivierung, Fragen der SH-Dosierung um 8 mg. Ich blättere einmal durch: Endpunkt Hypoglykämien, therapeutische Relevanz von Gewichtsveränderungen, therapeutische Relevanz von Blutdrucksenkungen. Dann geht es um das onkologische Profil, ob es Hinweise etc. pp. gibt. – Damit

habe ich aus meiner Sicht kurz die Schwerpunkte skizziert, um die es gehen könnte. Sie sind natürlich völlig frei, das eine oder andere vorzutragen, was Sie für richtig halten. Meine Bitte und Anregung wäre nur, dass Sie jetzt nicht aus Ihren schriftlichen Stellungnahmen ellenlang zitieren, sondern sich im Grunde präzise auf Schwerpunkte konzentrieren.

Wir steigen dann in die Diskussion ein. Ich gehe davon aus, dass sich in erster Linie der pharmazeutische Unternehmer zu Wort melden wird. Ich nehme an, Herr Fleischmann, dass Sie einsteigen wollen. Wenn, dann hätten Sie jetzt das Wort.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Vielen Dank, Herr Dr. Vöcking. In der Tat würden wir gern die Möglichkeit wahrnehmen, einleitend ein Statement abzugeben. Herzlichen Dank für die Möglichkeit, dass wir hier Stellung nehmen dürfen. Sie haben schon die allerwichtigsten Punkte aufgezählt, die in der Diskussion eine Rolle spielen. Ich möchte mir erlauben, in der gebotenen Kürze darauf einzugehen.

Vorher erlauben Sie mir aber bitte, das Team, mit dem Janssen-Cilag hier vertreten ist, vorzustellen: zu meiner Linken Dr. Natalie Peters, Biologin und hauptverantwortlich für das Dossier von Canagliflozin, daneben Frau Sabine Wilbertz, Gesundheitsökonomin, verantwortlich für die Themen Kosten und Epidemiologie im Dossier, und zu meiner Rechten Dr. Franz Böhme, verantwortlicher Mediziner für das Thema Diabetes im Hause Janssen-Cilag und auch mitverantwortlich für das Dossier Canagliflozin. Mein Name ist Jochen Fleischmann, ich leite den Bereich Marktzugang bei Janssen-Cilag.

Wir sprechen heute über Canagliflozin. Canagliflozin ist zugelassen zur Behandlung von Typ-2-Diabetes mellitus entweder als Monotherapie nach Versagen von Metformin oder als Kombinationstherapie mit verschiedenen Kombinationspartnern. Es handelt sich dabei um einen neuen Wirkmechanismus, der, wie wir meinen, eine Bereicherung der Therapieoptionen im Bereich des Typ-2-Diabetes mellitus darstellt. Canagliflozin ist, wie Sie wissen, ein SGLT2-Inhibitor, als solcher adressiert er die Überexposition von SGLT2 in der Niere und wirkt dadurch, dass er die Glukoselast im Körper durch Ausscheidung im Urin senkt. Nicht nur die Tatsache – das sollte hier klar gesagt sein –, dass es sich um einen neuen Wirkmechanismus handelt, spricht für Canagliflozin, aus unserer Sicht sind die Zusatznutzenrelevanten Leistungsmerkmale und die Datenlage sehr relevant, um zu zeigen, dass es sich um einen Wirkstoff mit hohem Potenzial für die Versorgung handelt. Dieses Potenzial verdient aus unserer Sicht eine positive Zusatznutzenbewertung.

Lassen Sie mich, bevor ich in die Zusatznutzenbewertung einsteige, kurz etwas zum Bedarf sagen. Es ist, glaube ich, unstrittig, dass in der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus immer noch ein sehr großer Bedarf an neuen Ansätzen, an neuen Optionen vorhanden ist. Trotz zahlreicher schon vorhandener Möglichkeiten ist es so, dass viele Patienten noch sehr schwer therapierbar sind. Mindestens 40 Prozent erreichen ihre Blutzuckerziele nicht, die Patienten haben häufig Probleme mit Übergewicht oder Gewichtszunahme, und auch bei der Blutzuckereinstellung sind nur circa 25 Prozent optimal eingestellt. Das heißt also, trotz schon vorhandener Therapieansätze braucht es hier neue Optionen. Die meisten der vorhandenen Therapieansätze sind insulinabhängig. Das heißt, sie beruhen auf der Insulinsekretion oder der Insulinwirkung. Das geht einher mit langfristig nachlassender Wirksamkeit und zunehmendem Betazellverlust. Das alles haben SGLT2-Inhibitoren nicht, Canagliflozin im Besonderen nicht. Insofern ist es eine Bereicherung für die Therapieoptionen. – So viel zum Bedarf.

Kommen wir zur Studienlage. Auch die Studienlage spricht aus unserer Sicht für Canagliflozin. Es handelt sich hier um eines der größten Studienprogramme, das je im Diabetes mellitus Typ 2 gelaufen ist. Canagliflozin wurde in neun Phase-III-Studien an insgesamt 10.285 Patienten untersucht. Unter diesen Studien befinden sich, was im Kontext von heute sehr wichtig ist, auch aktiv kontrollierte Studien gegen den Sulfonylharnstoff Glimperid und zwei weitere aktiv kontrollierte Studien gegen den schon Zusatznutzenbewerteten DPP4-

Hemmer Sitagliptin. Besonders wichtig zu erwähnen: Es läuft auch ein groß angelegtes Langzeitstudienprogramm mit weiteren 10.000 Patienten, drei große Langzeit-Outcome-Studien sind hier am Laufen. Es werden natürlich die Langzeitsicherheit und Effektivität getestet. Schwerpunkte sind die mikrovaskulären und renalen Outcomes. Eine dieser Studien läuft bereits seit 2009. Zwei von diesen drei Studien werden 2017 Ergebnisse liefern. Eine weitere, die erst vor kurzem angestoßen wurde, wird dann 2019 Ergebnisse liefern. Wir sind überzeugt, dass sich viele schon aus der jetzigen Studienlage erkennbare und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Vorteile von Canagliflozin auf diese Weise noch erhärten werden.

Kommen wir zum Thema Zusatznutzenbewertung und hier insbesondere die Zusatznutzenbewertung im sogenannten Anwendungsgebiet B, nämlich die Zweifachkombination von Canagliflozin mit Metformin. Wir als Janssen-Cilag waren, als wir am 16. Juni den IQWiG-Bericht in den Händen hielten, einigermaßen enttäuscht. Sie hatten es gesagt, Canagliflozin wurde da mit dem Stempel „kein Zusatznutzen“ versehen. Dabei spielte die Abwägung der Nutzenargumente an sich keine Rolle, sondern die Studie DIA3009 wurde als solche nicht für geeignet befunden, eine Zusatznutzenbewertung durchzuführen, und die Bewertung an dieser Stelle abgebrochen. Sie können sicher verstehen, dass dies für uns angesichts des umfangreichen Studienprogramms und der überzeugenden Leistungsdaten in keiner Weise zufriedenstellend ist. Wie in unserer Stellungnahme ausgeführt, sind wir der Meinung, dass die Nichtanerkennung der Studie DIA3009 nicht sachgerecht ist und auch gegen das Gleichbehandlungsgebot verstößt. Wenn man die Studie DIA3009 anerkennt, dann sind wir der Meinung, dass wir hier einen klaren Vorteil von Canagliflozin zeigen können, und zwar insbesondere hinsichtlich Vermeidung von Hypoglykämien und Reduzierung von Gewicht. Dieser Vorteil wird nicht durch Nachteile auf der Schadenseite aufgewogen. Außerdem sprechen das Langzeitstudienprogramm und die gezeigten Sicherheitsmerkmale für Canagliflozin. Bei den gezeigten Sicherheitsmerkmalen sei insbesondere darauf verwiesen, dass sich hier keine Hinweise auf ein erhöhtes Tumorrisiko in den bisherigen Studiendaten von Canagliflozin fanden, insbesondere nicht auf Erhöhung von Blasenkrebsrisiko. Betrachtet man das alles zusammen, sind aus unserer Sicht die Voraussetzungen für einen beträchtlichen Zusatznutzen erfüllt.

Ich möchte auf einige dieser Punkte im Detail eingehen. Zum einen hat das IQWiG die Studie DIA3009 für die Zusatznutzenbewertung nicht als geeignet anerkannt und hat dabei insbesondere darauf verwiesen, dass hier Therapiestrategie plus Wirkstoff jeweils verglichen würden, also auf der einen Seite eine fixe Dosierung von Canagliflozin, entweder 100 mg oder 300 mg, und auf der anderen Seite der auf einen Zielwert titrierte Sulfonylharnstoff Glimperid. Weil das so verglichen wird, ist keine Aussage über den Unterschied zwischen den Wirkstoffen möglich. Es sei hier darauf verwiesen, dass in diesem Fall – auf der einen Seite ein Wirkstoff, der immer in fixen Dosen gegeben wird, auf der anderen Seite ein titrierter Wirkstoff – immer der Vergleich fixe Dosis versus Titration vorliegt. Das heißt, es wird immer ein Vergleich von unterschiedlichen Therapiestrategien sein. Die eigentliche Frage, die man hier beantworten muss, ist aus unserer Sicht doch: Wann ist der Unterschied so akzeptabel, dass man trotzdem eine Aussage über den Zusatznutzen treffen kann? Wenn man in die Entscheidungshilfe des G-BA geht, dann hat der G-BA als Entscheidungsgremium implizit einen Standard festgelegt, wann das der Fall ist, nämlich in der Zusatznutzenbewertung von Saxagliptin und Metformin. In dieser Zusatznutzenbewertung lag eine ganz ähnliche Situation vor wie in der jetzt zu diskutierenden Zusatznutzenbewertung. Damals gab es auch den Punkt: Therapiestrategien sind unterschiedlich, und damit ist ein Vergleich nicht möglich. Am Ende hat der G-BA diese Studien trotzdem anerkannt und hat auf einen positiven Zusatznutzen geschlossen. Aus unserer Sicht liegt bei Canagliflozin ein wesentlich ähnlicher Fall vor. Das sieht man insbesondere, wenn man sich die relevanten Studien – das ist die Saxagliptin/Metformin-Studie versus Glipizid und die DIA3009, die Canagliflozin mit Glimperid vergleicht – ansieht. So sind da wesentliche Strukturmerkmale erst einmal gleich, beispielsweise die HbA1c-Ausgangswerte. Die lagen bei Saxagliptin bei 7,7, bei Canagliflozin leicht darüber, bei 7,78 und 7,85. Beide Studien dauerten 104 Wochen, hatten ähnliche Titrationsvorgaben, ähnliche Populationen, und auch die Endwerte im HbA1c waren sehr ähnlich. Wenn man den HbA1c-Verlauf darstellt – wir haben das in unserer schriftlichen Stellungnahme gemacht –, stellt man fest, es

