

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Canagliflozin/Metformin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 19. Dezember 2014
von 12.49 Uhr bis 13.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Peters
Frau Dr. Kleine-Voßbeck
Herr Dr. Böhme
Herr Dr. Fleischmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GMBH:**

Herr Dr. Bartmus
Frau Dr. Schrüfer

Angemeldeter Teilnehmer der **Geschäftsstelle des Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen e. V.:**

Herr Dr. Klausmann

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

Herr Prof. Dr. Wörle
Herr Dr. Gabler

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer
Herr Dr. Mehlburger

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)** und die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM):**

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

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

Frau Orben
Frau Broeske

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Herr Dr. Niemeyer (nicht anwesend)

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

Frau Finkes
Frau Dr. Kneidl

Angemeldeter Teilnehmer der **Forscherguppe Diabetes e. V. am Helmholtz Zentrum München:**

Herr Prof. Dr. Schnell

Beginn der Anhörung 12.49 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum):

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zu unserer Anhörung im Verfahren der frühen Nutzenbewertung Canagliflozin/Metformin. Grundlage ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. November 2014. Das IQWiG sieht keinen Zusatznutzen in allen drei Gruppen. Für die dritte Gruppe, nämlich die Insulingruppe, hat der pU keinen Zusatznutzen beansprucht und hat auch keine entsprechende Studie vorgelegt. Für die Gruppen 1 und 2 sieht das IQWiG die Studien als nicht auswertbar an. Das ist der entscheidende Punkt, über den wir heute diskutieren müssen. Wir brauchen nicht alle Diskussionen der Neuzeit wiederholt zu führen.

Ich begrüße für das Protokoll Frau Dr. Peters, Frau Dr. Kleine-Voßbeck, Herrn Dr. Böhme und Herrn Dr. Fleischmann von Janssen-Cilag, Herr Dr. Bartmus und Frau Dr. Schrüfer von MSD, Herrn Dr. Klausmann von der Geschäftsstelle des Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen, Herrn Professor Dr. Wörle und Herrn Dr. Gabler von Boehringer, Herrn Professor Dr. Gallwitz und Herrn Professor Dr. Müller-Wieland von der DDG und DGIM, Frau Orben und Frau Broeske für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Herr Dr. Niemeyer von Novo Nordisk ist erkrankt – wir wünschen ihm von dieser Stelle aus gute Besserung –, Frau Finkes und Frau Dr. Kneidl von Novartis Pharma und Herrn Professor Dr. Schnell von der Forschergruppe Diabetes.

Im Stellungnahmeverfahren hatten Stellungnahmen abgegeben zum einen der pU, die Deutsche Diabetes Gesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, der Bundesverband niedergelassener Diabetologen, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Novartis, der vfa und die Forschergruppe Diabetes e. V. am Helmholtz Zentrum München.

Meine herzliche Bitte an den pharmazeutischen Unternehmer, jetzt kurz einzuführen und zu der Kernfrage, ob die Studien verwertbar sind oder nicht, Stellung zu nehmen, damit wir das im Anschluss diskutieren können. Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte Ihren Namen nennen, was ohnehin der abendländischen Höflichkeit entspricht, das Mikrofon benutzen und die entsendende Organisation benennen. – Bitte schön, Herr Fleischmann.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Vielen Dank, Herr Hecken, für die Möglichkeit, hier Stellung nehmen zu dürfen. Bevor ich in das eigentliche Thema der Stellungnahme einsteige, erlauben Sie mir bitte, das Team, mit dem Janssen hier heute vertreten ist, kurz vorzustellen. Das ist zu meiner Linken Frau Dr. Ursula Kleine-Voßbeck und Dr. Franz Böhme, beide aus der medizinischen Abteilung von Janssen-Cilag und beide erfahrene Diabetesexperten, zu meiner Rechten Frau Dr. Natalie Peters aus dem Bereich Marktzugang und hauptverantwortlich für das Dossier zu Vokanamet, der Fixed-Dose-Kombination von Canagliflozin und Metformin, und mein Name ist Jochen Fleischmann, ich leite den Bereich Marktzugang bei Janssen Deutschland.

