

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Empagliflozin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 19. Dezember 2014
von 11.22 Uhr bis 12.47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Pfannkuche

Herr Prof. Dr. Woerle

Herr Dr. Broedl

Herr Pfarr

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Frau Dr. Ujeyl

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

Herr Dr. Bartmus

Herr Auracher

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Seidel

Frau Unmüßig

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Diabetologen für Fort- und Weiterbildung e. V. (AND):**

Herr Dr. Klausmann

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

Herr Dr. Niemeyer (nicht anwesend)

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

Herr Prof. Dr. Gallwitz

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldete Teilnehmer für die **Forscherguppe Diabetes e. V. am Helmholtz Zentrum München:**

Herr Prof. Dr. Schnell

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

Frau Orben

Frau Broeske

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Wilkens

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

Frau Dr. Kleine-Voßbeck

Herr Dr. Fleischmann

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Mehlburger

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

Frau Finkes

Frau Dr. Kneidl

Beginn der Anhörung: 11.22 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur Anhörung im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, hier Empagliflozin. Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens und Basis auch der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. November 2014, zu der eine Reihe von Stellungnahmen abgegeben worden sind. Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu dem Ergebnis, dass keine relevanten Daten aus der Studie abzuleiten sind und vorliegen, sodass kein Zusatznutzen in allen Indikationen gesehen wird. Dazu haben eine Vielzahl von Stellungnehmern Stellung genommen: Boehringer Ingelheim und Lilly, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Diabetologen für Fort- und Weiterbildung, der Bundesverband niedergelassener Diabetologen, die Deutsche Diabetes Gesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, die Forschungsgruppe Diabetes am Helmholtz Zentrum München, Professor Blüher von der Universität Leipzig, Dr. Merker, Diabetes- und Nierenzentrum Dormagen, Dr. Simon und Dr. Schwuchow als Diabetologen, Dr. Stoll, Diabetologische Schwerpunktpraxis, Professor Dr. Bornstein von der Universität Dresden und Professor Dr. Roden von der Universität Düsseldorf, Professor Dr. Forst aus Mainz, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, MSD SHARP & DOHME, Novartis, Novo Nordisk und der vfa.

Entsprechend umfänglich ist auch die Liste derjenigen, die zur heutigen Anhörung gekommen sind. Ich werde jetzt nur die Namen aufrufen und bitte, einfach kurz zu bestätigen. Wenn ich jetzt noch Firma und Titel aufrufe, dann sitzen wir um 14 Uhr noch hier. Herr Dr. Pfannkuche, Herr Professor Worerle, Herr Dr. Broedl, Herr Pfarr, Herr Professor Dr. Mühlbauer, Frau Dr. Ujeyl, Herr Dr. Bartmus, Frau Auracher, Frau Dr. Seidel, Frau Unmüßig, Herr Dr. Klausmann, Herr Dr. Niemeyer ist erkrankt, wir wünschen ihm gute Besserung, das kann ich im Namen aller tun, Herr Professor Dr. Gallwitz, Herr Professor Dr. Müller-Wieland, Herr Professor Dr. Schnell, Frau Orben, Frau Broeske, Frau Wilkens, Frau Dr. Kleine-Voßbeck, Frau Professor Dr. Kretschmer, Herr Dr. Mehlburger, Frau Finkes und Frau Dr. Kneidl.

Ganz herzlich willkommen. Der übliche Hinweis: Wir führen heute Wortprotokoll. Deswegen bitte jeweils Namen, Firma, Institution nennen und das Mikrofon benutzen, wenn Sie sich melden.

Wir werden uns heute schwerpunktmäßig mit der Fragestellung beschäftigen müssen, ob die direkt vergleichende Studie, die hier vorliegt, auswertbar ist, weil, so eine Reihe von Stellungnehmern, die Wirkstoffe fachinformationskonform verwendet wurden, weil, so auch eine Reihe von Stellungnehmern, der Studienpool zur Darstellung des Zusatznutzens vollständig war und zumindest nach der jetzt nachgereichten Analyse dann auch bewertbar sei, dann mit der Fragestellung, inwieweit die Vorteile hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien durch leicht behandelbare Nebenwirkungen aufgehoben werden könnten. Ich will ein besonderes Augenmerk noch auf die hier im Raum stehende Erhöhung von Leberenzymwerten richten. Das ist etwas, was dieses Produkt von anderen vergleichbaren Produkten jedenfalls bislang in unseren Bewertungen unterscheidet. Die Harnwegsinfektion haben wir eigentlich immer gehabt, aber die Leberenzyme sind mir jetzt bei der Vorbereitung das erste Mal ins Auge gesprungen. Dann müssen wir uns noch über die Patientenrelevanz von Gewichtsreduktion und Blutdrucksenkung unterhalten. Dies sind die Punkte, die ich an dieser Stelle adressieren möchte.

Ich würde jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einfürend aus seiner Sicht die wesentlichen Dinge bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG darzustellen, und dann würden wir in unsere übliche Frage-Antwort-Runde gehen. Wer beginnt? – Herr Pfannkuche, bitte schön.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Vielen Dank, Herr Hecken, für die Begrüßung und die Erteilung des Wortes. Sehr geehrte Damen und Herren! So kurz vor den Feiertagen eine weitere Anhörung zum Thema Diabetes – ich sage bewusst: eine weitere. Ich habe gestern Abend noch einmal in die Verfahrensübersicht hineingeschaut und habe festgestellt, heute sind die Anhörungen fünf und sechs zum Thema Diabetes in diesem Jahr, nach zwölf in den vergangenen beiden Jahren. Ich denke, es gibt immer wieder Fragestellungen, die sich wiederholen, im Detail gibt es aber Unterschiede zwischen den Verfahren, auch innerhalb einer Substanzklasse. Auf diese Unterschiede wollen wir heute Empagliflozin-spezifisch eingehen.

Meine Kolleginnen und Kollegen, die heute dabei sind, haben Sie schon erwähnt: Frau Professor Kretschmer von Lilly, verantwortlich für Market Access, Herr Professor Woerle, er ist bei uns im Hause verantwortlicher Therapiegebietsleiter für Diabetes, Herr Broedl neben ihm ist unter anderem verantwortlich für das gesamte klinische Entwicklungsprogramm von Empagliflozin gewesen, Herr Mehlburger ist bei uns für das Frühbewertungsdossier aus medizinischer Sicht mitverantwortlich gewesen, und Herr Pfarr ist der verantwortliche Projektstatistiker. Damit haben wir geballtes Know-how dabei.

Wir von Boehringer Ingelheim sind fest davon überzeugt, dass die hier zur Bewertung vorliegende Datenbasis, die auf einem Studienprogramm von rund 13.000 Patienten basiert, robust ist, den höchsten Qualitätsansprüchen genügt und die relevanten Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit beantwortet. Im Folgenden möchte ich anhand von drei Thesen den Zusatznutzen von Empagliflozin kurz begründen.

Erstens. Die vorliegende Evidenz entspricht vollumfänglich den methodischen und inhaltlichen Anforderungen des AMNOG. Hierzu sei ergänzend erwähnt, dass sowohl die direkt vergleichende Studie als auch die vorgelegten indirekten Vergleiche den Zulassungsstatus von Empagliflozin widerspiegeln. In der direkt vergleichenden Studie wurden nur Patienten mit einem HbA1c ≥ 7 und ≤ 10 eingeschlossen, die zuvor mit einer täglichen Metformindosierung von > 1.500 mg oder der maximal tolerierten Metformindosis behandelt wurden. Diese Dosis wurde in der Studie auch unverändert beibehalten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie Glimepirid wurde gemäß den Vorgaben der Fachinformation eingesetzt. Das heißt, in vierwöchigen Abständen wurde in 1-mg-Schritten auf die Höchddosis von 4 mg erhöht. Der in der Studie gewählte Nüchternplasmaglukosewert für eine Dosiserhöhung lag im mittleren Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird, und stellt eine Sollbestimmung dar, die im Sinne einer individuellen Therapie auch umgesetzt werden konnte. Die zur Bewertung vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher basieren auf Studien aus dem Boehringer-Ingelheim-Entwicklungsprogramm, die in Planung und Durchführung sehr ähnlich sind, was sich unter anderem in vergleichbaren Endpunktdefinitionen und auch ähnlichen Baseline-Daten zeigt.

Meine zweite These ist: Empagliflozin ist ein sicherer und verträglicher Wirkstoff zur Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus. Zu diesem Punkt wird Herr Broedl, wenn Sie erlauben, Herr Hecken, im Nachgang noch Weiteres ausführen.

Meine dritte These ist: Empagliflozin zeigt einen patientenrelevanten Zusatznutzen durch eine klinisch relevante Vermeidung von Hypoglykämien, eine Gewichtsreduktion und eine Senkung des Blutdrucks. Die in den indirekten Vergleichen gezeigten Effekte sind sowohl untereinander als auch zu

den Ergebnissen der direkt vergleichenden Studie konsistent. Dies bestätigt auch der weitere indirekte Vergleich, den wir in der Stellungnahme neu eingereicht haben. Der patientenrelevante Zusatznutzen zeigt sich unter anderem in einem circa zehnfach geringeren Risiko für bestätigte und potenziell schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien mit einer Plasmaglukose < 54 mg/dl. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich, dass dieser Zusatznutzen nicht auf die Titrationsphase beschränkt ist, sondern für den gesamten Studienzeitraum gilt. Dies hat das IQWiG in seiner Nutzenbewertung auch so bestätigt. Zusätzlich werden bereits ein Jahr nach der Zulassung im Jahr 2015 die Ergebnisse einer kardiovaskulären Outcome-Studie vorliegen.