sind sehr ähnliche Verläufe. Man schaut hier auch auf den maximalen Abstand von niedrigstem HbA1c-Wert im SU-Arm versus dem Vergleichsarm. Der ist bei Canagliflozin 0,23 versus 0,3 bei Saxagliptin, also bei Canagliflozin noch etwas geringer. Insgesamt ist hier also eine wesentlich ähnliche Situation vorliegend, und schon aus Gründen der Gleichbehandlung müsste die Studie DIA3009 daher anerkannt werden.

Das IQWiG hat auch noch auf ein paar andere Punkte verwiesen, die hier möglicherweise einschränkend sein könnten, beispielsweise – Sie hatten es gesagt – 8 mg Glimepirid vorliegend in der Studie, der Dosiswechsel von Canagliflozin. Aus unserer Sicht schränken diese Punkte – das haben wir im Dossier und in der Stellungnahme ausführlich dargelegt – die Aussagekraft nicht ein. In aller Kürze Thema 8 mg Glimepirid. Wir sind darauf ausführlich eingegangen. Wir haben drei Analysemethoden vorgelegt, in denen wir sozusagen das 8-mg-Glimepirid korrigieren, mit Zensierung. Wir sind der Meinung, dass das Endergebnis eine valide Aussage über den Zusatznutzen von Canagliflozin zulässt. Um hier den Blick zu vervollständigen, haben wir in der Stellungnahme noch eine vierte Analyse vorgelegt, zumindest in Ansätzen, und zwar haben wir uns auf diejenigen Patienten beschränkt, die in Ländern behandelt wurden, in denen 8 mg Glimepirid nicht zugelassen ist, diese Option also überhaupt nicht zur Verfügung stand. Das schränkt auf insgesamt 30 Prozent der Patienten ein. Wenn man die Analyse vollständig durchführt, zeigt sich allerdings, dass hier sehr konsistente Ergebnisse insbesondere auch zu der primären Analyse, die um 8 mg zensiert, vorliegen. Wir haben diese vollständige Analyse heute mitgebracht und würden die gerne dem G-BA noch nachreichen, damit sozusagen ein Rundumblick auf das Problem 8 mg Glimepirid da ist.

Glimepirid-Titrationsschema. Auch das ist ein Thema. Wir haben das Titrationsschema 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg und optional 8 mg, falls zugelassen. Wir sind der Meinung, das ist zulassungskonform – der G-BA hat es in einer anderen Entscheidung schon bestätigt – und lässt eine Aussage über die Hypoglykämieraten zu. Bedeutsam ist hier insbesondere, dass wir auch die 1-mg-Dosierung mit in dem Schema haben und auch unter der 1-mg-Dosierung wesentlich mehr Hypoglykämien unter Glimepirid auftreten als unter Canagliflozin. Also auch das ist aus unserer Sicht keine Einschränkung.

Der letzte Punkt, das Anwendungsschema von Canagliflozin. Da liegt folgende Situation vor. In der Studie wurde 100 mg Canagliflozin parallel zu 300 mg Canagliflozin untersucht. Das heißt, die Patienten wurden auf diese Arme randomisiert und wurden dann über die ganze Studie in diesen Dosen weitergeführt. Tatsächlich zugelassen in der Fachinformation ist ein Schema, bei dem es heißt, man soll mit 100 mg starten, und optional kann man auf 300 mg wechseln. Aus unserer Sicht ergibt sich auch hier keine Einschränkung der Zusatznutzenbewertung, und zwar aus folgendem Grund. Es sind hier nur Dosierungen tatsächlich zugelassen, die auch studiert worden sind. Es handelt sich hier auch um einen Dosiswechsel. Es ist keine echte Titration in dem Sinne, dass man langsam die Zieldosis von 300 mg sucht, sondern es ist ein optionaler Wechsel, der auch dann eintreten könnte, wenn 100 mg und 300 mg parallel zugelassen wären. Insgesamt sieht man hier, dass die Studie DIA3009 einen Effektkorridor vorgibt, der die tatsächlich vorhandenen Dosierungen auch wirklich studiert und Effektschätzungen über das erlaubt, was in der Realität tatsächlich vorhanden ist. Da ist insbesondere zu beachten, dass im Bereich der Nebenwirkungen der Blick auf die 300 mg eine sehr konservative Einschätzung des Nebenwirkungsspektrums von Canagliflozin erlaubt.

Insgesamt spricht aus unserer Sicht also keiner der Punkte gegen eine Anerkennung der DIA3009 für die Zusatznutzenbewertung. Wir sind der Meinung, dass hier eine Anerkennung stattfinden sollte. Wenn man das tut, sieht man klare Vorteile von Canagliflozin. In aller Kürze: Ein wesentlicher Vorteil ist die Hypoglykämievermeidung. Canagliflozin hat ein intrinsisch niedriges Hypoglykämierisiko und zeigt das auch gegen Glimepirid. Es produziert deutlich weniger Hypoglykämien. Die Vergleichszahlen sind hier 28,7 Prozent versus 2,5 Prozent bzw. 3,5 Prozent. Was besonders bedeutsam ist: Dieser Vorteil ist in der Studie über die gesamte Zeit, über die 104 Wochen, vorhanden und nicht etwa auf die ersten 18 Wochen beschränkt. Wir haben das in un-

serer Stellungnahme ausführlich noch einmal dargelegt. Ebenso ist das Auftreten von Hypoglykämien nicht durch die 2-mg-Titrationsschritte getriggert. Ein klarer Vorteil ist auch die Gewichtsreduktion. Auch da haben wir in der Stellungnahme noch einmal Analysen in Bezug auf den Body-Mass-Index vorgelegt. Diese zeigen nicht zuletzt, dass übergewichtige oder adipös eingestufte Patienten hier besonders profitieren. 60 Prozent dieser Patienten verlieren mindestens eine BMI-Einheit an Gewicht. Besonders deutlich wird der Vorteil, wenn man Patienten mit extremer Adipositas anschaut, also $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$. Von diesen Patienten verlieren 20 Prozent 5 BMI-Einheiten an Gewicht, während sie unter Glimepirid eher zunehmen. Die therapeutische Relevanz dürfte hier unstrittig sein.

Man könnte dem jetzt die erhöhten Raten an Genitalmykosen und Harnwegsinfektionen entgegenhalten. Das sind im Zuge der SGLT2-Inhibitoren keine unbekanntenen Nebenwirkungen. Man muss dazu sagen, der Unterschied in den Harnwegsinfektionen war bei Canagliflozin nicht statistisch signifikant, bei den Genitalmykosen natürlich sehr wohl. Um hier aber vollständige Transparenz zu schaffen, haben wir für beide Typen von Nebenwirkungen in der Stellungnahme noch einmal ausführliche Analysen vorgelegt, auch nach Schweregrad differenziert, ob die Nebenwirkungen rezidivierend sind, usw. Wir kommen zu dem Ergebnis: In den meisten Fällen – ich spreche von > 95 Prozent – sind diese Nebenwirkungen leicht bis moderat. In keinem Fall wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gemessen. Sie sind selten rezidivierend. Es gibt keine erhöhte Rate an Abbrüchen, sie treten vor allem in der ersten Phase der Behandlung auf und sind gut behandelbar. Zudem handelt es sich um Nebenwirkungen, die dem behandelnden Arzt im Bereich Diabetes auch bekannt sind. Aus unserer Sicht ist das also nicht ein den Zusatznutzen einschränkendes Thema.

Fasst man also zusammen, dann sehen wir hier ganz klar: Die positiven Aspekte überwiegen. Die Studie DIA3009 sollte anerkannt werden und sollte in Bezug auf den Zusatznutzen nochmals genau analysiert werden. Wenn man das tut, kommt man aus unserer Sicht zu dem Ergebnis, dass hier ein positiver Zusatznutzen, in unserem Fall in der Höhe „beträchtlich“, vorliegt. Darum bitten wir den G-BA, diese Analyse vorzunehmen. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich auf Ihre Fragen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Fleischmann. – Zunächst ein Kompliment. Es war ja kurz, knapp, präzise zusammengefasst, alles, was an vielleicht kritischen Punkten da war. Ich habe den Eindruck, dass Sie sehr genau eine Anhörung analysiert haben, die vor 14 Tagen hier in diesem Raum gelaufen ist, weil verschiedene Punkte drin waren. Ich war schon auf die eine oder andere Nachfrage präpariert. Die haben Sie jetzt schon mit abgehakt. Schönen Dank jedenfalls.