Das Thema Canagliflozin ist hier nicht unbekannt. Insofern möchte ich mich sehr kurz fassen und nur einige wenige Aspekte herausstellen, die für die Bewertung der Fixkombination Canagliflozin/Metformin besonders von Bedeutung sind.

Ganz kurz einige Basisdaten zu Vokanamet. Vokanamet ist zugelassen zur Behandlung von Typ-2-Diabetes-mellitus, und zwar unter anderem für die Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen nicht ausreichend ist. Das ist dann auch die Patientengruppe, um die es heute im Wesentlichen gehen soll.

Canagliflozin ist – das wissen Sie – ein neuer Wirkmechanismus und ergänzt damit die bisherigen Therapieoptionen im Bereich Typ-2-Diabetes-mellitus. Als SGLT-2-Inhibitor adressiert er die Überex-

position von SGLT-2 in der Niere. Besonders bedeutsam ist hier: Canagliflozin, wie auch alle anderen SGLT-2-Inhibitoren, wirkt insulinunabhängig, das heißt, es ist nicht direkt oder indirekt von Insulinsekretion oder Insulinwirkung abhängig. Bei den Medikamenten, bei denen das so ist, gibt es eine nachlassende Wirksamkeit und einen zunehmenden Betazellverlust. Das ist bei Canagliflozin nicht der Fall. Insofern ist auch die Kombination mit Metformin eine ideale additive Wirkung und auch eine ideale Fixed-Dose-Kombination. Insofern sehen wir hier ein großes Potenzial, die Versorgung von Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus zu ergänzen und zu verbessern.

Kommen wir zur Zusatznutzenbewertung. Die basiert – Herr Hecken, Sie hatten es angesprochen – im Wesentlichen auf der DIA3009-Studie, das ist die Vergleichsstudie von Canagliflozin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin. Das IQWiG hat in seiner Bewertung keinen Zusatznutzen gesehen, maßgeblich deshalb, weil die Studie DIA3009 als nicht geeignet angesehen wurde, einen Zusatznutzen abzuleiten. Da wurde wiederum darauf verwiesen, dass das unterschiedliche Therapiestrategien seien, die sozusagen einen Vergleich der Wirkstoffe nicht ermöglichen. Wir haben dazu bereits umfassend argumentiert. Wir sehen die DIA3009 als grundsätzlich geeignet, hier eine Zusatznutzenbewertung durchzuführen und einen Zusatznutzen abzuleiten. Wir haben das in unserer Stellungnahme im Dossier ausführlich dargelegt.

Hier nur die wesentlichsten Punkte. Ein Punkt aus unserer Sicht ist die Anwendung von potenziell unterschiedlichen Therapiestrategien in den einzelnen Armen. Die steht nicht einer Interpretierbarkeit entgegen. Hier ist noch einmal darauf zu verweisen, der G-BA hat das auch in ähnlich gelagerten Fällen so gesehen. Ich verweise insbesondere auf den Fall Saxagliptin, wo eine ähnliche Konstellation vorlag und am Ende ein Zusatznutzen abgeleitet wurde und auf der einen Seite eine fixe Dosierung von Saxagliptin vs. eine Titrierung in diesem Fall von Glimepirid oder Glipizid vorgenommen wurde. – Das ist der eine Punkt.

Einen anderen Punkt aus der IQWiG-Stellungnahme möchte ich hier ganz kurz erwähnen. Es ist das Glimepirid-Titrationsschema. Das ist, wie gezeigt und vom G-BA bestätigt, zulassungskonform. Wir hatten ein Schema gewählt von 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg. Die 8 mg, die auch möglich waren, spielen in den Analysen, die hier zum Tragen kommen, am Ende keine Rolle mehr. Insofern ist das Schema 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg. Bedeutsam, wenn es um die Interpretation hinsichtlich Hypoglykämieraten geht, ist, dass es schon unter der Einstiegsdosierung von 1 mg Glimepirid zu deutlich mehr Hypoglykämien kommt als unter Canagliflozin.

