

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Albiglutid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. Februar 2015  
von 15.42 Uhr bis 16.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Hennig  
Herr Dr. Welte  
Frau Dr. Seidel  
Frau Unmüßig

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

Frau Dr. Kleine-Vossbeck  
Frau Dr. Peters

Angemeldeter Teilnehmer für die **Forschergruppe Diabetes e. V. am Helmholtz Zentrum München:**

Herr Prof. Dr. Schnell

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

Herr Dr. Gabler  
Herr Dr. Trampisch

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

Herr Dr. Bartmus  
Herr Dr. Fresenius

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

Frau Orben  
Herr Dr. Werner

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

Frau Prof. Dr. Kellerer  
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden:**

Herr Prof Dr. Birkenfeld

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

Frau Dr. Nicolay  
Frau Beck

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AstraZeneca:**

Frau Merens  
Frau Wilkens

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

Herr Dr. Klebs  
Frau Dr. Koch

Beginn der Anhörung: 15.42 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Es geht um einen Wirkstoff zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Basis des Stellungnahmeverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Dezember 2014, in der das IQWiG für die Anwendungsgebiete A, C und D keinen Zusatznutzen gesehen hat, für das Anwendungsgebiet B1 Anhaltspunkte für einen geringen Zusatznutzen, für das Anwendungsgebiet B2 keinen Zusatznutzen.

Es sind eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen. Stellung haben genommen GSK – klar, als pharmazeutischer Unternehmer –, der Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die Forschergruppe Diabetes am Helmholtz Zentrum München, Professor Dr. Birkenfeld vom Universitätsklinikum Dresden, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk und der vfa.

Ich begrüße heute hier – ich bedaure, dass ich jetzt die Namen durchdeklinieren muss, aber das müssen wir für das Protokoll haben – Herrn Dr. Hennig, Herrn Dr. Welte, Frau Dr. Seidel und Frau Unmüßig von GlaxoSmithKline, Frau Dr. Kleine-Vossbeck und Frau Dr. Peters von Janssen-Cilag, Herrn Professor Dr. Schnell von der Forschergruppe Diabetes am Helmholtz Zentrum, Herrn Dr. Gabler und Herrn Dr. Trampisch von Boehringer, Herrn Dr. Bartmus und Herrn Dr. Fresenius von MSD – das mit dem Namen ist irgendwie unpassend, aber gut, daran kann man nichts ändern –,

(Heiterkeit)

Frau Orben und Herrn Dr. Werner vom vfa, Frau Professor Dr. Kellerer und Herrn Professor Dr. Müller-Wieland von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Herrn Professor Dr. Birkenfeld von der Universitätsklinik Dresden, Frau Dr. Nicolay und Frau Beck von Lilly, Frau Merens und Frau Wilkens von AstraZeneca, Herrn Dr. Klebs und Frau Dr. Koch von Novartis. Dann haben wir Sie alle. Seien Sie uns nochmals herzlich willkommen.

Ein kleiner verfahrensmäßiger Hinweis, auch wenn er für diejenigen, die häufiger hier sind, langweilig wird: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bei jeder Wortmeldung das Mikrofon benutzen und entsendende Organisation oder Unternehmen nennen.

Aus meiner Sicht sollten heute in der Anhörung neben den Punkten, die aus Ihrer Sicht wichtig sind, vor allem die Fragestellungen hinsichtlich des Verzerrungspotenzials bei den Hypoglykämieendpunkten, hier insbesondere Titration bzw. Dosiserhöhung von Glimepirid, HbA1c- bzw. NPG-Verläufen, der Vermengung und Gewichtung potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, der unberücksichtigten Endpunkte, vor allem asymptomatischen Hypoglykämien, Gewichtsreduktion, Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Pankreatitis, unerwünschten Ereignissen also von besonderem Interesse, und auch die Frage, wieso keine Daten zur Lebensqualität vorliegen, besprochen werden. Das wäre möglicherweise relevant für die Beurteilung der Reaktionen an der Injektionsstelle. Dies sind aber nur drei, vier Punkte, die uns ins Auge gesprungen sind, die wir auf alle Fälle abarbeiten müssen. Ich würde zunächst dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht kurz die wesentlichen Punkte aus der Stellungnahme darzustellen, und danach würden wir in eine hoffentlich muntere und zielführende Frage- und-Antwort-Runde eintreten. Wer möchte beginnen? – Frau Seidel, bitte schön.