Bevor ich die Fragerunde eröffne, möchte ich meinen Blick in Richtung AkdÄ richten. Herr Professor Wille, Sie haben sich zur Frage der Belastbarkeit der Studie kritisch geäußert. Meine Bitte wäre, Ihre Sicht kurz darzustellen, damit wir vielleicht einen gewissen Kontrapunkt haben.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir sehen die Studie DIA3009 in vielen Teilen ähnlich wie das IQWiG. Ich glaube, wir können uns auf diese Studie fokussieren, weil das die einzige Studie ist, in der vom Hersteller ein Zusatznutzen in der Kombination mit Metformin beansprucht wird. Vorweg möchte ich sagen, weil das immer wieder ein Thema ist, dass für dieses Mittel wie auch für viele andere der neuen Antidiabetika bisher einfach keine Daten vorgelegt werden, trotz dieses großen Studienprogramms, die darauf ausgelegt sind, den therapeutischen Nutzen im Sinne von Folgekomplikationen, von Diabetes verschiedenster Art nachzuweisen. Es geht „wieder einmal“ um die Reduktion von Hypoglykämien. Auch in dieser Beziehung würden wir das Protokoll der Studie DIA3009 sehr kritisch sehen. Das Ziel beim Einsatz der Sulfonylharnstoffe im Rahmen der Studie war eine Senkung der Nüchternblutzuckerwerte unter 110. In der derzeitigen Versorgungssituation ist, glaube ich, seit 2012 national und international unisono relativ klar, dass eine solche normnahe Blutzuckereinstellung, zumindest wenn man alle Patienten betrachtet, nicht mehr dem derzeitigen Standard entspricht. Sowohl die Nationale Versorgungsleitlinie als auch die europäische und die amerikanische Leitlinie haben sehr viel differenziertere

Ziele, die bei der Blutzuckereinstellung erreicht werden sollen. Sie beziehen sich darauf, was das für Patienten sind, was sie für Begleiterkrankungen haben, ob sie kardiovaskuläre Begleiterkrankungen haben. Nach den Unterlagen, die uns zur Verfügung standen, kann ich bei der Studie DIA3009 nicht nachvollziehen, was das für Patienten waren, welche Begleiterkrankungen sie zum Beispiel hatten. Zum anderen sagen die Leitlinien, dass bei Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden, HbA1c-Zielwerte unter 7 eigentlich gar nicht anzustreben sind, was aber in der Studie DIA3009 gemacht worden ist. Es war zwar nicht das primäre Therapieführungsziel, sondern das war der Nüchternblutzucker. Bei einer ganzen Anzahl von Patienten ist der HbA1c-Wert unter 7 gesenkt worden. Man kann es daran sehen, dass unter Glimepirid häufiger Hypoglykämien aufgetreten sind. Ich nehme jetzt einmal die dokumentierten Daten nach einem Jahr. Unter Glimepirid waren die Hypoglykämien nach einem Jahr bei ungefähr 25 Prozent. Die Zahl der Hypoglykämien, die im ersten Jahr beobachtet worden sind, ist ungefähr dreifach höher als die Zahl der Patienten, die eine Hypoglykämie haben. Das heißt, dass die Patienten, die unter Glimepirid eine Hypoglykämie im ersten Jahr bekommen haben, weiterhin einer Therapie ausgesetzt wurden, und dies trotz vermehrten Auftretens von Hypoglykämien, im Schnitt mindestens drei pro Patient. Es ist darauf nicht reagiert worden. Die Zielwerte für die Blutzuckereinstellung sind nicht angepasst worden. Das sind Dinge, die nicht mit den derzeitigen Leitlinienempfehlungen vereinbar sind.

Die Definition der Hypoglykämien in der Studie DIA3009 war anders und sehr viel liberaler, als es zum Beispiel in den Studien zu Sitagliptin und Saxagliptin der Fall war. Die dort dokumentierten Hypoglykämien sind vom IQWiG bewertet worden. Bei Sitagliptin waren es unter 50 mg/dl. Hier sind solche ausgewertet und bewertet worden, die unter 70 mg/dl waren. Es wird, glaube ich, weitgehend im Konsens so gesehen, dass die Aussagekraft der dokumentierten Hypoglykämien unter 50 mg/dl sehr viel höher ist. Bei den schweren Hypoglykämien ist es bei der Bewertung von Sitagliptin so gewesen, dass das Kriterium für schwere Hypoglykämien Fremdhilfe war, wo ein medizinischer Einsatz zum Beispiel mit i. v. Glukose, zumindest ein medizinischer Kontakt aufgetreten sein musste, es sei denn bei Schlaganfällen oder Krampfanfällen. Bei der Studie DIA3009 ist eine andere Definition der schweren Hypoglykämien verwendet worden, die sehr viel liberaler war. Auch bei den dokumentierten Hypoglykämien war die Definition sehr viel liberaler als in den Sitagliptin-Studien. – So viel erst einmal dazu.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Wille. – Herr Professor Gallwitz hatte sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich würde gern direkt zu Herrn Wille Stellung nehmen und würde seinen Kommentar in Beziehung zum historischen Kontext setzen, was die Definition der Hypoglykämie und des HbA1c-Ziels angeht. Hierzu muss man wissen, dass die amerikanische und die europäische Diabetesgesellschaft ihre Leitlinien 2012 geändert haben, auf die Sie sich beziehen. Die Studie DIA3009 ist eben schon früher angelegt gewesen. Daher hat man eine gewisse Diskrepanz in der Definition der Hypoglykämie und der HbA1c-Zielwerte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Für das Protokoll: Herr Professor Wille hat zustimmend genickt.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wenn ich einen Kommentar abgeben darf. Ich sehe das ein. Ich halte es für ein Problem und finde es ärgerlich, weil man diese Studien in der heutigen Versorgungssituation dann tatsächlich nicht verwerten kann. Die Zeit geht halt voran. Die Erkenntnis ist – da stimmen Sie im Wesentlichen zu –, das hat sich geändert. Wir haben aber jetzt die Daten aus einer Studie, die sicherlich noch vor dieser Zeit konzipiert worden ist, ich nehme an, 2007, 2008. Das ist ein bisschen Schicksal. Aber wir können sie trotzdem nicht verwerten. Das ist die Position der AkdÄ.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, das lasse ich jetzt einmal so stehen. Die endgültige Beschlussfassung obliegt diesem Unterausschuss nicht in der heutigen Sitzung, sondern in einer späteren Sitzung. – Herr Fleischmann, wollen Sie ergänzen oder erwidern?

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Vielleicht zu ein paar Punkten. Zum einen: Folgekomplikationen nicht nachgewiesen. Das stimmt natürlich. Es sind jetzt eher die „Kurzzeitstudien“, 104 Wochen. Ich hatte aber darauf verwiesen, dass drei große Langzeit-Outcome-Studien laufen und bereits 2017, also in einem überschaubaren Zeithorizont, dann auch Ergebnisse liefern. Das muss man hier immer mit bedenken.

Zu dem Zielwert 110. Wir haben in der Stellungnahme Analysen nachgelegt, bei denen wir geschaut haben, insbesondere im Glimepiridarm, wie der Wert war, bevor die Patienten titriert wurden. Da sieht man, dass der am Anfang zwischen 160 und 170 lag. Ich beziehe mich jetzt auf die Abschnitte 2 und 3 in unserer Stellungnahme, wo das ausführlich dargelegt ist. Auch über die Zeit lagen sie eher zwischen 130 und 140. Man kann nicht sagen, dass die Patienten eng bei 110 gehalten worden sind, sondern man sieht sehr schön im Verlauf und parallel in allen drei Armen, dass man in dem Bereich 130/140 gelegen hat, also nicht bei dem Zielwert 110.

Vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien: Das ist natürlich richtig. Auch da hatten wir die Analyse in die Stellungnahme aufgenommen, dass ein vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien und ein mehrfaches Auftreten bei Patienten, die schon einmal eine Hypoglykämie hatten, unter Glimepirid festzustellen ist. Das heißt, man kann fast sagen, ein hohes Hypoglykämierisiko besteht bei Glimepirid darin, dass man schon einmal eine Hypoglykämie hatte. Aus unserer Sicht ist dies aber auch ein Punkt, der gegen das Glimepirid spricht und ein klarer Vorteil von Canagliflozin ist, denn diesen Effekt sieht man unter Canagliflozin nicht.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Eine Anmerkung zum Auftreten von Hypoglykämien unter jeglicher Medikation. Gemäß Studienprotokoll war es durchaus möglich, während der gesamten Zeit von 104 Wochen mit der Dosierung herunterzugehen, wenn beispielsweise Hypoglykämien aufgetreten sind und der Prüfarzt anhand der Patientensituation festgestellt hat, dass ein Heruntergehen der Studienmedikation sinnvoll ist; auch ein abrupter Stopp war durchaus möglich. Es ist also nicht so, dass, wenn Hypoglykämien unter Glimepirid aufgetreten sind, der Patient damit leben musste, sondern es war durchaus möglich, therapeutisch darauf zu reagieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Böhme. – Jetzt hat sich noch einmal Herr Professor Wille gemeldet.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Noch zwei Bemerkungen. Zum einen zu den Hypoglykämien. Ich frage mich, warum Patienten, die eine Hypoglykämie unter Glimepirid hatten, dann trotzdem im Mittel noch zwei weitere erleiden mussten und warum man nicht das Therapieziel entsprechend angeglichen hat. Sie sagen, das wäre möglich gewesen. Aber offenbar war es so, dass es nicht in dem Sinne ausreichend möglich war, dass die Patienten nicht mehr Gefahr gelaufen sind, unter Glimepirid eine Hypoglykämie zu erleiden. Wir wissen mittlerweile, dass für einen Großteil der Patienten die normnahe Blutzuckereinstellung nicht von Langzeitvorteil ist. Insofern würde ich das sehr kritisch sehen.