Ich möchte zwei Aspekte betonen, die wir auch in unserer Stellungnahme herausgehoben haben. Wir haben uns die Ereignisrate von Hypoglykämien pro Patientenjahr für die Glimepiriddosierung 1 mg, 2 mg, 4 mg und 6 mg angesehen. Da stellt man fest, die Ereignisrate lag bei 1 mg bei 1,09, bei 2 mg bei 1,24, bei 4 mg bei 0,89 und bei 6 mg bei 0,73. Man sieht bereits unter den beiden Einstiegsdosierungen 1 mg und 2 mg die höchsten Hypoglykämieraten, und das bei Patienten, die deutlich therapiebedürftig waren. Wir haben auch Daten zu den Nüchternblutzuckerwerten vor Titration bei diesen Patienten vorgelegt. Zum Einstieg waren die bei über 160 mg/dl, es sind also deutlich therapiebedürftige Patienten. Das heißt, es ist nicht so, dass die höheren Dosen, die in dieser Studie vorhanden waren, von denen vielleicht gesagt wurde, sie gehen über ein bestimmtes Maß hinaus, zu übermäßig vielen Hypoglykämien geführt haben.

Wir haben noch eine andere Analyse der Hypoglykämien vorgenommen, und zwar haben wir uns in der Glimepiridgruppe Patienten, die vor Titration über 150 mg/dl Nüchternblutzuckerwert hatten, die auch nach der Leitlinie deutlich therapiebedürftig waren, vs. Patienten, die unterhalb dieses Wertes waren, angesehen. Jetzt würde man erwarten, wenn das Argument tragfähig wäre, dass die Patienten durch Nichttherapiebedürftigkeit in Hypoglykämien getrieben werden, dass die Ereignisrate für die

Patienten mit < 125 mg/dl deutlich höher wäre. Das ist aber nicht so. Wir stellen in unserer Studie fest, dass die Ereignisrate fast gleich ist, einmal 0,86 und einmal 0,87. Also auch von dieser Seite sehen wir kein Treiben in Hypoglykämien hinein. Wir haben das in der Stellungnahme ausführlich dargestellt.

Ein weiterer Punkt ist die Abweichung des Anwendungsschemas zwischen der DIA3009-Studie und dem, was in der Fachinformation festgelegt wurde. Die DIA3009 hat die Dosen 100 mg und 300 mg von Canagliflozin parallel studiert und mit Glimepirid verglichen. Zugelassen ist ein Schema: Man startet mit 100 mg und kann dann nach Bedarf auf die 300 mg hochgehen. Aus unserer Sicht ist das keine Einschränkung. Zum einen sind beide Dosen, die auch tatsächlich angewendet werden, studiert, und zwar in der gleichen Studie. Insofern kann man hier einen Effektkorridor ableiten, der Hinweise auf die Effekte von Canagliflozin generieren kann. Insbesondere die 300 mg bieten da einen sehr konservativen Blick auf das Nebenwirkungsprofil von Canagliflozin.

Aus unserer Sicht ist diese Studie interpretierbar, und sie lässt den Schluss auf den Zusatznutzen zu. Wichtigster Parameter – die Parameter Blutdruck und Gewicht spielen natürlich auch eine Rolle; ich will darauf nicht näher eingehen – ist die Vermeidung von Hypoglykämien. Da ist es so, dass man, wenn man es sich für Vokanamet anschaut, in Bezug auf den Hypoglykämiedefinitionswert von 70 mg/dl einen Unterschied im Glimepiridarm von 29,1 Prozent vs. 2,9 Prozent bei 100 mg Canagliflozin bzw. 1,6 Prozent bei 300 mg Canagliflozin an Hypoglykämieraten hat. Wenn man es auf Ereignisse pro Patientenjahr rechnet, dann ist das 0,86 vs. 0,05 oder 0,01.

Jetzt kann man auch noch niedrigere Hypoglykämiedefinitionswerte anwenden. Wir hatten in der Studie unter anderem auch vordefinierte 56 mg/dl. Auch da bestätigt sich der Vorteil. Da haben wir 14,2 Prozent der Patienten mit Hypoglykämien unter Glimepirid vs. 0,7 Prozent unter Canagliflozin 100 mg bzw. 0,0 Prozent unter Canagliflozin 300 mg. Hier ist der Vorteil also noch einmal bestätigt. Es ist auch zu sehen, dass es ein Vorteil ist, der über die Zeit anhält. Wir haben auch in vielen Zusatzanalysen herausgearbeitet, dass das etwas ist, was sich nicht auf die ersten Wochen beschränkt.