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, dass wir als Firma GSK im Rahmen dieser Anhörung nochmals unseren Standpunkt zur Nutzenbewertung von Albiglutid vorbringen und mit Ihnen diskutieren dürfen.

Auf die von Ihnen, Herr Hecken, genannten Punkte möchte ich sehr gerne im Folgenden eingehen, denn das sind auch aus unserer Sicht die Punkte, die uns hier besonders wichtig sind.

Als Erstes möchte ich meine Kollegen vorstellen, die mit mir hier vertreten sind. Mein Name ist Daniela Seidel, ich bin Ärztin und leite bei GlaxoSmithKlein den medizinischen Fachbereich, zu dem auch Diabetes gehört. An meiner Seite Frau Unmüßig, die Sie schon aus einer der vorherigen Anhörungen kennen, sie ist Managerin im Bereich Gesundheitsökonomie, Herr Robert Welte, den Sie auch schon in dieser Runde kennen, er leitet den Bereich neue Produkte und Gesundheitsökonomie bei GSK, und mein Kollege Michael Hennig, er leitet den Bereich Biostatistik und Epidemiologie bei GSK.

Zunächst einmal darf ich sagen, dass wir den Bericht des IQWiG zu Albiglutid und seine Schlussfolgerungen grundsätzlich sehr begrüßen, denn das Institut ist zu der Einschätzung gekommen, dass für Albiglutid in Kombination mit Metformin ein Zusatznutzen vorliegt – grundsätzlich, auf die Details komme ich gleich noch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich wollte schon Schluss machen.

(Heiterkeit)

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Nein, so schnell und so einfach – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist die fünfte Anhörung am heutigen Tag. Wir haben schon Prostatakrebs, wir haben schon HIV diskutiert. Ich hatte jetzt schon Hoffnung.

(Heiterkeit)

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Das ist uns bewusst. – Ich sage immer: Wir begrüßen es grundsätzlich, möchten natürlich bei einigen Dingen weiter ins Detail gehen.

Ganz kurz zu unserer Substanz. Da brauche ich, glaube ich, nicht weit auszuholen. Albiglutid ist ein Vertreter der GLP-1-Rezeptor-Agonisten, wird einmal wöchentlich subkutan mit einem Fertigen injiziert. Basis für die Zulassung war das HARMONY-Studienprogramm, acht Phase-III-Studien mit über 5.000 Patienten. Da wurde Albiglutid mit diversen Vergleichsmedikamenten verglichen. Für die heutige Diskussion steht eine Studie im Mittelpunkt, und das ist die Studie HARMONY 3, und auf die möchten wir auch fokussieren. Da wurde Albiglutid mit Glimepirid verglichen. Glimepirid ist die Vergleichstherapie, die auch vom G-BA bestimmt wurde. Auf der Basis dieser Studie ist das IQWiG zu der Einschätzung gekommen, dass ein Anhaltspunkt für einen „geringen“ Zusatznutzen vorliegt. Wir möchten heute natürlich darlegen, warum aus unserer Sicht, basierend auf den Ergebnissen der Studie, wir weiterhin überzeugt sind, dass ein Hinweis für einen „beträchtlichen“ Zusatznutzen für Albiglutid vorliegt.

Zwei Punkte sind für uns besonders wichtig, und die haben Sie, Herr Hecken, auch bereits erwähnt. Das ist zum einen das Verzerrungspotenzial bei den Hypoglykämien, zum anderen die Abwägung der klinischen Relevanz von Hypoglykämien mit den Reaktionen an der Injektionsstelle. Auf diese beiden Punkte möchte ich im Folgenden gern näher eingehen.