Zu einem anderen Punkt. Die CANVAS-Studie ist angesprochen worden, eine große Langzeitstudie, die einen Nutzen bezüglich der makrovaskulären und mikrovaskulären Folgekomplikationen zeigen soll. Man muss einfach sagen, das sind Studien, die placebokontrolliert sind, die weitgehend keine Aussagen für eine vergleichende Nutzenbewertung machen können. Auch sind es Studien, die als Auflage der FDA durchgeführt werden, um auszuschließen, dass die neuen oralen Antidiabetika und in diesem Fall Canagliflozin ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen beinhalten. Dabei wird ein erhöhtes Risiko bis zu einer relativen 30-

prozentigen Zunahme von vaskulären Komplikationen toleriert. Vor diesem Hintergrund muss man die CANVAS-Studie und die CANVAS-R-Studie betrachten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Wille. – Ich würde die Bemerkungen und Fragen jetzt gerne beantworten lassen. Zunächst Herr Dr. Böhme.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Eine Anmerkung noch zum Thema Langzeitstudienprogramm, das Herr Professor Wille angesprochen hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielleicht können Sie auch die ersten Fragen von Herrn Professor Wille, zur CANVAS-Studie und die vorhergehende Frage, mit beantworten.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Stichwort CANVAS. Wir haben mit der CANVAS-Studie, die hier zitiert wurde, nicht nur eine kardiovaskuläre Outcome-Studie, sondern das Studienprogramm umfasst mittlerweile drei Outcome-Studien, in denen nicht nur auf das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil von Canagliflozin geschaut wird, sondern insbesondere, was Herr Dr. Fleischmann eben schon erwähnt hat, auf die mikrovaskulären renalen Outcome-Werte in dem Sinne geschaut wird: Gibt es nicht nur ein Sicherheitsthema, sondern gibt es vielleicht auch ein Überlegenheitsthema, wenn es zum Beispiel um die Progression der Albuminurie als typisches Merkmal für eine fortschreitende diabetische Nephropathie geht, gibt es Hinweise oder gibt es sogar einen Beleg dafür, dass Canagliflozin die Progression gegenüber Placebo aufhält? Es ist richtig, es ist keine aktiv kontrollierte Studie. Trotzdem wären das wichtige Daten, die natürlich auch in Richtung harter Endpunkte Belege bringen könnten. Insgesamt haben wir zwei regionale Outcome-Studien. Das ist die CANVAS-R, und das ist die CREDENCE-Studie, die in Richtung Outcome-Verbesserung 2017 bis 2019 Daten bringen werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Böhme, schönen Dank. – Die erste Frage von Ihnen, Herr Professor Wille, war, wenn ein, zwei, drei Vorfälle da waren, weshalb man nicht eingegriffen hat. Wer beantwortet das? – Herr Professor Gallwitz, können Sie das beantworten?

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Das wäre mein Kommentar gewesen. Wir wissen aus zwei anderen Studien, dass die Inzidenz von Hypoglykämien nicht unbedingt von der Glimepiriddosis abhängt, und haben das selber in einer Studie, in der wir Linagliptin als DPP-4-Inhibitor mit Glimepirid verglichen haben, gesehen, dass die Hypoglykämieinzidenz bei den Dosen 1 mg, 2 mg und 4 mg Glimepirid total identisch war, auch unabhängig vom HbA1c-Ausgangswert. Es ist in der klinischen Praxis sehr schwierig, weitere Hypoglykämien zu verhindern.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wieder für das Protokoll: Ich habe gesehen, Herr Professor Wille hat den Kopf geschüttelt. Ich lasse es erst einmal so stehen. – Ich würde gerne die Fragenrunde eröffnen. Ich fange mit Herrn Mayer an.

Herr Dr. Mayer: Ich habe zwei Fragen. Meine erste Frage zielt auf Glimepirid, auf Titration. Sie haben gesagt, dass Sie das als fachinfokonform sehen. Es wäre meine Frage: Wo lesen Sie das in der Fachinformation, einerseits bezüglich der 1-mg-Schritte? Da sehe ich eigentlich relativ klar, dass die 2 mg, 3 mg und 4 mg als Empfehlung gegeben werden. Zudem lese ich in der Fachinformation, dass eigentlich nur „in Ausnahmefällen“ eine höhere Glimepiriddosierung als 4 mg eine bessere Wirkung erwarten lässt. Sie haben in der Studie 75 Prozent der Patienten mit 6 mg oder 8 mg behandelt. Wie kamen Sie darauf, diese hohen Dosierungen einzusetzen oder die Dosisschritte so zu planen, wo doch die Fachinformation 6 mg und 8 mg nennt und auch die 1-mg-Titrationsschritte eher als Ausnahmefall sieht? Dies wäre meine erste Frage. Wenn wir die zuerst beantworten könnten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, machen wir es Frage für Frage. Herr Dr. Böhme, Sie wollen antworten?

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Genau. „Fachinformationskonform“ definieren wir so, dass wir mit einer Startdosis 1 mg gemäß Fachinformation gestartet sind, dass wir Abstände zwischen den Titrationsschritten von zwei Wochen bzw., wenn sinnvoll, auch schneller zugelassen haben und als Maximaldosis inklusive der Zensurierung von 8 mg eben die 6 mg genommen haben, die in der Fachinformation, auch wenn sie nicht wesentlich mehr Benefit erwarten lässt, möglich war und als Maximaldosis angegeben ist. Die haben wir dementsprechend in der Studie DIA3009 als Maximaldosis zugelassen.

Des Weiteren muss man zur Glimpiriddosierung auch sagen, dass wir natürlich geschaut haben: Gibt es irgendwo ein erhöhtes Hypoglykämierisiko durch die unterschiedlichen Glimpiriddosisschritte? Wir haben im Dossier bzw. in der Stellungnahme gezeigt, dass bei der Zeit bis zum Auftreten der ersten Hypoglykämie abhängig vom Dosislevel von Glimpiridpatienten in den ersten Wochen kein Unterschied zu sehen ist. Wenn man die ersten 28 Tage betrachtet, so sind die Titrationsschritte mit 4 mg und 6 mg sogar unterhalb der ersten beiden Level. Es gibt auf jeden Fall keinen Hinweis, dass die Dosislevel 4 mg und 6 mg erhöhtes Hypoglykämierisiko generieren. Wir haben auch geschaut: Gibt es 14 Tage nach der Titration ein erhöhtes Hypoglykämierisiko? Da muss man ganz klar sagen, auch nach 14 Tagen gibt es beim Auftreten von Hypoglykämie im Verhältnis zum Gesamtbild Hypoglykämie kein Unterschied. Summa summarum kann man sagen, dass die Glimpiriddosierung aus unserer Sicht der Fachinformation entspricht bzw., so wie wir es angewendet haben, kein erhöhtes Hypoglykämierisiko in den jeweiligen Titrationsschritten festzustellen war.

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

Herr Dr. Mayer: Sie haben jetzt zwar erklärt, wie Sie die Sicherheit sehen oder retrospektiv rechtfertigen. Mich würde aber interessieren: Wie haben Sie das prospektiv planen wollen? Die Fachinformation sagt ja, in Abständen von ein bis zwei Wochen auf 2 mg, 3 mg, 4 mg erhöhen. Das heißt, einen Abstand von ein bis zwei Wochen für den nächsten Dosischritt und dann eben um je 1 mg. Sie haben das in beiden Schritten deutlich verändert. Auch bei den seltenen Fällen, wo es über 4 mg noch Sinn macht, haben Sie es in der Masse eigentlich anders gemacht. Mich würde interessieren: mit welcher Rationale? Was war Ihr Hintergrund, das so zu machen?

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Die Rationale war: Die DIA3009 war primär eine Nichtunterlegenheitsprüfung, bezogen auf den HbA1c, von Canagliflozin gegenüber Glimpirid. Wir wussten schon zum Beispiel aus Phase II, dass insbesondere die 300-mg-Dosierung eine sehr potente Substanz ist, auch wenn es um die HbA1c-Kontrolle geht. Der primäre Endpunkt war auf HbA1c-Kontrolle ausgerichtet. Dementsprechend musste man in allen Therapiearmen sicherstellen, dass – ich nenne es einmal so – genügend Substanz auf die Straße kommt, eine adäquate HbA1c-Kontrolle da ist. Dementsprechend hat man die 2-mg-Schritte nach oben gewählt, um eine adäquate HbA1c-Kontrolle unter allen drei Armen zu gewährleisten.

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

Herr Dr. Mayer: Wenn ich es subsumieren darf: Auf Kosten der potentiellen Sicherheit, die retrospektiv Ihrer Meinung nach nicht gefährdet war, haben Sie die Wirksamkeit als Achse in der Studie bevorzugt. Sie haben die Sicherheitsaspekte, die deswegen in der Fachinformation stehen, zugunsten der womöglich bessere Wirksamkeit verändert. Aber das müssen Sie nicht kommentieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das war jetzt das Fazit von Herrn Mayer. – Herr Fleischmann, Sie können darauf erwidern.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Das würde ich nicht so sehen. Wie Herr Böhme gerade geschildert hat, gab es eine klare Rationale dafür. Man wollte einfach die Vergleichbarkeit herstellen. Ansonsten wäre es ein unfairer Vergleich gewesen. Wir haben das in einigen anderen Diabetesverfahren gesehen. Die HbA1c-Kurven liegen sehr nahe beieinander. Es ist durchaus ein fairer Vergleich geliefert worden.

Zum Thema Fachinformationskonformität möchte ich darauf verweisen, dass der G-BA in einem anderen Verfahren auch schon einmal festgestellt hat, dass die 2-mg-Schritte durchaus fachinformationskonform sind. Insofern gehen wir auch in diesem Fall davon aus, dass 2-mg-Schritte fachinformationskonform sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das kann man so stehen lassen, oder? Eine zweite Frage.