Wir von Boehringer Ingelheim sind vom Zusatznutzen und der Sicherheit von Empagliflozin, das wir in unserem Stammwerk in Ingelheim produzieren, fest überzeugt. Wir wünschen uns, dass Patienten in Deutschland dauerhaft von dieser neuen Therapieoption profitieren können, wie dies auch in 40 Ländern weltweit bislang möglich ist.

Wenn Sie erlauben, Herr Hecken, würde ich gerne für meine zweite These an Herrn Broedl übergeben, der das untermauert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Broedl, dann bitte zur Sicherheit, weil das auch mit Blick auf eine ganze Reihe von Punkten adressiert worden ist.

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank. – Mir ist es wichtig, einige grundlegende Dinge hervorzuheben. Die Arzneimittelsicherheit von Empagliflozin liegt Boehringer Ingelheim, aber auch mir als Arzt persönlich am Herzen. Das klinische Studienprogramm von Empagliflozin war mit 13.000 Patienten das zum Zeitpunkt der Zulassung größte Studienprogramm, das jemals im Bereich Diabetes durchgeführt wurde, davon 8.000 Patienten behandelt mit Empagliflozin, sodass die Beurteilung der Sicherheit von Empagliflozin auf mehr als 7.700 Patientenjahren beruht. In diesem Zusammenhang darf ich Sie noch einmal auf die kardiovaskuläre Endpunktstudie hinweisen. Diese Studie wird weitere Informationen bezüglich kardiovaskulärer, aber auch allgemeiner Sicherheit liefern und wird nächstes Jahr in der zweiten Jahreshälfte vorgestellt. – Herzlichen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Könnten Sie, einfach um die Dinge zu konkretisieren, denn zwei, drei Sätze zu den Genitalinfektionen, zu den Leberenzymwerten und zu dem numerischen Ungleichgewicht der Anzahl der Nieren- und Blasenkarzinome sagen? Das sind so Punkte, die hier im Raume stehen, neben den kardiovaskulären Punkten, zu denen Sie eben gesagt haben, dass Sie sich eben mit den Dingen auseinandersetzen, denn das ist für uns von ganz großem Interesse, jenseits des Frage, ob die Studie belastbar, verwertbar ist. Das IQWiG hat im Appendix gleichwohl eine Bewertung vorgenommen. Da stehen diese ganz konkreten Punkte im Raum, und über diese ganz konkreten Punkte sollten wir uns heute unterhalten. Dass Sie versuchen, ein sicheres Arzneimittel zu produzieren, ist so selbstverständlich wie das Amen in der Kirche, weil alles andere am Ende nicht genehmigungsfähig wäre. Die Frage hier ist: Sind mit der Anwendung dieses Wirkstoffs möglicherweise Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse verbunden, die geeignet sein könnten, einen möglicherweise gegebenen minimalen oder größeren positiven Effekt, was Hypoglykämien oder sonstige Dinge angeht, zu saldieren, oder nicht? Darüber müssen wir uns konkret unterhalten. – Bitte schön.

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Herr Hecken, wenn Sie erlauben, greife ich genau Ihre Reihenfolge auf. Sie hatten Genitalinfektionen zuerst erwähnt. Wenn Sie in das große Studienprogramm schauen, stellen Sie fest, dass die überwiegende Mehrzahl von Genitalinfektionen nur einmalig auftrat. Die

überwiegende Anzahl der Genitalinfektionen war in der Ausprägung mild. Das heißt, die Patienten waren sich der Beschwerden bewusst, wurden aber in keiner Weise in ihrem Alltagsleben beeinträchtigt. Von ganz besonderer Bedeutung ist, dass die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen, Genitalinfektionen, sich zwischen Placebo und Empagliflozin in keiner Weise unterschieden. Wenn Sie erlauben, Herr Hecken, würde ich vielleicht die Kollegen aus der Klinik bitten, eine Stellungnahme abzugeben, inwieweit die Behandlung im klinischen Alltag durchführbar ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich würde gerne zwei, drei Takte zu den Leberenzymen hören. Bei den Genitalinfektionen wurde auch bei vergleichbaren Bewertungen immer wieder gesagt: Sind behandelbar, sie gehen irgendwann weg, und es ist wunderbar. – Eine negative Veränderung der Leberenzymwerte ist aus meiner Sicht besonders bewertungs- und darstellungsbedürftig, weil das möglicherweise ganz andere Folgen hat. Vielleicht dazu noch zwei, drei Takte. Dann würde ich natürlich den Klinikern die Möglichkeit geben, dazu Stellung zu nehmen. Es kann von mir aus jetzt auch ein Kliniker antworten, dann würden wir die Fragerunde eröffnen. Damit wir die Dinge einfach einmal auf den Punkt bringen und wir nicht über Gott und die Welt reden, das ist, glaube ich, ganz wichtig.

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Noch einmal: Leberwerterhöhung. Ich darf kurz darstellen, wie wir Lebersicherheit in unserem großen Studienprogramm adressieren. Erstens. Leberwerte werden laborchemisch erfasst und beurteilt. Dazu sage ich gleich ein Wort. Zweitens. Mögliche Nebenwirkungen, die mit Lebererkrankungen zusammenhängen, werden erfasst und als Nebenwirkung ausgewertet. Drittens. Wir beurteilen die Medikamentenexposition bei Patienten mit verschiedenen Graden der Leberfunktionsstörungen, um zu sehen, ob Empagliflozin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angepasst werden muss.

Lassen Sie mich zu dem ersten Punkt kommen, den Sie auch als kritischen Punkt angesprochen haben, Leberwerterhöhungen. Im Mittel führt Empagliflozin verglichen mit Placebo zu keinerlei Leberwerterhöhung. Ganz im Gegenteil, wenn Sie Transaminasen oder Gamma-GT ansehen, kommt es tendenziell zu einer Abnahme der Leberwerte unter Empagliflozin. Wenn Sie nun eine bestimmte Laborkonstellation anschauen, bei der die Leberwerte über einen bestimmten Grenzwert ansteigen, sehen Sie, dass es wenige Ereignisse mehr auf Empagliflozin vs. Placebo sind. Sowohl Boehringer Ingelheim als auch ein externes Expertengremium als auch die europäische Zulassungsbehörde wie auch die US-Zulassungsbehörde FDA haben jeden einzelnen Fall dieser Leberwerterhöhung angesehen und sind zu dem Schluss gekommen, dass kein kausaler Zusammenhang nachzuweisen ist, da es Alternativerklärungen gibt. Dies findet sich so auch in der Fachinformation wieder.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen von den Klinikern? Herr Woerle, bitte.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer): Ich möchte einen Punkt ansprechen, um es etwas in die Perspektive zu setzen. Wir haben nahezu 13.000 Patienten untersucht. Die Leberwerterhöhungen werden kategorisiert, also Leberenzymerrhöhung, zehnfache Erhöhung, zwanzigfache Erhöhung etc. Da finden Sie im gesamten Programm mit nahezu 13.000 Patienten 2 Fälle auf Empagliflozin 10 mg, 4 Fälle auf Empagliflozin 25 mg, also insgesamt 6 Fälle, über die wir bei einer schwerwiegenden Leberenzymerrhöhung überhaupt diskutiert haben. Diese Fälle, wie Herr Broedl eben ausgeführt hat, haben wir untersuchen lassen. Da stellen sich dann solche Fälle dar, dass ein Patient zum Beispiel eine Hepatitis C hatte, die als Ursache der Leberenzymerrhöhung herangezogen werden muss.

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

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Weiterhin zur Leberwertabklärung: Ich sagte Ihnen, die zweite Möglichkeit und Art und Weise, wie wir Lebersicherheit beurteilen, ist, indem wir unerwünschte Nebenwirkungen anschauen. Ich zitiere hier aus unserem Einreichungsdokument, das Ihnen vorliegt, das ich Ihnen aber auch gern unmittelbar oder im Nachgang zur Verfügung stellen würde. Patienten, die einen Bericht als Leberschaden hatten, traten in 1,5 Prozent auf Placebo auf, in 1,2 Prozent auf Empagliflozin 10 mg und in 1,4 Prozent auf Empagliflozin 25 mg, sodass Sie hier keinen erhöhten Bericht von Leberschaden hatten.

Abschließend lassen Sie mich bitte noch darauf hinweisen, dass Empagliflozin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht dosisangepasst werden muss.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich möchte hier nur ganz klar sagen, damit nicht der Eindruck entsteht, als würden wir hier in irgendeiner Form Probleme an den Haaren herbeiziehen wollen: Nach meiner Kenntnis, die aus einer relativ sorgfältigen Vorbereitung auf die heutige Anhörung resultiert, haben auch die Zulassungsbehörden dieses Problem, von dem Sie sagen, dass es kein echtes Problem sei, der Leberenzymwerte adressiert und hier auch noch Daten nachverlangt. Insofern ist das jetzt nicht etwas, wo wir nächstens darüber nachdenken, wie wir Ihnen ein Problem bereiten können, sondern wo eben schon Zulassungsbehörden gesagt haben, man muss es immerhin im Auge behalten. Deshalb meine Frage, weil ich das im Augenblick nicht präsent habe: Was müssen Sie konkret den Zulassungsbehörden liefern und bis wann, und ist das, was Sie denen liefern müssen, das, was eben von Ihnen als Programm vorgestellt wurde, dass jedem einzelnen Fall nachgegangen wird, wo Sie den Hepatitis-C-Patienten gefunden haben, den man jetzt wahrscheinlich dank der Neuerungen in der Arzneimittelforschung bald in seiner Viruslast unter null bringen kann und dann hoffentlich auch seine Leberenzymwerte wieder in manierliche Bahnen kommen, den wir damit dann nicht nur statistisch, sondern auch gesundheitlich, was die Krankheit angeht, eliminieren könnten. Also: Wie sieht das mit den Zulassungsbehörden aus?