Lassen Sie mich zunächst zum Verzerrungspotenzial bei den Hypoglykämien kommen. Das IQWiG kommt zu der Einschätzung, dass für den Endpunkt Hypoglykämien ein hohes Verzerrungspotenzial besteht. Deshalb wurde die Aussagesicherheit lediglich als Anhaltspunkt eingestuft, denn nach der Einschätzung des Instituts liegt es an der Dosierung des Glimepirids – das Thema der Glimepiriddosierung wurden bereits in vielen Diabetes-Dossiers hier in extenso diskutiert –, der Initialdosis und der weiteren Dosissteigerung. Laut IQWiG könnten das Auswirkungen auf die Häufigkeit von Hypoglykämien in dem Glimepiridarm gehabt haben. Hier möchte ich ins Detail gehen.

In der HARMONY-3-Studie wurde im Glimепиридarm mit 2 mg begonnen, im Albiglutidarm mit 30 mg. Die Patienten waren mit Metformin vorbehandelt und hatten im Mittel einen Nüchternblutzucker von 170 mg/dl und einen HbA1c von 8,1 Prozent. Bei diesen Ausgangswerten denken wir, dass 2 mg durchaus eine adäquate Startdosis sind. Die Dosis konnte dann abhängig von der Blutzuckereinstellung in beiden Behandlungsarmen nach identischen Kriterien gesteigert werden, und zwar auf 4 mg bei Glimепирид und auf 50 mg bei Albiglutid. Man sieht im Ergebnis, dass der HbA1c-Verlauf und der Nüchternblutzuckerlauf in den ersten 24 Behandlungswochen exakt der gleiche war. Im weiteren Verlauf der Studie war der Albiglutidarm sogar niedriger gelegen. Trotzdem kam es über den gesamten Studienverlauf immer zu statistisch signifikant weniger Hypoglykämien.

Dass die Dosierung von Glimепирид zulassungskonform ist, darüber müssen wir, denke ich, nicht mehr diskutieren. Das hat zum einen das IQWiG anerkannt, und es gibt auch eine Stellungnahme des BfArM. Die entscheidende Frage ist nun: Sind die Ergebnisse zu den Hypoglykämien verzerrt, weil nicht alle sechs theoretisch möglichen Dosen in dieser Studie verwendet werden konnten? Wir haben uns hier wirklich sehr intensiv darum gekümmert, diese Frage zu beantworten. Wir sind in zweierlei Hinsicht vorgegangen. Zum einen haben wir uns gefragt: War die Startdosis von 2 mg zu hoch? Um diese Frage zu beantworten, haben wir eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der wir die ersten vier Wochen ausgeschlossen haben; denn wenn die Startdosis zu hoch gewesen wäre, hätte sich dieser Effekt ja in den ersten vier Wochen zeigen müssen. Das Ergebnis ist: Es kommt praktisch das Gleiche heraus, ob man den gesamten Zeitraum betrachtet oder die ersten vier Wochen ausschließt und den Folgezeitraum betrachtet. Deshalb das Ergebnis aus unserer Sicht: Die Startdosis hatte hier keinen entscheidenden Einfluss.

Die zweite Frage – auch die wurde in diversen Verfahren diskutiert –: Ist die Dosissteigerung ein Nachteil für Glimепирид gewesen? Dafür haben wir wieder eine Untersuchung gemacht. Wir haben nämlich geschaut: Wo traten denn die Hypoglykämien auf? Traten die bei der niedrigen Dosis, 2 mg, auf, oder traten die bei Patienten auf, die auf die 4 mg hochtitriert wurden? Auch hier hat sich gezeigt, dass eher bei der niedrigen Dosis die Hypoglykämien aufgetreten sind und nicht in der Gruppe, die gesteigert wurde. Auch das spricht für uns dafür, dass hier durch die Dosissteigerung keine zusätzlichen Hypoglykämien bei Glimепирид provoziert wurden.