Herr Dr. Mayer: Das kann man so stehen lassen. – Meine zweite Frage ist eher medizinisch. Die AkdÄ hat es gesagt, und es steht, glaube ich, auch im EPAR, dass man ein erhöhtes Schlaganfallrisiko beobachtet hat. Steht das, wie man vermuten kann, generell mit dem doch erhöhten Volämierisiko im Zusammenhang? Denn das könnte meines Erachtens vom Wirkmechanismus her das Hauptproblem sein. Haben Sie Daten zu erhöhtem Auftreten von Niereninsuffizienz? Gerade ältere Patienten, älter als 65 Jahre, haben multiple Vorerkrankungen. Für die ist eine Hypovolämie im Einzelfall deletär. Natürlich ist der Apoplex die Endstrecke, aber auch was die Niereninsuffizienzrate betrifft, ist es prognostisch sehr determinierend, wenn die Hypovolämie haben, zumal sie im Alter wenig trinken.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Dr. Böhme.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Stichwort Schlaganfälle unter Canagliflozin. Das ist für uns ein sehr wichtiges Thema. Gut, dass Sie das ansprechen. Grundsätzlich – das hat die EMA auch bestätigt – gibt es Stand heute kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko inklusive Schlaganfälle unter Canagliflozin. Es ist aber auch richtig, dass in den jeweils durchgeführten Interimanalysen der kardiovaskulären Daten aus Phase III ein bis dato erhöhter Hazard Ratio für Schlaganfälle da ist. Hintergrund: Canagliflozin ist seit Anfang 2013 auf dem Markt. Zur Einreichung bei der FDA musste man auch eine kardiovaskuläre Interimanalyse bringen, wo man einen Hazard Ratio für nichttödliche Schlaganfälle von 1,47 festgestellt hat. Das hat dann dazu geführt, dass der EMA zur aktuellen Zulassung in Europa eine weitere Analyse nachgereicht wurde, in der sich ein Hazard Ratio, der niedriger war, von 1,29 ergeben hat. Nichtsdestotrotz ist es so, dass der weiterhin erhöht ist; das ist vollkommen richtig. Wir haben natürlich geschaut: Gibt es irgendwelche Signale aus den Daten? Gibt es bezüglich der TIAs, der transitorischen ischämischen Attacken, als einer Vorform des Schlaganfalls schon eine Dysbalance? Nein, gibt es nicht. Wir haben bei unerwünschten Ereignissen in Richtung thromboembolische Ereignisse geschaut. Auch da gibt es kein Ungleichgewicht. Die zweite EMA-Analyse habe ich erwähnt, die zumindest in die positive Richtung geht. Aus Phase I und II gibt es keinen Hinweis auf eine prothrombotische Diathese, also irgendwelche Gerinnungsproblematiken, Thrombozytendysfunktion etc. Der Volumenverlust, den Sie genannt haben, wäre natürlich eine denkbare Rationale. Deswegen haben wir auch darauf geschaut. Man sieht, dass der Kurvenverlauf der Schlaganfälle aus dieser Interimanalyse erst ab Woche 18 entsteht. Wir wissen, dass der Volumenverlust innerhalb der ersten zwölf Wochen auftritt. Es gibt bei den Schlaganfällen auch kein Ungleichgewicht zwischen dem Hazard Ratio zwischen 100 mg oder 300 mg Canagliflozin. Wir wussten, dass der Volumenverlust primär ein Thema für die 300 mg war. Von daher gibt es Stand heute keinen wirklichen Beleg, woher die Dysbalance kommt. Insgesamt hat die EMA klar gesagt, es gibt kein kardiovaskuläres Risiko Stand heute. Aber wir haben mittlerweile drei Outcome-Studien am Laufen, um dieses Thema adäquat zu adressieren.

Stichwort renale Safety – so nenne ich das jetzt einmal. Wir hatten im Dossier akutes Nierenversagen als mikrovaskulären Endpunkt dargestellt, mit allen Caveats, die damit natürlich verbunden sind, aus der DIA3009. Da – das haben Sie vielleicht gesehen – gibt es keinen Unterschied. Grundsätzlich ist zur Nierenverträglichkeit zu sagen, dass es richtig ist, dass es zu Abfällen des EGFR unter Canagliflozin kommen kann. Die sind aber direkt

zu Beginn. Wir können schon nach sechs Wochen einen leichten Abfall sehen, der nach Absetzen der Medikation wieder Richtung Baseline tendiert. Wir haben aus den Daten, vor allem der CANVAS-Studie, gesehen, dass bei einem gewissen Risikomarker, der urinären Albumin/Kreatinin-Ratio, unter Canagliflozin eher ein Abfall ist, was ein positives Signal ist, versus Placebo ein leichter Anstieg. Summa summarum ist – in Absprache mit der EMA – der EGFR-Abfall eher auf die Häm-Konzentration, also auf dem Volumenfluss, der am Anfang entsteht, zurückzuführen und auf keine nachhaltige Schädigung der Niere. Schlussendlich – Stichwort Langzeitdaten – werden diese natürlich mehr Daten zur Nierenverträglichkeit bringen. Wir sind sogar davon überzeugt, was ich eben schon erwähnt habe, dass wir mit den beiden renalen Outcome-Studien einen Vorteil zeigen könnten. Von daher müssen wir jetzt abwarten, was am Schluss in diesen drei Outcome-Studien herauskommt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Böhme. – Eine kurze Nachfrage, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Eine kurze Nachfrage zur Altersgruppe. Gerade bei den älteren Patienten ist, glaube ich, dass Hypovolämieproblem und die Nierentoxizität von jedem Hypovolämie verursachenden Arzneimittel besonders groß. Haben Sie da Daten stratifiziert, die eher die älteren Patienten, die über 65 Jahre alt sind, beleuchten?

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

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Wir haben natürlich auch Daten. Wir haben eine Extrastudie, die DIA3010, die bei älteren Patienten durchgeführt wurde. Wir haben da eine etwas geringere Wirksamkeit gesehen, die wahrscheinlich auf eine schlechtere Nierenfunktion zurückzuführen ist. Von der Verträglichkeitsseite waren zwar auch mehr Volumenverluste festzustellen, vor allem unter der 300-mg-Dosierung; da liegen Sie völlig richtig. Schlussendlich gibt es – das sagt auch die Fachinformation – keine Einschränkung der Anwendung bei älteren Patienten, wie es bei anderen Substanzen dieser Stoffklasse stattfindet. Von daher ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis da positiv.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Herr Professor Wille, wie sehen Sie das Risiko oder Schadenspotenzial?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich hätte da gleichzeitig eine Nachfrage. Sie sagten, dass dieses Risiko oder Hazard Ratio für Schlaganfälle jetzt bei 1,29 liegt. Ist das denn signifikant? Zum anderen: Was ist das für eine Datenbasis? Welche Beobachtungszeit liegt dem zugrunde? – Das wäre der eine Komplex.

Der zweite Komplex. Von der FDA ist auch erwähnt worden, dass in der CANVAS-Studie, in der Interimanalyse, nach 30 Tagen zumindest ein Signal für vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse erscheint. Das ist nicht signifikant. Mich würde interessieren, ob es dazu weitere Daten zum Beispiel aus weiteren Interimanalysen der CANVAS-Studie gibt. Es war so, dass nach 30 Tagen immerhin sechs bzw. sieben kardiovaskuläre Ereignisse unter den Canagliflozin-Dosierungen und nur eins unter Glimperid zu verzeichnen war. Gibt es zu diesen beiden Punkten weitere Daten, also einmal der Signifikanz beim Schlaganfall und weitere Daten zu kardiovaskulären Ereignissen in CANVAS?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es ist nicht ganz üblich, dass sich die Sachverständigen untereinander Fragen stellen. Herr Wille hätte es natürlich auch in eine Aussage kleiden können, dann wäre es zu einer Nachfrage meinerseits gekommen. Ich würde freundlicherweise darum bitten, dass Sie die Frage beantworten. – Herr Dr. Böhme.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Stichwort: Schlaganfälle, war nicht signifikant. Stichwort MACE, die Feststellung einer Dysbalance in den ersten 30 Tagen, die auch in der FDA diskutiert wurde. Kurz die Fakten dazu. Die Dysbalance bezog sich auf 15 Fälle unter Canagliflozin und 5 Fälle in der Kontrollgruppe. Diese Dysbalance kam

primär aus der CANVAS-Studie zustande, wo man ein Verhältnis von 13 zu 1 in den ersten 30 Tagen hatte. Wichtig zu erwähnen ist, diese Dysbalance in den ersten 30 Tagen ist da gewesen. In den Tagen 30 bis 60 drehte sich die Dysbalance quasi herum. In der CANVAS-Studie waren 5 Patienten unter Canagliflozin, 8 unter der Kontrollgruppe. In den Tagen 60 bis 90 gab es keinen Unterschied mehr. Der Hazard Ratio in den jeweiligen Intervallen verhielt sich ganz ähnlich, sehr schwankend. Es war ein wichtiger Punkt in den Gesprächen von unserer Seite mit den Behörden FDA und EMA. Was ich am Anfang schon erwähnt habe: Schlussendlich hat man es zusammengefasst. Es gibt keine Erklärung, keinen Hinweis für ein kardiovaskuläres Risiko. Wahrscheinlich ist es in den ersten 30 Tagen auf einen Zufallsbefund aufgrund der sehr niedrigen Rate bei Placebo zurückzuführen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gern auf das Titrationsschema zurückkommen. In verschiedenen Stellungnahmen wird beschrieben, wir hätten die Titration an sich kritisiert und würden damit eine nicht fachinformationskonforme Anwendung von Glimperid fordern. Das ist nicht der Fall. Wir kritisieren hier nicht, dass titriert wurde, sondern wir kritisieren, wie titriert wurde. Das ist in den Diskussionen schon angeklungen. Es geht bei dem kritischen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie primär darum, dass in der Glimperidgruppe auf einen Zielwert hin behandelt wird, während es in den Canagliflozingruppen nicht der Fall ist. Diese Behandlung auf den Zielwert hat eine, ich sage einmal, algorithmische Form. Es wird die Entscheidung immer wieder auf diesem Zielwert getriggert, ohne – darauf hat Herr Wille schon hingewiesen – Patientencharakteristika in diese Entscheidung einzubeziehen. Auch wir haben in den detaillierten Studienunterlagen keine Hinweise darauf gefunden, dass die Entscheidung für die Titration in irgendeiner Art und Weise den aktuellen Leitlinien entsprechende Berücksichtigung von Patientencharakteristika Rechnung trägt.