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Vonseiten der FDA haben wir nur ein Post-Marketing-Requirement, das ist, unsere laufende kardiovaskuläre Endpunktstudie zu beenden. Die FDA ist der Meinung, dass die Daten aus dieser Studie reichen, sowohl kardiovaskuläre Sicherheit, aber auch Lebersicherheit und mögliche andere allgemeine Sicherheitsfragen, die vielleicht heute auch auf den Tisch kommen, zu beurteilen. Vonseiten der EMA ist ebenso gebeten, die kardiovaskuläre Endpunktstudie zum Ende zu bringen. Zudem sind wir hier angehalten, eine PASS, also eine Post-Authorisation Safety Study – eine epidemiologische Studie –, zu machen. Das sind die zwei Requirements, nichts anderes.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bis wann die zweite?

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Für die zweite wurde mit den Behörden vereinbart, dass wir erst den Uptake von Empagliflozin in Europa beobachten und dann zur Behörde zurückgehen und sagen, der Uptake ist entsprechend, dass wir bis 2017/2018/2019 berichten können. Bei der kardiovaskulären Endpunktstudie ist der Fall klar. Da haben wir uns committed und gesagt, bis Ende nächsten Jahres liegt der Bericht vor.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke. – Fragen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Eine ganz kurze Zwischenfrage – es kann sein, dass Sie es schon irgendwo im Dossier geschrieben haben –: Über welche Dosierung geht die kardiovaskuläre Endpunktstudie, über beide?

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Beide Dosen, 10 mg und 25 mg.

Frau Dr. Chr. Müller: Beide Dosen von Anfang an geplant. Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen der Bänke? – Herr Kaiser, IQWiG.

Herr Dr. Kaiser: Danke für die Ausführungen. Ich habe eine Frage ganz konkret zu Ihrer Aussage, die indirekten Vergleiche zeigen Konsistenz mit dem direkten Vergleich. Heißt das, dass aus Ihrer Sicht die indirekten Vergleiche das häufigere Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Empagliflozin im Vergleich zu Glimepirid bestätigen? Wenn sie das nämlich nicht tun, weiß ich nicht, was Sie mit „Konsistenz“ meinen. Meines Erachtens – um meine Antwort darauf zu geben – ist da sehr wohl eine Konsistenz zu der direkt vergleichenden Studie, denn Sie haben durch den indirekten Vergleich eine erhebliche Impräzision; das sehen Sie an den breiten Konfidenzintervallen. Von den Effektschätzungen sind Sie aber nach wie vor im negativen Bereich für Empagliflozin.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Pfarr, bitte.

Herr Pfarr (Boehringer): Herr Kaiser, wir haben drei indirekte Vergleiche gerechnet. Zwei, die initial im Dossier auch präsentiert worden, hatten sozusagen einen positiven Trend bezüglich der SAE. Der dritte indirekte Vergleich, den wir aufgrund Ihrer Anforderungen noch durchgeführt haben, hat einen negativen Trend. In dieser Hinsicht haben Sie recht. Wir sprechen aber von Konsistenz der Ergebnisse, weil wir insgesamt der Meinung sind, dass das SAE-Ergebnis, das wir in der isolierten Studie 1245.28 gesehen haben, ein Zufallsbefund ist und die beiden anderen indirekten Vergleiche das nicht belegt haben. In dieser Hinsicht sprechen wir von Konsistenz der Ergebnisse.

Herr Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Eine Anmerkung dazu. Wenn Sie zum Beispiel auf den indirekten Vergleich zu Linagliptin eingehen, dann gibt es, denke ich, eine ausführliche Diskussion darüber, was dort auch an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aufgrund des Studiendesigns registriert worden ist. Da gibt es eine Bewertung, die vor zwei Jahren durchgeführt worden ist. Es ist insofern auch nicht ganz einfach, von Konsistenz zu sprechen, weil Sie die Hälfte der Daten der direkt vergleichenden Studie schlicht und einfach ignorieren, und zwar dadurch, dass Sie in dem einen indirekten Vergleich den indirekten Vergleich für einen 52-Wochen-Vergleich anlegen. Damit gehen Ihnen natürlich die Daten aus der zweiten Studiehälfte des direkten Vergleichs verloren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Pfarr, dazu.

Herr Pfarr (Boehringer): Wir haben lange diskutiert, ob wir die indirekten Vergleiche auf 52 Wochen und/oder 104 Wochen auslegen. Aus statistischer Sicht war ich durchaus offen, zu mischen. Uns wurde aber von unterschiedlichen Kolleginnen und Kollegen in der Industrie, aber auch aus dem universitären Umfeld nahegelegt, um überhaupt die Akzeptanz der indirekten Vergleiche in diesem Gremium zu erhöhen, die 52 Wochen, die nun einmal für alle Studien auch zur Verfügung standen, als primäres Zeitintervall zu nehmen. Deshalb haben wir uns auf 52 Wochen für den indirekten Vergleich geeinigt. Wir haben aber auch noch Sensitivitätsanalysen für bestimmte Parameter bezüglich 104 Wochen durchgeführt, also 104 Wochen gegen 52 Wochen gemischt.

Generelle Anmerkung zu der Linagliptin-Studie, die Sie angeführt haben. In der Linagliptin-gegen-Glimepirid-Studie gab es einen tendenziell ähnlich starken Vorteil für Linagliptin. Das heißt, das Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen lag im Vergleich zu Glimepirid bei 0,75. – Ent-

schuldigung, ich habe mich verrechnet. Glimperid hat ein 1,2-fach erhöhtes relatives Risiko gegen Linagliptin. Wir haben in einer direkt vergleichenden Studie zu Linagliptin keinen Unterschied bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse festgestellt. Wir gehen davon aus, dass auch die anderen Studien, die wir heranziehen können, letztendlich belegen, dass das isolierte Ergebnis der 1245.28 einen Zufallsbefund darstellt. Wir beziehen uns auch auf die übergreifenden Analysen. Wir müssen jetzt in den Kontext eine isolierte Studie und die übergreifenden Analysen stellen. Für uns ist eine übergreifende Sicherheitsauswertung letztendlich eine prospektive und in diesem Fall mit EMA und FDA abgestimmte Metaanalyse, basierend auf den individuellen Patientendaten aller jemals mit Empagliflozin behandelten Patienten. Die wurden in verschiedenen Subpopulationen analysiert. Somit erfüllt eine ISS die höchste Hierarchiestufe der evidenzbasierten Medizin und ist in ihrer Bedeutung und Wertigkeit über einer isolierten randomisierten klinischen Studie anzusiedeln, selbst wenn diese zu klaren Schlussfolgerungen führen würde.

In den für unsere Fragestellungen wichtigen Analysepopulationen gibt es in den übergreifenden Analysen weder bezüglich aller unerwünschten Ereignisse noch bezüglich der Studienmedikationsabbrüche aufgrund von AEs noch bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse einen negativen Trend von 10 mg oder 25 mg Empagliflozin, weder im Vergleich zu Placebo noch im Vergleich zu allen Kontrollgruppen kombiniert – Kontrollgruppen kombiniert heißt Placebo, Sitagliptin, Metformin, Glimperid –, und dies vor dem Hintergrund, dass die mittlere Beobachtungsdauer und damit auch das Risiko von unerwünschten Ereignissen unter Empagliflozin höher war als unter Placebo.

Vielleicht darf ich noch kurz auf die die ICH E9 Guideline – Statistical Principles for Clinical Trials – verweisen. Diese besagt – ich darf frei übersetzen –: In den meisten Studien werden Aussagen zur Sicherheit und Verträglichkeit am besten durch deskriptive statistische Methoden adressiert, unterstützt durch Konfidenzintervalle, wo immer dies die Interpretation erleichtert. Weiter – auch wieder frei übersetzt –: Ohne Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit sollten vermeintlich statistische Signifikanzen mit Vorsicht interpretiert werden.

In der Gesamtschau haben wir also bei einer nicht den ICH-Empfehlungen entsprechenden statistischen Analyse einen statistisch nicht stabilen negativen Trend für SUEs, der sich jedoch nicht in allen anderen UE-Analysen widerspiegelt, welcher aufgrund anderer direkt vergleichenden Studien nicht zu erwarten ist, der sich nicht in den übergreifenden Analysen widerspiegelt und der auch nicht im Einklang mit den beiden indirekten Vergleichen des Dossiers steht, sodass wir insgesamt das SUE-Ergebnis der Studie 1245.28 als zufallsbedingt bewerten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Woerle will ergänzen.