Ich komme zum Thema Verträglichkeit und Sicherheit. Im bisherigen Verlauf der Verfahren zu SGLT-2-Inhibitoren gab es Äußerungen, dass Bedenken bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit da eine sehr große Rolle spielen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wie kommen Sie darauf? Waren Sie eben da?

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Könnte sein, ja. – Thema Verträglichkeit. Da spielt das Auftreten von Genitalmykosen und Harnwegsinfektionen eine Rolle. Auch da haben wir Analysen vorgelegt und dies ausführlich adressiert. Es ist so, sie treten meistens in der ersten Phase der Behandlung auf, sind gut behandelbar, und in 95 Prozent der Fälle sind sie leicht bis moderat im Verlauf. Es ist also aus unserer Sicht kein Umstand, der den Zusatznutzen zwingend mindert.

Thema Sicherheit. Hier spielt das Thema potenzielle Tumorrisiken eine große Rolle. Wir können hier nochmals adressieren: Bei Canagliflozin gibt es aus den Daten, die bisher vorliegen – es waren 10.285 Patienten in den Phase-III-Studien, also eine relativ große Population, und dann noch nachgelagerte Daten –, keinerlei Hinweise auf Imbalancen bezüglich der Inzidenz von Tumoren, also keinerlei Signale auf derart gelagerte Sicherheitsrisiken. Das ist auch von den Zulassungsbehörden insoweit bestätigt. Die Äußerungen waren stellvertretend für andere Verfahren in diesem Bereich. EMA und FDA haben es auch so gesehen, dass es keinerlei Imbalancen gibt. Insbesondere im EPAR zu Vokanamet finden sich Analysen, die das entsprechend nachweisen. Wenn man sich rein die Daten anschaut, kann man hier kein Sicherheitsrisiko ableiten. Wir schauen natürlich weiter im Langzeitverlauf darauf, aber wir gehen natürlich davon aus, dass zum jetzigen Zeitpunkt und auf Basis der vorlie-

genden Daten kein Sicherheitsrisiko da ist. Sollten von Ihrer Seite da nach wie vor Bedenken bestehen, sind wir natürlich gerne bereit, dazu Stellung zu nehmen und darüber heute zu diskutieren.

Insgesamt erfüllt aus unserer Sicht Canagliflozin/Metformin die Voraussetzungen für einen positiven Zusatznutzen. Wie gerade dargelegt, die Studie DIA3009 ist aus unserer Sicht interpretierbar. Ich möchte auch nochmals auf die drei momentan laufenden großen Outcome-Studien verweisen. Sie werden bereits 2017 Ergebnisse zu Canagliflozin/Metformin liefern und da weitere Fragen klären bzw. aus unserer Sicht auch den Zusatznutzen, der gegeben ist, bestätigen. – Vielen Dank. Ich freue mich auf die Diskussion.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Fleischmann. – Fragen? – Keine. Da bin ich jetzt aber erstaunt. Herr Fleischmann war in der vorigen Anhörung schon da und hat es mitbekommen. Hier geht es entscheidend um die Fragestellung Studie verwertbar, auswertbar oder nicht? – Keine Fragen von den Bänken? Anmerkungen? Anmerkungen der Fachgesellschaften, der Kliniker, die den Wert des Produkts oder den Mehrwert unterstützend noch einmal dem G-BA vorstellen wollen?