Was das bedeutet, ist kurz schon angesprochen worden. Wir sehen es auch in den Dosislevel, die in der Studie erreicht worden. Sie haben in Ihrer Studie bei 55 Prozent der Patienten 6 mg pro Tag angewendet und bei 70 Prozent der Patienten 4 mg oder mehr. Das ist eine ganz andere Dosisaufteilung, als wir es zum Beispiel in der Sitagliptin-Studie sehen, die Sie in Ihrem Dossier auch zitieren und wo auch eine Glimperidtitrierung vorgesehen ist, aber eben mit einem anderen Entscheidungsalgorithmus, also einem Entscheidungsalgorithmus, der die Patientencharakteristika in anderer Art und Weise berücksichtigt. Dort haben wir zum Beispiel eine mediane Dosierung von Glimperid von 2 mg, während in Ihrer Studie eine mediane Dosierung von 6 mg erreicht wird. Das ist sicherlich eine sehr hohe Dosierung.

Ich möchte auf einen anderen Punkt zurückkommen. Sie haben eben auf eine Neuauswertung in Ihrer Stellungnahme hingewiesen. Das ist die Tabelle 3 auf Seite 58, wo Sie noch einmal untersucht haben, welchen Blutzuckerwert die Patienten eigentlich haben, bevor sie in die Titration gehen. Sie haben da beschrieben, dass die Werte vor der Titration zwischen etwa 140 mg/dl und 170 mg/dl lagen, und leiten daraus die Notwendigkeit der Therapieeskalation in der Glimperidgruppe ab. Wenn das so ist, also bei diesen Blutzuckerwerten eine Therapieeskalation durch eine Auftitrierung unabhängig von anderen Patientencharakteristika notwendig ist, warum ist das dann nicht in den Canagliflozingruppen für die Patienten notwendig? In den Canagliflozingruppen haben Sie absolut vergleichbare Blutzuckerwerte, und Sie nehmen dort keine Therapieeskalation vor, sei es, dass Sie die 100 mg auf 300 mg erhöhen – das ist laut Fachinformation der empfohlene Weg, wenn eine andere Blutzuckerkontrolle erreicht werden soll –, oder sei es, dass Sie in der 300-mg-Gruppe eine Exitstrategie wählen. Also warum verlangen Sie für die Patienten in der Glimperidgruppe eine Therapieeskalation bei identischen Blutzuckerwerten, in den Canagliflozingruppen nicht?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Klare Frage. Wer antwortet? – Herr Fleischmann.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Vielleicht zum ersten Teil der Anmerkungen einen Kommentar. Sie erwähnen den Vergleich mit Sitagliptin, den wir auch gebracht haben. Ich denke aber auch, man muss auf die Saxagliptin/Glipizid-Studie schauen, wo ähnlich vorgegangen wurde. Ich hatte es im Eingangsstatement gesagt. Das ist am Ende der Vergleich, auf den es hier ankommt, denn da hat der G-BA in einer sehr ähnlichen Situation das Entscheidungskriterium festgelegt, wann solche Studien vergleichbar sind und wann nicht. Die Ähnlichkeit zur Saxagliptin/Glipizid-Studie spricht dafür, dass wir hier vergleichbar sind.

Sie sprachen die mediane Dosierung von 6 mg an. In der primären Analyse hatten wir eine mittlere Dosierung von 3,9 mg an Glimepirid.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Kurze Erwähnung noch einmal, warum Canagliflozin in der Studie nicht titriert wurde. Das ist relativ einfach. Die Studie wurde 2009 begonnen. Die Firma Janssen-Cilag hat zu diesem Zeitpunkt die Studie so aufgelegt, wie die jeweilige Substanz in den Markt eingeführt werden soll. Eingeführtes bzw. vorhandenes Glimepirid muss gemäß Fachinformation logischerweise titriert werden. Canagliflozin war als Fixdosis in dem Sinne geplant, dass die Patienten nach Markteinführung entweder 100 mg oder 300 mg wählen können. Dementsprechend ist die Studie wie das gesamte Phase-III-Programm ausgelegt, sprich, Patienten, die 100 mg bekommen haben, sollten 100 mg weiter bekommen, und vice versa.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Wieseler, einen Kommentar, eine Nachfrage?

Frau Dr. Wieseler: Eine Nachfrage dazu. Das war nicht primär meine Frage, sondern die Frage war: Wenn Sie eine Eskalationsnotwendigkeit im Glimepiridarm sehen und diese bei identischen Blutzuckerwerten im Canagliflozinarm vorenthalten, dann stimmt es irgendwo nicht. Entweder ist es dann im Glimepiridarm nicht notwendig, oder Sie haben eine Studie, bei der Sie bei Canagliflozin die Patienten untertherapiert haben, eines von beiden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet?

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Man muss es noch einmal so sehen, wie es gerade Herr Dr. Böhme geschildert hat. Das Ganze ging darum, den Vergleich der beiden Substanzen herzustellen. Wir hatten sozusagen eine Scheintitration vorgesehen, um die Vergleichbarkeit herzustellen. Herr Dr. Böhme hat es vorhin schon gesagt, es bestand immer die Exitoption, das heißt, die Patienten konnten unter diesen Bedingungen weiterlaufen. Die Abbildung, die Sie genannt haben, zeigt eigentlich, dass die Patienten unter beiden Armen relativ gleich lagen, was die Nüchternblutzuckerwerte angeht. Das eine sind die Werte, bevor sie titriert worden sind. Die Abbildung 8 in der Stellungnahme zum Beispiel zeigt die Werte im Zeitverlauf. Da zeigt sich, dass die einzelnen Arme relativ gleich abgebildet sind und sehr ähnliche Werte im Blutzuckerlauf aufweisen. Das spricht aus unserer Sicht dafür, dass durchaus mit gleichen Strategien gearbeitet wurde, denn sonst hätte man – das hat man in anderen Dossiers gesehen, insbesondere beim Beispiel Sitagliptin – einen deutlich auseinandergehenden Verlauf dieser Kurven gesehen. Das hätte sonst nicht sein können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es bleibt jetzt ein Rätsel. Mir würde es ein gewisses Rätsel bleiben.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte es vielleicht einfach so im Raum stehen lassen. Für mich ist das eine ungeklärte Frage.

Wenn ich darf, würde ich eine zweite Anmerkung machen. Wir haben eben über das Hypoglykämierisiko unter den verschiedenen Glimepiriddosierungen gesprochen. Ich komme da auf eine Abbildung in Ihrer Stellungnahme zurück, Abbildung 15 auf Seite 106, wo Sie die mittlere Zahl der Hypoglykämien unter den verschiedenen Dosierungen zeigen und wo man ganz eindeutig sieht, dass unter der höchsten Dosierung die Zahl der Hypoglykämien relevant höher ist als unter den niedrigen Dosierungen. Deshalb kann ich Ihre Aussage nicht

nachvollziehen, dass das Hypoglykämierisiko unabhängig von der Dosis ist. Wir sehen hier im Grunde genommen, dass die Zahlen der Hypoglykämien in den Gruppen mit hoher Dosierung erhöht ist, dass die Titrierung in die hohe Dosierung, die Sie am Anfang der Studie vornehmen, das Hypoglykämierisiko über die gesamte Studie erhöht. Das entnehme ich Ihren Daten. Ich weiß nicht, ob Sie die anders interpretieren.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Die Aussage, es gibt kein unterschiedliches Risiko zum Auftreten von Hypoglykämien je nach Titrationslevel von Glimepirid, bezog sich auf die Abbildung „Zeit bis zum Auftreten der ersten Hypoglykämie“. Sie erwähnten die Abbildung 15. Die Interpretation der Abbildung 15 aus unserer Sicht ist, dass unabhängig von der Titration von Glimepirid – wie das IQWiG festgestellt hat, im Schnitt 19,4 Wochen bis zum Zeitpunkt der höchsten Glimepiridstufe – und auch im Langzeitverlauf, also jenseits der Titration von Glimepirid, ein deutlich höheres Hypoglykämierisiko unter Glimepirid da ist, auch unter den niedrigen Dosierungen, also Level 1 und 2, aber eben auch – da ist sie auch erwähnt – im Level 4 kontinuierlich im gesamten Verlauf, vor allem auch im hinteren Bereich der Studie, ein Risiko da ist. Das spricht aus unserer Sicht eher dafür, dass die Substanz, das Wirkprinzip der Sulfonylharnstoffe, grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien darstellt und nicht mit der Titration assoziiert ist, die, wie gesagt, in den ersten Wochen stattgefunden hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Böhme. – Kann so stehen bleiben, oder wollen Sie es noch einmal kommentieren?