Herr Dr. Woerle (Boehringer): Ich bin Mediziner, kein Statistiker, deswegen eine nicht methodologische Perspektive. Die Wirksamkeit ist immer der primäre Endpunkt einer einzelnen Studie. Auf die Sicherheit, vor allem wenn es um Nebenwirkungen geht, die seltener auftreten, sind einzelne Studien niemals angelegt und gepowert. Aus diesem Grund interpretieren wir die Sicherheit einer Substanz in unserer klinischen Entwicklung immer auf dem größten Datenpool, und das ist der gepoolte Datensatz der nahezu 13.000 Patienten. Was Herr Pfarr hiermit andeuten will: dass wir, wenn wir es als höchsten Evidenzgrad zur Beurteilung der Sicherheit einstufen würden, dieses Ergebnis einer einzelnen Studie nicht bestätigen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, eine Nachfrage oder Ergänzung.

Herr Dr. Kaiser: Eine Ergänzung dazu, sie passt eigentlich zu beiden Anmerkungen. So haben Sie Ihre Ausführungen im Grunde genommen auch angefangen. Es geht doch hier nicht um Zulassung, es geht doch hier nicht darum, zu hinterfragen, dass Ihr Arzneimittel ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis hat. Das hat die Zulassungsbehörde festgestellt. Die 13.000 Patienten, auf die Sie hinweisen, sind keine 13.000 Patienten zur Frage, ob Empagliflozin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Zusatznutzen hat. Auch die individuellen Patientendaten, die Sie gerade erwähnt haben, sind doch ein Sammelsurium von verschiedenen Vergleichen. Das ist hier nicht das Thema.

Das Thema ist, ob Empagliflozin im Vergleich zu Glimeperid einen Zusatznutzen hat, ja oder nein? Darauf müssen Sie eine Antwort geben. Darauf gibt auch eine Analyse, die über 13.000 Patienten geht, mit völlig unterschiedlichen Patientenkollektiven, völlig unterschiedlichem Risiko der Patienten, möglicherweise auch unterschiedlichem Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschtem Risiko für Hypoglykämien etc., keine Antwort. Vielmehr müssen Sie sich den direkten Vergleich zwischen Empagliflozin und Glimepirid anschauen. Vielleicht können Sie auch noch einmal sagen, wie viele der – von denen Sie eben gesprochen haben – individuellen Patientendaten, also der 13.000 Patienten, zusätzlich zu den bereits bekannten circa 1.500, die in der direkt vergleichenden Studie enthalten sind, ebenfalls aus einem randomisierten Vergleich von Empagliflozin mit Glimepirid stammen, ob es da überhaupt zusätzliche Patienten gegeben hat, und wenn ja, aus welchen Studien.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich würde jetzt zunächst Professor Mühlbauer um Ergänzung bitten. Wir haben uns das hier gerade noch einmal angeschaut, um es einfach festzumachen. Wir sehen, dass die EMA zunächst einmal bei den wichtigen potentiellen Risiken spezielle Hinweise bezogen auf Lebererkrankungen fordert und hier spezielle Warnungen und Handlungsanweisungen für den Gebrauch formuliert, dass in der PASS auch ausdrücklich Leberprobleme adressiert worden sind. – Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich denke, die wesentlichen Argumente sind gerade in den letzten Minuten gefallen. Ich möchte daran erinnern, dass das Ziel der Therapie nicht die Vermeidung von Nebenwirkungen, sondern die Verbesserung des Outcomes der Patienten ist. Das ist genau das, worauf wir warten, wenn wir eine Arzneimitteltherapie für den Diabetes mellitus einleiten. Wir wollen das Outcome der Patienten verbessern. Selbstverständlich wollen wir das mit Medikamenten tun, die möglichst wenig Nebenwirkungen haben. Das ist in Ordnung. Aber die Vermeidung von Nebenwirkungen ist nicht das primäre Therapieziel. Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft hat sich vollumfänglich der Einschätzung des IQWiG angeschlossen, dass zum jetzigen Zeitpunkt – ich betone: zum jetzigen Zeitpunkt –, das heißt vor Kenntnissen aus der tatsächlichen – ich nenne es flapsig – Outcome-Studie, die nächstes Jahr vielleicht zur Verfügung steht, tatsächlich ein Zusatznutzen nicht erkennbar ist.

Wir beziehen uns insbesondere natürlich auf den direkten Vergleich, auf die Studie 1245.28, weil man nur mit einer direkt vergleichenden Studie tatsächlich einen positiven Therapieeffekt nachweisen kann, also mit einer vernünftigen Kontrollgruppe. Ich stimme den Vorrednern zu, dass natürlich für die Sicherheitsbetrachtung das größere Kollektiv durchaus sinnvoll ist, wenn auch da die Datenqualität natürlich deutlich geringer ist.

Die Arzneimittelkommission hat ebenfalls kritisch angemerkt – das zielt jetzt tatsächlich auf den Outcome und das, was das Medikament in der Klinik bei unseren Patienten erreichen soll –, dass die Glukosezielwerte eher zu tief im Vergleich mit heutigen Therapieempfehlungen gewählt wurden. In

dieser Studie kann es ein erheblicher Prozentsatz der Patienten sein, die übertherapiert waren, das heißt Glukosewerte erreichten, die man aus heutiger Sicht gar nicht mehr erstrebenswert finden würde, insbesondere in der Betrachtung von Nutzen und Risiko. Wir sehen durchaus, dass diese Studie besser gemacht ist als andere Studien in diesem Fall. Herr Pfannkuche hat aufgezählt, wie viel Anhörungen und Stellungnahmen wir in diesem Indikationsgebiet hier schon hatten. In der Tat ist es so, dass die glimepiridbedingten Hypoglykämien auch über den längeren Zeitraum der Studie als nur in den ersten zwölf Wochen anhaltend beobachtet wurden. Es ist aber trotzdem anzumerken, dass diese Titrationsphase, die scharfe Titrationsphase von Glimepirid, eine starke Überlagerung darstellt, denn wir sehen schon eine Gewichtung in den ersten Wochen. Auch nur auf diese erste Zeit bezogen ist es erlaubt, einen Faktor 10 der Hypoglykämien abzuleiten. Ich würde von der Grafik, die Sie auch in der Dossierbewertung finden, eher von einer Verdreifachung ausgehen, und auch da ist nicht differenziert, ob das klinisch relevante oder nur tatsächlich festgestellte, sprich Fälle < 70 mg/dl Glukose waren.

Ebenfalls anzumerken ist, dass die Studie besser war als vorherige Studien, weil sie eine etwas geringere Glimepirid-Durchschnittsdosis hatte. Das gilt es als durchaus positiv anzumerken. Das Problem ist aber – damit komme ich auf meinen Hauptpunkt zurück –, der Endpunkt dieser Studie ist die HbA1c-Senkung gewesen. Das ist aus Sicht der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft als klinischer Endpunkt, der über das Outcome des Patienten etwas bedeuten soll, abzulehnen. Es ist inzwischen sehr klar, dass dieser HbA1c-Wert vielleicht eine therapeutische Orientierung darstellt, aber keineswegs einen prognostischen Faktor für das Outcome, was die Endpunkte angeht. Man hätte sich vielleicht auch in dieser Studie wünschen können, die Lebensqualität zu messen. Das wäre zumindest unterwegs eine gewisse Verbesserung gewesen.

Inwieweit der Verlust der Therapiekontrolle durch Uringlukose, weil wir erheblich Glukose in den Tubulus und damit in den Endurin befördern, hinderlich ist, mag man diskutieren, aber ich überlasse das eher den Klinikern. Es ist mit Sicherheit nicht mehr modernstes Therapieschema, über den Urinstix die Patienten zu steuern, aber vielleicht gibt es die eine oder andere ländliche Gegend, wo das durchaus noch gemacht wird.

Kommen wir zu den Nebeneffekten, hier den positiven Nebeneffekten. Da ist ohne Zweifel anzumerken, dass es zu einer leichten Gewichtsreduktion und zu einer leichten Blutdruckreduktion kommt. Das ist von der allgemeinen Betrachtungsweise durchaus begrüßenswert. Aber man muss das natürlich im Gesamtkontext des Nebenwirkungsrisikos sehen. Da hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft durchaus die Bedenken, die wir hier gerade in den ersten Minuten diskutiert haben, und sieht die durchaus als klinisch relevant an.

Ich denke, man muss unbedingt einen weiteren Fokus legen. Das ist die Glukose im Tubulussystem. Jahrzehntlang hat die Nephrologie und die Nephropharmakologie darum gerungen, bei diabetischen Patienten die Glukose als anerkannt und bekannt toxisches Agens aus dem Tubulus herauszubekommen, also am besten nicht in die Niere hineinkommen zu lassen. Jetzt haben wir ein Medikament, das zwar im S1-Segment – das ist der erste Abschnitt des proximalen Tubulus – die Glukosebelastung der Zellen reduziert, aber in den nachfolgenden Abschnitten extrem erhöht. Ich persönlich warne vor dem Anstieg von diabetischen Nephropathien. Das Problem an den diabetischen Nephropathien ist, dass die tatsächlich eine lange Vorlaufzeit haben. Wir reden von 7 bis 9, in manchen Fällen vielleicht 12 Jahren ab Anfang der Erkrankung. Dementsprechend sind natürlich alle Betrachtungen, ob Sie jetzt 7.000 oder 13.000 Patienten betrachten, mit dem großen Fehler behaftet, dass sie zu kurz sind.