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG, DGIM): Ich bin dieses Jahr hier schon mehrfach auf Anhörungen für die SGLT-2-Inhibitoren gewesen und würde gerne für diese Substanzklasse die Lanze brechen, was die Wirksamkeit bezüglich Hypoglykämieparametern angeht, aber auch Blutdrucksenkungen, Gewichtsabnahme als zusätzliche Effekte, die positiv sind, und natürlich das sehr niedrige Hypoglykämierisiko.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gallwitz. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Es wird nur eine Anmerkung, ist aber trotzdem gestattet. Sie haben bei der Anhörung vorhin darauf hingewiesen, dass es hier keine Imbalancen gibt, also keine Signale bezüglich eines Tumorrisikos – mehr war es ohnehin nicht –, und auch sonst keine relevanten Sicherheitsrisiken identifiziert worden wären. Es ist natürlich schön, wenn das bei einer relativ großen Patientengruppe so ist, nur muss es sich für uns auf dem Boden einer Vergleichbarkeit der Wirksamkeit bewegen. Es ist ja kein Sicherheitsvorteil, es ist nur kein Nachteil, so wie ich Sie jetzt verstanden habe. Oder reklamieren Sie einen Vorteil? Wie sehen Sie das im Vergleich zur Wirksamkeit?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Fleischmann.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Wir reklamieren keinen Nachteil insbesondere auf der Basis von Tumorzinidenzen. Im Bereich Sicherheit war es ein großes Thema bei den SGLT-2-Inhibitoren. Da reklamieren wir natürlich keinen Nachteil. Wir würden da nicht positiv reklamieren, wir vermeiden Tumoren. Vielmehr ist in der vergleichbaren Population das Tumorrisiko ausgeglichen, und Canagliflozin führt hier nichts herbei. Einen Vorteil sehen wir bei der Vermeidung von Hypoglykämien. Es ist klar, auch das ist natürlich ein Aspekt der Verträglichkeit und Sicherheit. Da würden wir diesen Vorteil entsprechend reklamieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): So hatte ich Sie auch verstanden. Ich hatte Sie nicht so verstanden, dass Sie gesagt haben, da sind wir in irgendeiner Form besser, sondern Sie haben gesagt, es gibt keine signifikanten Unterschiede. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich hatte erst einmal nichts gefragt, weil es die Bewertung einer Studie ist, die auch schon im ersten Verfahren zu Canagliflozin bewertet worden ist. Übrigens, Sie haben immer so ge-

sagt: „Das IQWiG sagt ...“. Auch der G-BA hat dazu schon einen Beschluss gefasst. Auch da stehen diverse Informationen, die an dieser Stelle durchaus vollständig kongruent sind. Insofern hatte ich da nicht nachgefragt. Aber aus der vorherigen Anhörung ist eine Frage aufgetaucht, die mich auch noch einmal interessiert. Es geht um Doppelzählungen im Bereich unerwünschter Ereignisse. Es geht um die Frage, ob Sie bei den unerwünschten Ereignissen, bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie bei den Therapieabbrüchen, wo Sie in der 300-mg-Formulierung sogar einen Nachteil Ihres Präparates gegenüber Glimepirid sehen, auch die Hypoglykämieereignisse gezählt haben oder nicht.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Die Hypoglykämieereignisse wurden in einem Extra-CRF erfasst. Es war allerdings eines möglich. Der jeweilige Arzt konnte die Hypoglykämien auch als Nebenwirkungen melden. Das heißt, in den Nebenwirkungen sind auch Hypoglykämien eingeflossen. Es besteht natürlich die Gefahr der Doppelzählung, dass man sagt: Die UE-Rate unter Glimepirid ist durch die Hypoglykämien aufgebläht, die dann woanders als Vorteil gezählt worden sind.

Wir haben einmal geschaut, wie viele Patienten unter Glimepirid ausschließlich auf Basis von einer Hypoglykämie in die Nebenwirkungsmeldung eingeflossen sind. Es waren genau 4 Patienten. Es waren im Glimepiridarm insgesamt 84, die eine Nebenwirkung gemeldet hatten. Von diesen 84 waren 4, die ausschließlich auf Basis von Hypoglykämien eine Nebenwirkungsmeldung erhalten haben. Insofern sehen wir keine Gefahr der Doppelzählung, denn bei den anderen spielte mindestens eine andere Nebenwirkung noch eine Rolle. Die Gefahr der Doppelzählung ist insofern ausgeräumt.