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht nur ganz kurz. Das sind neue Auswertungen tatsächlich zum Verlauf der Hypoglykämien, die im Dossier noch nicht vorlagen. Aus meiner Sicht sehen wir hier, dass die hohe Dosierung des Glimepirid mit hohen Hypoglykämieereigniszahlen verbunden ist. Wenn wir grundsätzlich darüber diskutieren, ob die hohe Dosierung von Glimepirid notwendig ist, ist das natürlich etwas, was für unsere Diskussion sehr wichtig ist. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich lasse die Frage der Bewertung einmal im Raum stehen. Das entscheiden wir in einer nachfolgenden Sitzung, wenn es um die Bewertung geht. – Auf der Agenda habe ich jetzt Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte eigentlich zurückziehen, weil es zwischenzeitlich von Dr. Wille und Professor Gallwitz schon adressiert bzw. beantwortet wurde. Jetzt hat sich aber im Laufe der Diskussion doch eine Nachfrage ergeben. Bei den Hypoglykämien, die in den Studien auftraten, wurde von Ihrer Seite so argumentiert, dass es für den Prüfarzt die Möglichkeit gab, die Dosis entsprechend herabzusetzen oder ganz abzubrechen. Trotz alledem sind wohl mehrfach Hypoglykämien aufgetreten. Auf der anderen Seite haben Sie argumentiert, dass das Hypoglykämierisiko unter den Sulfonylharnstoffen nicht wirklich dosisabhängig wäre. Es wurde unterschiedlich interpretiert. Ich verstehe jetzt nicht, warum Sie eine Strategie in der Studie geplant haben, um das Hypoglykämierisiko – was nicht funktioniert hat – im Endeffekt vertretbar zu halten, die nach Ihrer Interpretation eigentlich nicht funktionieren kann. Wenn Sie dazu vielleicht etwas sagen. Wenn die Dosis keinen Unterschied macht, dann kann es auch keine erfolgreiche Strategie sein, die Dosis zu vermindern.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Dr. Böhme.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Grundsätzlich ist es so, dass das Dosierungsschema nicht nur von dem Nüchternplasmaglukoselevel abhängt, sondern ein Ermessen des Arztes bei jedem Schritt möglich war, die Titration in beide Richtungen zu verändern. Grundsätzlich war das Ermessen da und die individuelle Einstellung des Patienten möglich. Von daher war aus unserer Sicht das Dosierungsschema in der Studie DIA3009 so, um auch rezidivierende Hypoglykämien adäquat therapeutisch abzufangen, zu jeglichem Zeitpunkt der Studie, nicht nur zu Beginn, sondern auch im Langzeitverlauf.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, nehmen Sie es so hin? Einen Kommentar?

Frau Dr. Chr. Müller: Es hat für mich die Frage jetzt nicht beantwortet. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe es so verstanden, dass man eine Regel hatte und dann individuell angepasst wurde. – Wollen Sie es noch einmal erläutern, Herr Dr. Böhme, damit es klar wird?

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Keinen weiteren Kommentar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Könnten Sie noch einmal erläutern, wie die Hypoglykämien symptomatisch bei Ihnen im Dossier definiert sind? Sind das jetzt die relevant < 50 mg/dl oder 54 mg/dl oder 70 mg/dl?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Wilbertz.

Frau Wilbertz (Janssen-Cilag): Zu der Frage nach den Operationalisierungen. Wir haben im Dossier verschiedene Operationalisierungen für die Hypoglykämien verwendet, je nachdem, um welche Ausprägung oder welchen konkreten Endpunkt es sich hier handelt. Wir haben alle Hypoglykämien dargestellt, die schweren Hypoglykämien, die symptomatischen Hypoglykämien als auch symptomatische und dokumentierte Hypoglykämien. Ich verstehe Ihre Frage jetzt mit Bezug auf die symptomatischen und dokumentierten Hypoglykämien. Da verweise ich jetzt auf die Operationalisierung in unserem Dossier, die ich hier noch einmal darstellen möchte. Dort war definiert: hypoglykämische Ereignisse basierend auf der Frage im CRF: „War die Hypoglykämie symptomatisch?“, bei denen ein gemessener Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl dokumentiert wurde. Das ist also die Kombination aus der Frage nach Symptomen als auch einem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl.

Wenn Sie mir noch einen Kommentar zur Definition der schweren Hypoglykämien erlauben. Ich bin vorhin leider nicht dazu gekommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Wilbertz, ich habe Sie auf der Agenda. Ich möchte zunächst Frau Bickel fragen, ob die Frage ausreichend beantwortet ist. – Gut. Soll so im Raum stehen bleiben. Frau Wilbertz, Sie können jetzt den Bogen zur vorhergehenden Diskussion schlagen.

Frau Wilbertz (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Ich möchte es nur der Vollständigkeit halber ergänzen. Vorhin hatten wir bei Herrn Professor Wille gehört, die Definition der schweren Hypoglykämien sei anders als im Sitagliptin-Dossier. Ich möchte der Vollständigkeit halber noch einmal darstellen: Schwere Hypoglykämien waren definiert als hypoglykämische Ereignisse, bei denen die Patienten die Hilfe einer anderen Person benötigten oder die in einem Anfall oder einem Bewusstseinsverlust resultierten. Das heißt, auch hier war Fremdhilfe ein Thema. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wille, Sie waren angesprochen. Sie haben sich gerade gemeldet. Wollen Sie es kommentieren?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich hatte darauf hingewiesen, dass bei der Sitagliptinbewertung vom IQWiG die schweren Hypoglykämien herangezogen worden waren, bei denen medizinische Fremdhilfe nötig war. Das ist schon ein wesentlicher Unterschied.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, nehmen wir zur Kenntnis. Möchte von Janssen-Cilag jemand ergänzen? – Nein. Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich hätte noch eine Frage aus einem anderen Bereich. Sie haben vorhin in Ihrer Einführung für den Bereich der Gewichtsreduktion einen beträchtlichen Zusatznutzen für Canagliflozin konstatiert, beschreiben auch im Dossier, dass es natürlich klinische Vorteile hätte, aber auch eine bessere Motivation der Patienten oder Adhärenz mit sich ziehen würde. Sie haben aus unserer Sicht drei Instrumente zur Lebensqualität benutzt, unter anderem auch den spezifischen Fragebogen zur Gewichtsreduktion. Wie erklären Sie sich, dass die Ergebnisse in der 52. Woche und vielleicht auch in der 104. Woche nicht signifikant sind?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Fleischmann.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Das hängt aus unserer Sicht damit zusammen, wie die Lebensqualität gemessen wurde, und zwar wurde die zu dem Zeitpunkt am Eingang der Studie und dann in der 52. Woche gemessen. Insofern sind die Ereignisse, die dazwischen aufgetreten sind, insbesondere die Gewichtsreduktion, sozusagen schon verarbeitet gewesen und konnten keinen Einfluss mehr auf die Lebensqualität nehmen. Das ist aus unserer Sicht die Erklärung dafür. Man sieht natürlich, es ist insgesamt gleich geblieben. Es zeigt sich keine Veränderung in der Lebensqualität. Das ist aus unserer Sicht die Erklärung dafür.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Teupen, wenn Sie erlauben, erst einmal ergänzend Frau Peters?

Frau Dr. Peters (Janssen-Cilag): Vielleicht muss man dazu noch sagen, dass bei dem IWQoL-Lite – wir haben immer drei Analysemethoden durchgeführt – in der Sensitivitätsanalyse – das ist die Methode, bei der das Level 5 letztendlich bei allen Armen zensiert worden ist – nach 52 Wochen unter Canagliflozin 100 mg ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf diesen Fragebogen, also gewichtsrelevant, zu sehen war. Dies vielleicht noch ergänzend.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Teupen.

Frau Teupen: Sie hatten vorhin gesagt, Sie hätten es zur Woche 52 und zum Eingang der Studie erhoben. Vielleicht wäre eine andere Planung etwas günstiger gewesen, oder?

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Definitiv. Das Thema Lebensqualität ist etwas, bei dem wir alle noch lernen. Es ist bei zukünftigen Studien definitiv so, dass man da anders planen muss. Aber in diesem Fall waren wir selber enttäuscht, dass keine klareren Ergebnisse herauskommen, denn, wie Sie gesagt haben, es sind durchaus viele Instrumente angewandt worden. Wenn dann am Ende nichts herauskommt, dann fragt man sich natürlich: Warum diese Instrumente? Aber die hauptsächliche Erklärung aus unserer Sicht ist einfach, dass nicht oft genug gemessen wurde. Dann hätte man sicherlich ein differenzierteres Bild der Lebensqualität bekommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Fleischmann, schönen Dank. Insbesondere auch danke für den Hinweis, dass man Studien zukünftig stärker auf dieses Thema fokussiert. Es dürfte in Ihrer Branche mittlerweile bekannt sein, dass der G-BA großen Wert darauf legt, dass das Thema Lebensqualität besetzt wird. Ich nehme die Botschaft von Ihnen einfach positiv zur Kenntnis. – Frau Peters.

Frau Dr. Peters (Janssen-Cilag): Vielleicht darf ich auch noch ergänzen. Wie gesagt, drei Lebensqualitätsfragebögen wurden angewendet. Wie gesagt, bei IWQoL-Lite gab es eine kleine Signifikanz, ansonsten keine signifikanten Unterschiede. Aber numerisch gab es bei Canagliflozin in allen Fragebögen nach den entsprechenden Endpunkten einen Vorteil versus Sulfonylharnstoff.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Das nehme ich so zur Kenntnis. – Herr Dr. Nell.

Herr Dr. Nell: Bei einem anderen SGLT2-Inhibitor ist ein Hinweis auf ein erhöhtes Tumorrisiko festgestellt worden. Bei Ihnen habe ich dazu keine Angaben gefunden. Meine Frage ist ganz einfach: Wurde der Harn entsprechend untersucht, oder wird das noch gemacht? Könnten Sie kurz etwas zum Tumorrisiko sagen?