Um abzuschließen: Wir sehen gegenüber anderen Verfahren und Substanzen, die wir hier verhandelt haben, gewisse Vorteile in der Methodik der klinischen Prüfung, insbesondere der direkt vergleichenden Studie. Wir warnen aber erheblich vor dem Nebenwirkungspotenzial, das aus unserer Sicht, aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht final abzuschätzen ist. Wir sind sehr erfreut, dass wir hier einmal einen Fall haben, dass eine Studie mit klinisch relevanten Outcome-Variablen zeitnah zu den Zulassungsstudien begonnen wurde. Das heißt, nächstes Jahr, im Verlauf des Jahres 2015, wissen wir dann vielleicht schon ein bisschen mehr. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. Ich würde vorschlagen, dass jetzt Herr Lack seine Frage stellt, weil sie in diesen Kontext passt.

Herr Lack: Ich habe eine Frage noch einmal zu den SUEs. In der direkt vergleichenden Studie 1245.28 gab es dieses statistisch signifikante schlechtere Ergebnis für Empagliflozin. Welche SUEs waren es denn, die zu diesem statistisch signifikant schlechteren Ergebnis ursächlich beigetragen haben?

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Broedl, bitte.

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Ich würde die Frage gerne beantworten. Wir haben, nachdem wir diese kleinen Unterschiede natürlich auch gesehen haben, jeden einzelnen Fall angesehen. Dann stellen Sie fest – das ist auch das, was wir in unserem Studienreport beschreiben –: Die allermeisten Nebenwirkungen, die gemeldet wurden, sind Einzelfälle. Sie sehen kein großes Pattern. Das tritt in verschiedenen Organklassen auf. Auch wenn Sie es bündeln, sehen Sie hier überwiegend Einzelfälle. Das ist der Grund, ohne dass ich Herrn Pfarr die Show stehlen will, warum wir immer wieder darauf zurückkommen, dass Sie, um seltene Nebenwirkungen oder eine Einzelproblematik beurteilen zu können, besser beraten sind, auf den großen Pool zurückzugehen, der präspezifiziert aufgesetzt wurde, als auf die Einzelstudie. Aber um Ihre Frage konkret zu beantworten: in überwiegenden Fällen Einzelfalldiagnosen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Hier geht es nicht um die Show des Einzelnen, sondern um die Gesamtperformance. – Bitte schön, Herr Pfarr.

Herr Pfarr (Boehringer): Herr Kaiser, direkt zu Ihrer Frage: Es gab nur eine Studie Head-to-Head gegen Glimperid. Jetzt gehen wir einmal davon aus, dass wir auf dieser Studienebene die Ergebnisse einfach einmal interpretieren, wie sie sind, und lassen die übergreifenden Analysen mit den ganz vielen Daten weg. Wir haben ein Problem des multiplen Testens. Das heißt, es gibt verschiedene Parameter, die werden in einer Studie getestet, und die Wahrscheinlichkeit einer Fehlansage, weil im Kontext von AMNOG nicht adjustiert wird, ist relativ hoch, konkret in der Größenordnung von 30 Prozent. Das heißt, selbst wenn kein Unterschied vorliegt, besteht die Wahrscheinlichkeit für eine Fehlansage bei unseren Endpunkten, Größenordnung sieben, von circa 30 Prozent.

Jetzt drehen wir das Ganze einmal um. Wir hätten als Firma einen positiven Claim, basierend auf der Datenlage, wie er jetzt SUE-mäßig gegen uns besteht. Was würde das IQWiG machen, was würden Zulassungsbehörden machen, was macht man normalerweise als Sensitivitätsanalyse? Man schaut nach, wie stabil dieses Ergebnis ist. Das haben wir jetzt auch einmal gemacht. Wir haben nachgesehen und haben abgeleitet, mit zwei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen weniger unter Empagliflozin und zwei mehr unter Glimperid, oder umgekehrt, wir lassen einmal die Empagliflozin-ergebnisse stehen und nehmen vier Patienten mit SUE zusätzlich in die Glimperidgruppe. Dann hät-

ten wir kein stabiles Ergebnis mehr, es wäre nicht mehr signifikant. Also entscheiden letztendlich vier Fälle darüber, ob wir uns hier über die Signifikanz unterhalten müssen oder nicht.

Diese vier Fälle möchte ich jetzt in den Kontext aller unter 25 mg Empagliflozin berichteten SUEs stellen. Da haben wir 573 Patienten mit SUEs. Vier im Vergleich zu 573 entspricht 0,7 Prozent der SUE-Fälle in den übergreifenden Analysen. In den übergreifenden Analysen hatten wir keinen negativen Trend, egal in welcher Population, egal auch welche UE-Definition wir anwenden. Wir sagen jetzt, die statistische Signifikanz der Einzelstudie 1245.28 hängt letztendlich von vier Patienten ab, 0,7 Prozent der insgesamt unter 25 mg Empagliflozin aufgetretenen SUE-Fälle. Nur um den Kontext zu sehen: Overall: kein Effekt. Vier Patienten deuten auf einen Effekt hin, der aus unserer Sicht zufallsbedingt ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich glaube, wir brauchen das an dieser Stelle nicht in extenso zu vertiefen, weil es für die finale Bewertung nicht die entscheidende Rolle spielt. – Herr Professor Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich möchte an die Ausführungen von Professor Mühlbauer von der AkdÄ anknüpfen und kurz auf die Niere eingehen. Es waren zwei Sachen vermischt worden. Die Glukosurie als Ursache einer schlechten Nierenfunktion, die man früher beobachtet hatte, war einfach immer die schlechte Diabeseinstellung, die zu einer diabetischen Nephropathie geführt hat. Wir wissen durch Familien, bei denen ein Gendefekt eine Glukosurie macht, dass diese Menschen gesund sind, ein normales Lebensalter erreichen und keinen kranken Phänotyp haben. Wir wissen auch aus den Langzeitstudien mit anderen SGLT-2-Inhibitoren, dass wir zumindest über vier Jahre publiziert gesehen keine Abnahme der Nierenfunktion haben. Soweit wir wissen, sind wir da auf einem guten Weg.

Dann wurde kurz die Hypoglykämiedefinition kritisiert. Es war einfach die Hypoglykämiedefinition der amerikanischen Diabetesorganisation, die in den Studien genommen wurde. Ich möchte auch noch einmal daran erinnern: Wir befinden uns hier in einer frühen Nutzenbewertung. Insofern sind da HbA1c-Werte immer üblich als Endpunkte für Studien. Wir haben in unserer Stellungnahme, der Stellungnahme der DDG, in Bezug auf das Nebenwirkungspotenzial verschiedener Substanzgruppen die retrospektive Studie von Bannister aufgenommen, die doch Nachteile für die Sulfonylharnstoffe zeigt. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gallwitz. – Herr Mühlbauer wollte direkt dazu etwas sagen.

Herr Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte ganz kurz erwidern. Ich stimme Herrn Gallwitz zu. Es gibt tatsächlich diese Beobachtungen an SGLT-2-minderexprimierenden Familien. Das sind aber keine Diabetiker, das kann man nicht miteinander verwechseln. Dass die Glukose im Tubulus oder in der Niere ein schädliches Agens ist, da wird, glaube ich, keiner der hier anwesenden mindestens forschenden Kollegen widersprechen. Es wird diskutiert, wie groß die Rolle ist. Es werden Entzündungsparameter induziert und, und, und. Darüber gibt es eine ganze Forschungsrichtung. Auf jeden Fall ist Glukose im Tubulus kein gesundes Agens. Das hat aber nichts mit den SGLT-2-Familien zu tun.

Ich stimme weiterhin zu, dass die Datenlage durch die Langzeitbeobachtungen besser wird. Aber wie ich ausgeführt habe, sind vier Jahre für die Entwicklung einer diabetische Nephropathie zu kurz. Wir

brauchen mindestens sieben Jahre. Wenn wir einen Mittelwert nehmen, brauchen wir wahrscheinlich eher zwölf Jahre, bis wir diese Frage beantwortet haben.

Ich mag abschließend daran erinnern – ich weiß nicht, wie oft ich noch das Wort ergreife –: Wir reden hier zu 95 Prozent der Zeit über unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Medikamenten. Ich würde eigentlich, wenn wir über Zusatznutzen für Patienten sprechen, lieber über den Nutzen, den wir mit dieser Arzneimitteltherapie den Patienten vermitteln, sprechen. Das Ziel der Therapie ist nicht die Vermeidung von Nebenwirkungen durch die Medikamente, sondern die Verbesserung des Outcomes, und darüber wissen wir von dieser Substanz zum gegenwärtigen Zeitpunkt nichts.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. Wir hatten das sehr wohl zur Kenntnis genommen, und selbst wenn wir es nicht getan hätten, so wäre im Wortprotokoll zu finden, dass Sie sagen, dass es zuvörderst auf den Zusatznutzen ankommt, der aber mit möglicherweise gegebenen unerwünschten Ereignissen natürlich in eine Beziehung gesetzt werden muss. Die unerwünschten Ereignisse sind umso bedeutender, je ungewisser der Zusatznutzen ist. Vor diesem Hintergrund sehe ich die Diskussion hier durchaus als zielführend an, vor allen Dingen auch deshalb, weil ich für mich heute etwas Neues gelernt habe: Die mit den SGLT-2-Familien zusammenhängenden Probleme waren mir bisher nicht bekannt. – Jetzt gehen wir weiter. Herr Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Wir haben ein Sammelsurium an Themen, die noch offen sind. Ich versuche, ein paar aufzugreifen. Das Erste ist die Frage des indirekten Vergleichs und wie weit der Studienpool vollständig ist oder nicht vollständig ist. Wir haben im Dossier eine Studie begründet ausgeschlossen, weil die Laufzeit der primären Studie zu kurz war und wir einen Patientenselektions-effekt in der Extensionsstudie nicht hundertprozentig ausschließen konnten. Wir haben jetzt dennoch für die Stellungnahme die Analyse noch einmal durchgeführt und mit der Stellungnahme eingereicht, sodass wir an dieser Stelle sagen: Der Studienpool ist vollständig und kann zur Bewertung herangezogen werden.