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

Herr Dr. Kaiser: Keine Nachfrage. Ich glaube, es hat wegen dieser wenigen Ereignisse für die Interpretierbarkeit der Gesamtrate tatsächlich keine große Bedeutung. Schlussfolgerung kann natürlich auch sein: Sie haben mit den unerwünschten Ereignissen, den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und den Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse im Nebenwirkungsspektrum, und zwar inklusive der Hypoglykämien, weil die auch gezählt worden sind, schon zusammenfassende, abwägende Analysen. Dort zeigt sich insgesamt kein Vorteil für Ihr Präparat, sondern bezüglich der Abbrüche für die 300-mg-Formulierung ein Nachteil. Dies nur als Hinweis. Es fließt in diesem gemeinsamen Parameter alles zusammen.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Wenn ich darauf kurz antworten darf. Die Gefahr besteht. Es sind allerdings nicht alle Hypoglykämien eingeflossen, das muss man sagen. Es war im Ermessen des Arztes, dass man Hypoglykämien gemeldet hat. Im Glimepiridarm hatten 29 Prozent der Patienten Hypoglykämien gemeldet, und davon sind 13 auch in die Nebenwirkungsmeldung eingeflossen. Das heißt, dies ist sozusagen nicht vollständig.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jetzt hat Herr Kaiser doch eine Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Nur weil Sie das so aufgemacht haben. Die 16 Prozent stehen fest. Da haben Sie Patientennummern. Haben Sie das einmal mit denen gerechnet? 29 Prozent minus 13 Prozent. Also 29 Prozent Hypoglykämien, 13 Prozent sind in die UE-Auswertung eingeflossen, bleiben 16 Prozent übrig. Das können bei dieser meistens hohen Rate von unerwünschten Ereignissen insgesamt schlicht und einfach auch Doppelzählungen sein, so wie Sie jetzt auch nur bei vieren festgestellt haben, dass sie nur wegen der Hypoglykämien in der UE-Auswertung waren. Haben Sie das einmal untersucht?

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

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Nein, das haben wir nicht untersucht. Wir haben nur geschaut, welche Ereignisse ausschließlich auf Basis von Hypoglykämien als Nebenwirkung gemeldet waren, und das waren diese vier Patienten. Aus unserer Sicht verursachen die keine Verzerrung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Müller hat eine Nachfrage, bitte.

Herr Müller: Weil Sie das Sicherheitsprofil angesprochen haben: Haben Sie denn von der EMA eine Auflage, eine **PASS** zu machen, und möglicherweise mit welchen Schwerpunkten?

Frau Dr. Kleine-Voßbeck (Janssen-Cilag): Wir haben natürlich die Auflage, die Blasenkarzinome zu beobachten. Aber gesonderte Auflagen im Rahmen des Risk Management Plans haben wir darüber hinaus nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich noch einmal in die Runde: Weitere Fragen? – Herr Dr. Vöcking, bitte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe nur eine Frage, Herr Fleischmann, vielleicht können Sie die beantworten. Zu der Studie 3009 ist die Frage aufgeworfen worden: Sind die Effekte, die gemessen worden sind, auf die Wirkstoffe zurückzuführen oder vielleicht doch auf den Wechsel in der Therapiestrategie? Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Das ist einer unserer wesentlichen Punkte. Die Therapiestrategie ist unterschiedlich. Auf der einen Seite hat man die Titration unter Glimepirid, auf der anderen Seite hat man die fixe Dosierung in der Studie unter Canagliflozin. Wir haben insbesondere den Vergleich zu Saxagliptin angestellt. Die HbA1c-Kurven sind ein wesentlicher Punkt. Der HbA1c-Verlauf bewirkt etwas deutlich anderes, als es in dem vergleichbaren Fall Saxagliptin der Fall war. Da sehen wir, insbesondere im Glimepiridarm, ein sehr ähnliches Verlaufprofil. In diesem Fall hat der G-BA die potenziell unterschiedlichen Therapiestrategien schon einmal anerkannt und als nicht einschränkend für die Interpretierbarkeit angesehen. Insofern sind wir hier der Meinung, dass keine Einschränkung vorliegt und man durchaus Rückschlüsse auf den Wirkstoff ziehen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Herr Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Ein geringfügiger Trend für Stroke-Risiken unter Canagliflozin war hier schon einmal Thema. Es war ein auch kontrovers diskutierter Trend. Haben Sie zu diesem Thema neue Daten, die erhellend wären?