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

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Wir haben – das war eine klare Auflage der Behörden – da noch einmal sehr genau geschaut. Stand heute ist, auch bestätigt von der EMA und der FDA, dass es kein erhöhtes Tumorrisiko unter Canagliflozin gibt. Wir haben ein Hazard Ratio von 1,0 in den aktiven placebokontrollierten Studien festgestellt. Wir haben auch untergliedert je nach Systemklasse geschaut – system organ class –, gibt es da irgendwelche Unterschiede, sei es gastrointestinal, sei es renal etc.: Die bewegen sich alle um 1. Es ist kein statistischer Unterschied. Von daher ist klar festgestellt: Es gibt kein erhöhtes Tumorrisiko.

Eine Anmerkung noch zum Thema Blasenkarzinom, das im Zusammenhang mit dieser Stoffklasse auch immer wieder im Gerede ist. Auch da ist in diesem Kontext nachgeschaut worden. Auch da ist keine erhöhte Inzidenz festgestellt. Wir bewegen uns bei Canagliflozin von 0,18 an Inzidenz versus Kontrollgruppe von 0,14, was also sehr niedrig und gleichverteilt ist. Auch wenn man die Inzidenz pro 100 Patientenjahre anschaut, liegen wir, wie wir ausgerechnet haben, im Bereich dessen, was epidemiologisch bei Typ-2-Diabetikern festzustellen ist, also keiner Erhöhung. Sprich: Stand heute kein Signal. Nichtsdestotrotz ist es natürlich so, dass die Firmen sicherstellen müssen, dass auch zum Thema Tumor langfristige Daten kommen. Dementsprechend ist es grundsätzlich ein Bestandteil des Risk Management Plan. Wir haben dazu geplante Interimanalysen ab 2017.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Böhme. – Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich wollte zu verschiedenen Punkten Stellung nehmen, die angekommen sind, die wir in unserer Stellungnahme sehr deutlich gemacht haben. Manchmal gab es hier auch Verwischungen. Worüber wir heute diskutieren, ist unter anderem die frühe Nutzenbewertung von Canagliflozin auch im Sinne eines Vertreters eines neuen Therapieprinzips. Für die Versorgung ist uns das wichtig. Denn erstens ist die HbA1c-Senkung und Blutzuckersenkung vom Wirkmechanismus her hypoglykämiesicher. Das wissen wir. Vom Wirkmechanismus her ist es bei den Sulfonylharnstoffen nicht. Zusätzlich gibt es aus unserer Sicht eine klinisch relevante nicht nur Gewichtsreduktion, sondern auch günstige Gewichtsverteilung. Auf die Blutdrucksenkung gehe ich jetzt nicht ein. Das heißt, am Ende kommt es entscheidend darauf an, ob die Studie DIA3009 berücksichtigt wird oder nicht. Der wichtige Punkt der Titration ist erst einmal, dass bei den Sulfonylharnstoffen zur Hypoglykämiesicherheit die Titrationsempfehlung besteht. Weil es kein Hypoglykämierisiko ist, war das nicht – das war auch nicht der Zulassungstext – bei Canagliflozin mit zwei unterschiedlichen Dosierungen.

Die Verwirrung bei der Studie DIA3009 möchte ich jetzt nicht vertiefen. Aber ich möchte vielleicht daran erinnern, dass das primäre Ziel der Studie DIA3009 eine Non-Inferiority-Testung war. Natürlich kann man im Nachhinein alle Studien wieder anders machen. Die Fragestellung war doch eigentlich: Ist die Wirkung auf das HbA1c von Canagliflozin vergleichbar bzw. nicht schlechter als bei Glimepirid? Vielleicht ist nachvollziehbar – da kann man sicherlich unterschiedlicher Meinung sein –, dass mit der Hochtitrierung auf 6 mg ein relativ harter Parameter gewählt worden ist. Ich könnte mir fast vorstellen, dass, wenn man eine mittlere Dosierung von 2,5 mg gehabt hätte, hier die Diskussion gekommen wäre, ob Glimepirid ausreichend dosiert worden ist.

Der zwingende Punkt der Studie DIA3009 ist in diesem Sinne die Titrierung von Glimepirid mit einem Sicherheitsparameter. Dann nehmen wir zur Steuerung nun einmal den Nüchternblutzuckerwert. Das ist bei Canagliflozin nicht, weil es vom Wirkmechanismus her keine Hypoglykämiegefährdung hat. Dass wir jetzt plötzlich alle in der Diabeteswelt umdenken und sagen, HbA1c ist gar nicht mehr so wichtig – wir akzeptieren Werte um 7,5 oder 8 Prozent –, möchte ich noch einmal korrigieren: Das ist überhaupt nicht der Fall. Der Trend international

geht zur Individualisierung. Wir sagen weiterhin, eine HbA1c-Senkung so weit wie möglich, aber natürlich sicher. Deswegen haben wir bei älteren Menschen mit vorbestehendem kardiovaskulären Risiko international den Vorschlag gemacht, einen Korridor zwischen 6,5 und 7,5 Prozent zu wählen. Andere Gesellschaften bleiben weiterhin bei einem HbA1c < 7. Es steht also nirgendwo, dass man möglichst den Typ-2-Patienten so behandeln sollte, dass das HbA1c bei 7,5 oder 8 Prozent liegt. Das ist überhaupt nicht der Fall, insbesondere nicht bei den Jüngeren.

Natürlich haben wir eine frühe Nutzenbewertung. Ich darf an die Diskussion zur HbA1c-Senkung unter dem kardiovaskulären Risiko erinnern. Mitnichten ist die Frage – ich glaube, das ist internationaler Konsens –, dass HbA1c-Senkung assoziiert ist mit einer Reduktion der Inzidenz wie Progression der mikrovaskulären Spätschäden – Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie –, auch wenn das im Studienprogramm selbstverständlich noch weiter untersucht werden will. Aber man sollte – jedenfalls von der Deutschen Diabetes Gesellschaft her – nicht den HbA1c und die effektive Senkung nivellieren. Dann kommt bei der Studie DIA3009 am Ende aufgrund der Argumentation heraus: Ist sie bewertbar oder nicht? Dann verweise ich schon einmal zumindest auf den Entwurf der Version 4.2 vom IQWiG auf Seite 56, wo das IQWiG selber sagt:

Daher wird für Studien, die allein deshalb ausgeschlossen werden, weil sie nicht den aktuellen Zulassungsstatus widerspiegeln bzw. weil die Erfüllung des Zulassungsstatus unklar ist, jeweils geprüft, inwieweit die Studienergebnisse auf Patientinnen und Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulassungsbedingungen behandelt werden.

Das ist aus unserer Sicht bei DIA3009 der Fall.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank für die Stellungnahme und noch einmal die Wiederholung der Stellungnahme. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Nur zur Klärung. Wir kritisieren diese Studie nicht, weil sie außerhalb der Zulassung ist, sondern wir kritisieren die Art der Titration aus medizinischen Gründen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nehmen wir zu Protokoll. Ich sehe ansonsten keine Fragen oder Bemerkungen mehr. Dann würde ich zum Abschluss der mündlichen Anhörung kommen. Herr Fleischmann, Sie wissen, es ist in diesem Raum Usus, dass dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur abschließenden Stellungnahme gegeben wird. Es sind zwar alle wesentlichen Themen erörtert worden, aber wenn Sie wünschen, haben Sie gerne noch einmal die Möglichkeit zu einem zusammenfassenden Schlusswort.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Gerne; nur ganz kurz. – Ich glaube, es sind aus unserer Sicht zwei Punkte deutlich geworden, zum einen die Anerkennung der DIA3009. Insbesondere wenn man den Vergleich mit der Bewertung bei Saxagliptin/Metformin macht, ist ganz klar, dass hier ein wesentlich ähnlicher Fall vorliegt, der zur Anerkennung der DIA3009 führen muss. Wir hatten das Thema Glimepiridtitration als ein wesentliches angesprochen. Das ist aus unserer Sicht sowohl zulassungskonform gelaufen als es auch sachgemäß war und hat dann zu vergleichbaren Ergebnissen in den Gruppen geführt. Es war also wirklich ein fairer Vergleich, der hier gemacht wurde, der dann aber zum Beispiel in dem Bereich Hypoglykämien oder Gewicht zu einem Vorteil von Canagliflozin geworden ist.

Wir möchten also den G-BA bitten, sich diese Studie genau anzusehen, insbesondere unter den Gesichtspunkten, die wir gerade genannt haben, und sind der Überzeugung, dass Sie, wenn Sie das tun, auch zu der Überzeugung gelangen, dass hier ein fairer Vergleich vorliegt, der zu einem Hypoglykämievorteil, zu einem Gewichtsvorteil führt, während auf der anderen Seite keine den Zusatznutzen einschränkenden Argumente da sind.

Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit und würde die Zusatzanalysen, die ich am Anfang angekündigt habe, Ihnen einfach als Ergänzung zu dem, was bisher da ist, übergeben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Fleischmann. Sie können davon ausgehen, dass alle Aspekte, die wir heute angesprochen haben, noch einmal reflektiert werden, insbesondere die Frage der Verwertbarkeit der Studie. Wir werden uns gleich im Anschluss mit den ergänzend vorgelegten Analysen und ihrer Verwertung beschäftigen und schauen, welche Aussagen dahinterstecken. Ansonsten kann ich nur empfehlen, eine der nächsten Sitzungen abzuwarten. Wir werden heute nicht mehr zu einer Beschlussfassung kommen, sondern zu einer späteren Zeit.

Danke, dass Sie da waren. Es war eine sehr intensive Anhörung. Das Präparat, der Wirkstoff hat es insofern verdient. Ich fand es sehr interessant und aufschlussreich. Ich bedanke mich bei allen, die Fragen gestellt haben, und insbesondere bei denen, die Antworten gegeben haben.

Ich beende damit die Anhörung zu diesem Tagesordnungspunkt und wünsche Ihnen allen einen guten, gesunden und unfallfreien Heimweg. Schönen Dank.

Schluss der Anhörung: 11.30 Uhr