Ein anderes Thema, das noch offen war, war die Frage, welche Relevanz Blutdruck und Gewicht haben. Die absoluten Werte einzuschätzen, ist nicht immer so einfach. Deswegen haben wir an dieser Stelle im Dossier auch noch einmal Responderanalysen durchgeführt, bei denen wir die Therapiezielvorgaben aus der Nationalen Versorgungsleitlinie, aus nationalen Leitlinien genommen haben und geschaut haben, wie viele Patienten denn diese Zielwerte erreichen, um auch noch einmal die klinische Relevanz an dieser Stelle darzulegen. Da konnten wir zeigen, dass wir statistisch signifikante Vorteile sehen.

Thema war noch die Therapieempfehlung. War der Nüchternplasmaglukosewert zu hart eingestellt, ja oder nein? Ich kann an dieser Stelle zum einen wiederholen, dass er im mittleren Bereich von Leitlinienempfehlungen liegt. Zum Zweiten, wenn wir uns unsere Studiendaten noch einmal ansehen, sehen wir, dass knapp 40 Prozent der Patienten am Ende der Titrationsphase auf der höchsten Glimperidosis eingestellt waren, obwohl bei 75 Prozent der Patienten der Zielnüchternblutzucker noch nicht erreicht worden ist. Das spricht hier eher dafür, dass in der Studie sehr konservativ und schon individuelle Bedürfnisse berücksichtigend vorgegangen worden ist.

Ansonsten ist noch das Thema Nieren- und Blasenkarzinom offen, das Sie ganz am Anfang angesprochen haben, Herr Hecken, ebenso das Thema Nierensicherheit, das zuletzt in der Diskussion aufkam, und das Thema Harnwegseffekte. Zu allen drei Punkten würden Herrn Broedl und ergänzend Herr Woerle Stellung beziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich würde ihnen anheimstellen, ob Sie es sofort beantworten oder ob wir es am Schluss machen. Zunächst eine Wortmeldung von Herrn Schnell.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forscherguppe Diabetes): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich wollte zu den Ausführungen von Professor Mühlbauer ergänzen, der doch mit Blick auf die Vergleichsstudie Glimperid hier verschiedene, wie wir ebenso finden, positive Signale sieht, niedrigere Hypoglykämienrate. wir haben sehr viel über mögliche andere Nebenwirkungen gesprochen. Hier ist es eine Studie, die klar über den Verlauf zeigt – wir haben uns die Grafik gerade noch einmal angeschaut –, dass der Endpunkt, niedrigere Hypoglykämieraten zu haben, unter Empagliflozin im Vergleich zu Glimperid erreicht wurde. Ich wollte noch auf den Aspekt Einzelfallbeobachtungen hinweisen. Die laufende kardiovaskuläre Endpunktstudie ist eine Sicherheitsstudie. Wir wissen, dass, auch wenn im Verlauf einer Studie sich mögliche Signale mit Blick auf Nebenwirkungen abzeichneten, hier auch interveniert würde. Das heißt – das haben wir in anderen Studien auch erlebt –, dass ein partielles Unblinding erfolgt, sodass wir hier mit dem Verlauf und dem nahen Ende im nächsten Jahr bisher keine Hinweise haben, dass aus einzelnen Fällen, wie auch Herr Broedl ausgeführt hat, sich ein Rückschluss auf ein Nebenwirkungsprofil in einem stärkeren Ausmaß ziehen lässt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schnell. – Herr Woerle, bitte.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer): Zur Nierensicherheit möchte ich zwei Dinge anmerken. Wir haben eine dedizierte Studie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, GFR < 60 und < 30 durchgeführt. Die Studie ist im *Lancet* publiziert. Sie zeigt a), dass die glomeruläre Filtrationsrate über den Behandlungszeitraum von einem Jahr sich nicht verschlechtert. Wir zeigen b) in der Studie, dass die Rate der Albuminexkretion, also Makroalbuminurie – das ist ein allgemein anerkannter Marker der potentiellen diabetischen Nephropathie –, sich verbessert, mit Sicherheit aber nicht verschlechtert. – Das ist der eine Punkt, den ich gerne anmerken möchte.

Für die SGLT-2-Inhibitoren gab es viele Diskussionen um Tumoren in der Blase etc. Ich möchte da noch einmal ganz explizit betonen, dass in unserem Entwicklungsprogramm keinerlei Imbalance für Tumoren im ableitenden Harnsystem zu verzeichnen ist.

Ein dritter Punkt. Ich verstehe in der Diskussion eines nicht. In der Glimperid-Studie wurde nahezu wortwörtlich die Fachinformation übersetzt und als Anleitung den Ärzten an die Hand gegeben. Nicht wir haben titriert, sondern der Studienarzt hat titriert und entsprechend der Anleitung wie in der Fachinformation abgeleitet. Als Vorbereitung hierfür haben wir extra noch einmal Subanalysen durchgeführt. Da zeigt sich, dass die Hypoglykämien, die am Anfang der Studie in der Tat am ausgeprägtesten sind, auf den Dosierungen 1 mg und 2 mg auftreten. Es ist also nicht so, dass innerhalb von zwei Wochen oder von vier Wochen auf 4 mg hochtitriert wurde, ohne Rücksicht auf Patienten, sondern es wurde, wie es sich gehört, mit niedrigsten Dosierungen angefangen, und trotz der niedrigen Dosierungen wurden diese deutlich überhöhten Hypoglykämien gesehen. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Broedl, bitte.

Herr Dr. Broedl (Boehringer): Ich darf noch ergänzen. Herr Woerle hat es zum Teil schon erwähnt. Sie hatten explizit die Frage nach Nieren- und Blasenzellkarzinom gestellt. Wie einige von Ihnen wissen, durften und mussten wir bei der FDA unser Dossier im Frühjahr dieses Jahres nachreichen. Wir haben uns diese Fälle explizit noch einmal angesehen. Ich kann Ihnen ganz klar versichern – die Daten liegen hier, wir können sie mit Ihnen teilen –: Es besteht keine Imbalance bezüglich der Tumoren der ableitenden Harnwege.

Zweitens: Zur Nierenfunktion und ganz kurz zu dem, was Herr Mühlbauer gesagt hat. Wir alle wissen, dass im Rahmen des Älterwerdens die Nierenfunktion abnimmt, 2 ml/min pro Jahr. Genau das ist das, was wir unter Glimepirid in der direkten Vergleichsstudie nach zwei Jahren sehen. Wenn Sie allerdings den Graphen für Empagliflozin anschauen, sehen Sie eine absolute Stabilisierung der Nierenfunktion. Ich darf das Ganze noch auf die Spitze treiben. Wir haben unsere Nierensicherheitsstudie in diesem Jahr im *Lancet* publiziert, begleitend mit einer Physiologiestudie, die den Wirkmechanismus von Empagliflozin beschreibt. Es liegt uns alles vor. Wenn das Interesse besteht, teilen wir es gerne mit Ihnen. Diese beiden Publikationen haben ein *Lancet*-Editorial bewirkt, das Herr Mühlbauer kommentiert, ob die Kombination von SGLT-2 mit ACE, die komplementäre Wirkmechanismen haben, nicht sogar die Therapie der Zukunft für die diabetische Nephropathie sein darf. Das ist spekulativ. Die Outcome-Studie wird uns mehr zeigen. Aber ich will nur betonen, dass es auch diametral andere Ansichten gibt.

Zu guter Letzt: Sie hatten Harnwegsinfektionen angesprochen. Hier kann ich betonen, dass, basierend auf dem 13.000-Mann-Studienprogramm, typischerweise nur einmalig die Harnwegsinfektion aufgetreten ist, typischerweise mild. Wenn Sie Therapieabbrüche Placebo vs. Empagliflozin für Harnwegsinfektionen anschauen: keinerlei Unterschied. Wenn Sie schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen Placebo vs. Empagliflozin anschauen: keinerlei Unterschied. Wenn Sie Pyelonephritiden, also die Nierenbeckenentzündung, oder Urosepsis anschauen: keinerlei Unterschied zwischen Empagliflozin und Placebo.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich möchte nicht spontan die *Lancet*-Publikation oder das Editorial oder die sich notwendigerweise daran anschließende fachliche Diskussion auf diversen Kongressen vorwegnehmen, aber Herr Professor Mühlbauer hatte sich an dieser Stelle gemeldet, um hier auch den wissenschaftlichen Diskurs mit Blick auf die heranwachsende akademische Jugend voranzubringen. Vielleicht ganz kurz dazu, Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Das geht wirklich ganz kurz. Ich möchte kurz auf das *Lancet*-Editorial eingehen. Das ist, wie Sie gesagt haben, spekulativ. Es bezieht sich nämlich auf tierexperimentelle Daten an extrem speziell genetisch veränderten Mäusen. Das sind sehr spezialisierte Mäuse. Das Labor und der Laborleiter sind mir gut bekannt. Es ist ein ehemaliger Kollege in Amerika. Dementsprechend ist das noch viel Fantasie. Aber ich habe es auch erwähnt, im S1-Segment sehen wir tatsächlich ein paar Verbesserungen. Wir wissen nicht, was die Glukose hinterher macht. Da die Nierensituation nicht ganz so unkompliziert seitens der Zulassungsbehörden gesehen wird, seitens der EMA respektive CHMP, möchte ich noch einmal betonen, dass die Substanz < 60 ml GFR, sprich: bei einer nur mäßig eingeschränkten Nierenfunktion, gar nicht gegeben werden soll. Das ist der derzeitige Zulassungsstatus vom Sicherheitskomitee in der EMA. Dementsprechend glaube ich nicht, dass wir das mit der Nierenfunktion so ganz unter den Teppich kehren können. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir sind zwar schwer im Zeitverzug, aber der Jubilar nimmt rege am Zeitgeschehen teil. Können Sie mir einmal erklären, was „spezialisierte Mäuse“ sind?