Frau Dr. Kleine-Voßbeck (Janssen-Cilag): In der ersten Metaanalyse – da haben Sie recht – war die Hazard Ratio bei 1,48. Dann hat man eine zweite Analyse gemacht. Die erste war im Februar 2012, die zweite im November 2012. Bei der zweiten Analyse ist die Hazard Ratio bereits auf 1,29 heruntergegangen, also nicht signifikant. Man hat trotzdem noch einmal geschaut, ob es Begleiteffekte gibt, ob es vermehrt tiefe Beinvenenthrombosen gibt, ob es Hinweise auf Myokardinfarkt gibt, man hat geschaut, ob es vielleicht eine prothrombotische Diathese gibt, man hat sich noch einmal die Gerinnungsfaktoren angeschaut, man hat sich die Blättchenzahl angeschaut. All das war negativ und hat nichts erbracht. Man hat noch einmal geschaut: Wann traten die Ereignisse auf? Da sieht man, dass sie vermehrt später auftreten, während Volumenmangelsymptome eher früher auftreten. Stand heute ist, dass das eher Zufall ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Böhme.

Herr Dr. Böhme (Janssen-Cilag): Bezüglich der Verfügbarkeit neuer Daten einen Nachtrag. Wir haben, wie Herr Fleischmann schon sagte, laufende Outcome-Studien, die ab 2017 neue Daten auch zum Thema kardiovaskuläres Sicherheitsprofil – Stichwort: Schlaganfälle – liefern werden. Da ist primär die CANVAS-R zu nennen, die auch in der Stellungnahme erwähnt wurde, wo genau Klarheit geschaffen wird: Gibt es eine Verstärkung des Trends, der bisher in den Metaanalysen gezeigt wurde? Stand jetzt, wie Frau Kleine-Voßbeck sagte, gibt es keine Disbalance oder generell kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Ab 2017 gibt es da mehr oder minder mehr Klarheit.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Böhme. – Weitere Fragen sehe ich nicht. Anmerkung der sonstigen Stellungnehmer sehe ich auch nicht. Dann bitte das Schlusswort, die Zusammenfassung aus Ihrer Sicht, Herr Fleischmann.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Ich will mich auch hier ganz kurz fassen. Ich glaube, wir haben hier klar nachgewiesen, dass die Studie DIA3009 interpretierbar ist. Die potenziell unterschiedlichen Therapiestrategien spielen hier keine Rolle. Das Glimepiridtitrationsschema war entsprechend der Fachinformation. Einige der Daten, die wir zu der Fixed-Dose-Kombination Canagliflozin/Metformin pointiert vorgebracht haben, zeigen, dass insbesondere die niedrigen Dosen von Glimepirid ausschlaggebend für die Hypoglykämien waren und es auch keinen Zusammenhang zwischen potenziell nicht therapiebedürftigen Patienten und Hypoglykämien gibt. Insofern ist aus unserer Sicht die Einschränkung hinsichtlich Hypoglykämien nicht gegeben, sondern die Daten sind voll interpretierbar. Wir sehen hier relativ klar einen Zusatznutzen. Auf die Langzeitdaten hat Herr Dr. Böhme gerade noch einmal hingewiesen. Ich glaube, es ist ein wichtiger Punkt, dass hier bereits in naher Zukunft die Langzeitdaten da sind, die dann Sicherheit über die Ergebnisse von Canagliflozin in dem Versorgungsumfeld bieten.

Damit möchte ich es belassen und erlaube mir noch, Ihnen schöne Weihnachtsfeiertage zu wünschen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Fleischmann. Für diejenigen, die vorhin nicht da waren: Vielleicht war es jetzt ein wenig kürzer, weil eine Reihe von Fragestellungen, die hier hätten erörtert werden können, in der vorherigen Anhörung ein Stück weit erörtert worden sind. Es konnte hier wirklich auf die spezielle Fragestellung fokussiert werden. Wir bedanken uns dafür, dass Sie da waren, gerade heute am letzten Arbeitstag dieser Woche und so kurz vor Weihnachten. Ich danke Ihnen für die Beantwortung der Fragen und wünsche Ihnen noch frohe Weihnachten und ein gutes neues Jahr. Wir sehen uns im nächsten Jahr sicher häufiger. Danke schön. Damit beende ich diese Anhörung.

Schluss der Anhörung 13.22 Uhr