(Heiterkeit)

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ja, das sind nicht normale Mäuse, sondern das sind Mäuse, die sind genetisch entweder durch Kreuzung oder auch durch aktive genetische Veränderungen, Knockout, Knockin, und wie die Mäuse alle heißen, verändert. Teilweise sind sie prädisponiert und erreichen irgendwie das Fünf- bis Zehnfache ihres normalen Körpergewichts, haben sehr spezialisierte

Nierenfunktionen, entwickeln einen Spontandiabetes, entwickeln einen Diabetes nur, wenn sie mit Glukose behandelt werden, und, und, und.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich kann es mir vorstellen. Danke schön. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Eigentlich wollte ich eine Frage zur Einstiegsdosierung stellen. Die werde ich auch noch stellen, aber ich muss ganz kurz etwas zu dem Vortrag zu den SUEs fragen. Ich wollte es nicht so stehen lassen. Herr Pfarr, Sie haben da sehr viel herumgerechnet, wie viele Ereignisse mehr oder weniger dann den signifikanten Nachteil, den wir hier sehen, bei einer großen Patientengruppe unter das Signifikanzniveau drücken würden. Zum einen würde ich mich dagegen verwehren, zu sagen, dass das Einzelfälle sind, was hier auch anklang, denn es geht um Patienten, die dieses Ereignis haben. Es liegt in der Natur der Sache, dass das so erfasst wird. Bei dieser Argumentation hat sich mir die Frage aufgedrängt, warum wir solche Studien machen. Bei dieser großen Patientenzahl mit in jedem Arm fast 800 Patienten sehen wir einen signifikanten Unterschied. Wenn wir sagen, mit ein paar Patienten mehr oder weniger wäre es nicht mehr signifikant, insofern beachten wir das nicht, können wir immer irgendwo eine Grenze finden, bei der man sagt, es ist signifikant oder nicht. Dann ist es einer mehr oder weniger, der den Unterschied macht. Da stellt man die ganze Systematik infrage. Dann bräuchte man diese Sachen nicht mehr zu machen. – Dies einfach als Anmerkung. Sie können gerne etwas dazu sagen.

Die Frage bezieht sich auf die Einstiegsdosierung 25 mg vs. 10 mg. Sie haben nun durchaus Studien, in der Sie die 10-mg-Dosierung als Arm haben mitlaufen lassen. Trotzdem kam die Zulassung für die Firma relativ überraschend. Sie hatten ursprünglich eine Zulassung für 25 mg. – Herr Woerle, Sie schütteln den Kopf. Es ist nicht richtig, gut. Es war einfach meine Frage, ab welchem Zeitpunkt dieser Arm in den Studien als Standardarm mitgelaufen ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön für die Frage, Frau Müller. – Herr Woerle.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer): Ich will die Fragen, die noch offen stehen, der Reihenfolge nach beantworten. Ganz kurz zur GFR. Der Cutoff von 60 ist nicht primär aus Bedenken der Sicherheit der Patienten gewählt worden, sondern primär aus Bedenken der Wirksamkeit. Aufgrund des Mechanismus der Filtration von Glukose über den Urin ist die Wirksamkeit der SGLT-2-Inhibitoren bei einer Nierenfunktion von < 60 ml GFR reduziert, und deswegen empfiehlt man, es darunter nicht weiter zu geben.

Zum *Lancet*-Editorial. Herr Mühlbauer, ich würde Sie bitten, die Literatur des Editorials zu lesen. Da finden Sie auf Literaturstelle 7 einer Arbeit von Cherney et al. mit Patienten mit Typ-1-Diabetes, wo beschrieben wird, dass der glomeruläre Filtrationsdruck reduziert wird. An Referenzstelle 9 finden Sie eine Arbeit von Barnett et al. zu Patienten mit Typ-2-Diabetes. Dies nur als Anmerkung.

Zu der Frage Einstiegsdosierung und welche Dosen wir getestet haben. Kurz einen historischen Exkurs. Ich bin der Therapiegebietsleiter. Ich hab diese Substanz von der First-in-Man-Studie bis jetzt über die letzten acht Jahre begleiten dürfen. In der Phase II haben wir die Dosis-Wirkung-Beziehung etabliert und haben gesehen, dass wir aus unserer Sicht mit 4-Wochen-Studien ein ideales Dosis-Wirkung-Prinzip haben. Deswegen haben wir die 25 mg als die primäre Dosierung vorgestellt. In der weiteren Interaktion oder auch Diskussion haben wir aber gesehen, dass auch die 10 mg eine durchaus wirksame Dosierung sind. Deswegen haben wir für die Phase III für nahezu alle Studien einschließlich der kardiovaskulären Outcome-Studie beide Dosierungen, also 10 mg und 25 mg, gewählt. In der Head-to-Head-Studie versus Sulfonylharnstoff haben wir, weil wir gesagt haben, dass

das unserer Meinung nach die voll wirksame Dosis ist, nur die 25 mg getestet. In der Interaktion mit Behörden wurde dann die Frage gestellt: Warum wollen Sie nur die 25 mg registrieren, 10 mg ist doch eine ebenso wirksame Dosierung? In dieser Interaktion mit den Behörden hat man sich dann darauf geeinigt, dass man die 10-mg-Dosierung, da sie voll wirksam ist, für alle Patienten empfehlen kann, und wenn es notwendig ist, kann man die Dosis auf 25 mg anpassen. – Beantwortet das Ihre Fragen?

Frau Dr. Chr. Müller: Nicht ganz, weil mir immer noch nicht ganz klar geworden ist, warum gerade in der direkt vergleichenden Studie diese niedrige Dosierung nicht verwendet wurde, weil sich scheinbar doch sehr früh abgezeichnet hat, dass die 10-mg-Dosierung ebenfalls eine wirksame Dosierung ist und auch potentielle Nebenwirkungen hat.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer): Wir sind der festen Überzeugung, beide Dosierungen sind wirksam. Der Unterschied in der HbA1c-Absenkung zwischen 10 mg und 25 mg, wenn man sich alle Studien anschaut, liegt im Bereich von 0,06 bis 0,1 Prozent HbA1c. Das ist eine relativ flache Dosis-Wirkung-Kurve, ganz klar.

Eines möchte ich nicht gerne im Raum stehen lassen. Wir schauen jeden einzelnen Patienten an. Ich habe es vorhin angemerkt. Wenn wir ein Serious Adverse Event sehen, also ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, dann wird jede Fallakte von uns angeschaut, weil wir uns natürlich um jeden Patienten prinzipiell sorgen. Der Punkt, der, glaube ich, von der Methodik gemacht werden wollte, ist, dass es durch Zufalls-Findings zwei Events hier oder da mehr oder weniger gibt. Wichtig ist, wenn Sie sich die Adverse Events in der Studie anschauen: vergleichbar. Adverse Events Leading to Discontinuation, also Studienabbrüche: vergleichbar. Aus irgendeinem Grund haben wir in der einen Studie eine Imbalance für Serious Adverse Events, die wollen wir auch gar nicht wegdiskutieren. Wir haben – um das noch einmal zu sagen – in Organklassen geschaut, also Nebenwirkungen Herz-Kreislauf, Nebenwirkungen Niere, Nebenwirkungen Haut etc. Wir sahen keinen Pattern, dass man sagt, eine bestimmte Nebenwirkung ist auf Empagliflozin immer häufiger aufgetreten. Das Fehlen des Patterns zusammen mit den Adverse Events ohne Leading to Discontinuation etc. ließ sich nicht nachvollziehen und ließ uns letztendlich zur Schlussfolgerung kommen, dass es sich um einen Zufallsbefund handelt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zu dieser Thematik zwei Anmerkungen. Ich komme zu dem letzten Punkt, den Sie gemacht haben. Sie haben in Ihrer Stellungnahme zu der Wertung eines spezifischen unerwünschten Ereignisses darauf hingewiesen, dass es eine Doppelzählung gibt, also eine Zählung im Sinne von Auswertung auf Basis der Organklasse und dann Auswertung auf Basis der einzelnen Terms. Das ist sicherlich eine berechtigte Anmerkung. Wir haben das auch entsprechend dargestellt. Man muss dann halt schauen, wie man diese Auswertung macht. Man darf diese Dinge sicherlich nicht einfach zusammenzählen. Meine Frage ist: Haben Sie Analysen zu den unerwünschten Ereignissen, wo Sie das, was Sie separat erhoben haben und bei dem Sie sagen, Doppelzählungen machen da sicherlich keinen Sinn, ohne Hypoglykämien vorgelegt? Bei den unerwünschten Ereignissen in Ihrer direkt vergleichenden Studie sehen Sie eine Vielzahl der dort registrierten unerwünschten Ereignisse auf Basis von Hypoglykämien in der Glimepiridgruppe, was auch nicht anders zu erwarten war, wenn Sie die Hypoglykämien so sehen. Gibt es Analysen, bei denen Sie das herausgerechnet haben, um abschätzen zu können, welche unerwünschten Ereignisse eigentlich ohne diese Hypoglykämien aufgetreten sind? – Das wäre die erste Frage.

Dann möchte ich Ihnen etwas aus einer vergangenen Bewertung vorlesen: nicht fataler Myokardinfarkt oder nicht fataler Schlaganfall, erheblicher Zusatznutzen, Wahrscheinlichkeit, Hinweis. Das ist ein Zitat von Ihnen, in einer Situation, wo Sie auf Basis von unerwünschten Ereignissen, die Sie zu Linagliptin erhoben haben, mit einem Unterschied von 9 versus 21 Patienten hier einen erheblichen Zusatznutzen noch nicht einmal mit einem Anhaltspunkt, sondern mit einem Hinweis sehen. Da haben Sie keine dezidierte statistische Diskussion geführt, ob Sie irgendwelche Probleme mit multiplem Testen oder sonstigen Dingen haben. Also, man muss schon aufpassen, ob die Argumente, die man hier anführt, erstens wirklich sachgerecht sind und ob sie zweitens nicht auf einen selbst zurückfallen, wenn man sie wirklich vollständig und konsistent beachtet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Pfarr, bitte

Herr Pfarr (Boehringer): Zu Ihrer Frage, ob wir auch die Hypoglykämien herausgerechnet haben: Nein, das haben wir nicht. Es gibt bei der Safety-Analyse ein gewisses Standardverfahren. Es gibt die MedDRA Points to Consider, nach denen auch wir auswerten. Das heißt, wir haben auf SOC-Ebene analysiert, wir haben die SOCs, wie Herr Woerle gesagt hat, auch interpretiert. Es gibt bei den SOC-Analysen zwangsläufig auch Zufallsbefunde. Es gibt die von Ihnen angeführten Analysen mit overall einem negativen Trend. Wir argumentieren mit Doppelzählung. Es bleibt nichts übrig. Wir haben aber auch positive Trends, die wir keinesfalls in den Vordergrund stellen oder überinterpretieren. Wir haben – nur als Beispiel – scheinbar eine signifikante Überlegenheit bei der SOC „Vascular disorders“, wir haben eine signifikante Überlegenheit bei der SOC „Investigations“, wir haben aber diese scheinbare Überlegenheit auch nicht in den Vordergrund gestellt. Wir gehen davon aus, dass, wenn wir uns das Gesamtprofil ansehen, das Profil innerhalb der einzelnen SOCs und das Profil bei den isoliert dargestellten AEs of Special Interest, also der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse, wir mit dieser Analyse, wie sie auch in der 1245.28-Studie durchgeführt wurde, die unerwünschten Ereignisse ausreichend adressieren.

Noch einmal: Generell sind wir der Meinung, dass die vorher mit den Behörden abgestimmte übergreifende Analyse doch die Richtung vorgibt. Wir haben das Problem, dass wir scheinbar gegen SU, gegen Glimeperid, einen negativen Trend haben. Wir haben keinen Hinweis auf einen negativen Trend gegen Placebo. Das würde jetzt implizieren, SU sind positiv. Jetzt haben Sie, Herr Kaiser, die Studie von Linagliptin angeführt. Da möchte ich noch einmal die Daten nennen. Hier hatten wir einen Effekt scheinbar von 1,2 relativem Risiko zugunsten von Linagliptin bezüglich der unerwünschten Ereignisse. Bei unseren direkt vergleichenden Studien zu Linagliptin haben wir keinen Effekt. Wir haben auch eine Studie in der Monotherapie mit über 200 Patienten pro Gruppe gegen Sitagliptin durchgeführt. Auch da gibt es keinen Trend, dass die Daten für Empagliflozin bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse schlechter sein sollten. Wir gehen also aufgrund dieser Overall-Datenlage, des integrierten Summary of Safety als auch der Einzelstudien – ich habe die drei aufgeführt – davon aus, dass sich unsere Schlussfolgerung, dass es sich um einen Zufallsbefund handelt, bestätigt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es hierzu noch weitere Frage von der Patientenvertretung, von den Bänken? – Das sehe ich nicht. Gibt es noch das Bedürfnis von weiteren Stellungnehmern, sich ergänzend zu äußern? Sonst würde ich dem pU die Gelegenheit geben, das, was aus seiner Sicht jetzt noch anzumerken ist, zusammenfassend darzustellen, denn wir drehen uns langsam im Kreis. Das können wir bis 16 Uhr oder 17 Uhr machen. Ich will den Weihnachtsbaum erst morgen kaufen. Aber wir haben heute noch eine weitere Diabetes-Anhörung. Daher würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, aus Ihrer Sicht zusammenfassend das vorzutragen, was noch zu sagen ist. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Professor Woerle.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer): Es ist mir nur ein persönliches Anliegen, weil ich es so nicht im Raum stehen lassen möchte, was Sie erwähnt haben, Herr Kaiser: Da handelt es sich um Events einer einzelnen Organklasse. Meine Argumentation hier ist ganz klar, dass wir hier keinen Pattern von Adverse Events über verschiedenste Organklassen hinweg sehen. Das, denke ich, muss man einfach differenzieren.

Das Zweite haben wir auch damals gesagt. Es ist eine explorative Analyse. Wir befinden uns hier in einer frühen Nutzenbewertung. Ich denke, in dieser Phase der frühen Nutzenbewertung – Blutdruckabsenkung, HbA1c-Absenkung bei gleichzeitiger deutlicher Zunahme an Hypoglykämien – unterstützt das eigentlich unsere Schlussfolgerung sehr. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Sehr geehrter Herr Hecken, vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar abschließende Worte zu sagen. Eingestiegen bin ich mit drei Thesen, dass die vorliegende Evidenz den methodischen inhaltlichen Anforderungen des AMNOG vollumfänglich entspricht, dass Empagliflozin ein sicherer und verträglicher Wirkstoff ist und dass Empagliflozin einen patientenrelevanten Zusatznutzen durch eine klinisch relevante Vermeidung von Hypoglykämien, die Gewichtsreduktion sowie durch eine Senkung des Blutdrucks zeigt. Ich denke, den patientenrelevanten Zusatznutzen, den man hier sieht, sollte man noch einmal betonen, weil die Diskussion zuvor sehr stark um das Thema Sicherheit ging. Auch bei dem Thema Sicherheit sind wir der Ansicht, dass die vorliegenden Daten ausreichend sind, um die Sicherheit angemessen zu beurteilen, und dass dies die Daten auch zeigen.

Wir denken, dass die vorgelegten Daten den Zulassungsstatus von Empagliflozin widerspiegeln und dass die Studien, sei es in den indirekten Vergleichen untereinander oder auch bei den indirekten Vergleichen zu dem direkten Vergleich, konsistente Ergebnisse zeigen und dass dies alles eine ausreichende Datenbasis für die Nutzenbewertung darstellt.

Wir sind vom positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis sehr überzeugt und sehen auch, dass dies andere Behörden ähnlich schon bestätigt haben. Wir können beispielsweise sagen, dass das NICE Anfang Januar eine positive Empfehlung veröffentlichen wird, dass das SMC auch schon eine Empfehlung für Empagliflozin ausgesprochen hat.

Bereits im Jahr 2015 werden auch die Endpunktdaten vorliegen. Ich denke, das ist ein ganz wichtiger Punkt, weil damit sehr wichtige Daten vorliegen werden, die bei vielen Fragen, die diskutiert worden sind, weiter Licht ins Dunkle oder vermeintlich Dunkle bringen und die Datenbasis weiter verstärken. Ich will damit noch einmal betonen, dass es ein ganz großes Commitment der Firma gewesen ist, diese Endpunktstudien bereits vor der Zulassung zu starten. Wir sind von der Sicherheit und von der Substanz vollstens überzeugt

Wir können nur noch einmal sagen: Die Datenbasis ist hochwertig. Wir sehen einen Zusatznutzen. Wir wünschen uns, dass dies in der weiteren Diskussion entsprechend zur Sprache kommt.

Zum Abschluss möchte ich sagen: Vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Kurz vor Weihnachten typisch wünsche ich Ihren Familien und Ihnen allen ein gesegnetes Weihnachtsfest und einen guten Start ins neue Jahr. Ich denke, es war ein anstrengendes Jahr für uns alle, und wir haben uns die ruhigere Phase jetzt mehr als redlich verdient. – Herzlichen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben, was wir hier diskutiert haben. Auch Ihnen selbstverständlich Danke – wir haben uns in diesem Jahr mehrfach gesehen, wir werden uns im nächsten Jahr häufiger begegnen – für das Miteinander, das naturgemäß nicht immer in einhellige Resultate eingemeindet ist, aber doch immer vernünftig in der Sache war. Wir wünschen Ihnen auch ruhige Festtage und alles Gute. Wir bekommen am 23. noch zwei Dossiers zur Vorprüfung, das ist dann ganz hübsch, da wir einer gesetzlichen Frist unterliegen und das dann binnen zehn Werktagen abgearbeitet werden muss. Leider sind der Heilige Abend und Silvester nach der juristischen Definition ein Werktag. Das tut uns furchtbar leid. Wir werden auf eine Änderung der entsprechenden gesetzlichen Regelung hinwirken. Danke, dass Sie da waren, und einen guten Heimweg.

Schluss der Anhörung: 12.47 Uhr