Als Letztes muss man sagen: Die Robustheit der Daten, egal wie man Hypoglykämien anschaut, die symptomatischen Blutzucker unter 70 mg/dl, Blutzucker unter 54 mg/dl, immer haben wir einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil für Albiglutid mit einer Risikoreduktion um die 80 Prozent. Deshalb kann man aus unserer Sicht die Frage, ob die Ergebnisse bei den Hypoglykämien durch die Dosierung von Glimепирид verzerrt sind, klar mit Nein beantworten. Es spricht alles dafür, dass diese deutliche Risikoreduktion substanzspezifische Aspekte des Glimепиридs widerspiegelt und nicht durch die Dosis und die Dosissteigerung hervorgerufen wurde.

Lassen Sie mich zum zweiten Punkt kommen, und der ist mir fast noch wichtiger. Hier geht es um die Abwägung der klinischen Relevanz von Hypoglykämien versus die Reaktionen an der Einstichstelle. Das IQWiG kommt hier zu der Einschätzung, dass der Nachteil der Reaktionen an der Injektionsstelle den Vorteil bei den Hypoglykämien zwar nicht vollständig aufheben kann, aber das Ausmaß des Zusatznutzens wird von „beträchtlich“ auf „gering“ abgeschwächt. Ganz klar – ich glaube, darüber brauchen wir nicht zu diskutieren –, beim Endpunkt „Reaktionen an der Injektionsstelle“ besteht ein Nachteil von Albiglutid, das gestehen wir hier auch vollkommen zu. Man muss sich aber bewusst sein: Über welchen Nachteil sprechen wir hier, welches Schadenspotenzial ist damit verbunden? Dazu möchte ich aus der Fachinformation zitieren. Da heißt es: Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt, und typischerweise handelt es sich um Hautausschlag, Erythem und Juckreiz an der Injektionsstelle. – Dem gegenüber stehen Hypoglykämien. Die sind bekannt-

termaßen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden, mit einer erhöhten Mortalität, aber auch mit einem erhöhten akuten Gefährdungspotenzial für Patienten. Nicht zuletzt aus diesem Grund hat auch die Nationale Versorgungsleitlinie für Diabetes die Vermeidung von schweren Hypoglykämien als oberstes Therapieziel einer antidiabetischen Therapie ausgegeben. Das gelingt laut NVL am besten durch den Einsatz von Therapieoptionen, die kein bzw. nur ein sehr geringes Hypoglykämierisiko besitzen, wie zum Beispiel mit Albiglutid; denn diese Substanz hat per se nicht die Möglichkeit, Hypoglykämien auszulösen. Die Insulinsekretion des Pankreas wird blutzuckerabhängig getriggert und nicht quasi unabhängig wie beim Sulfonylharnstoff. Schlussendlich ist es aber eine klinische Einschätzung, die der G-BA für diesen Endpunkt erstmals treffen muss, wie Hypoglykämien gegen die Reaktionen an der Injektionsstelle aufgewogen werden können und müssen.

Damit komme ich zum Schluss. Aufgrund der dargestellten Argumentation sind wir weiterhin überzeugt, dass für Albiglutid in Kombination mit Metformin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen besteht. Wir freuen uns darauf, diese Argumente in der heutigen Anhörung mit Ihnen zu diskutieren. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Seidel. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte auf Ihre beiden Punkte antworten und auf sie eingehen. Sie haben gerade die Zahlen für den Nüchternblutzucker und auch für den mittleren HbA1c-Wert zu Studienbeginn genannt und daraus geschlossen, dass eine Startdosis von 2 mg adäquat ist. Ich denke nicht, dass man auf Basis eines Mittelwerts über eine Studienpopulation unbedingt auf die individuell zu gebende Startdosis schließen kann. – Dies vielleicht als Eingangsstatement.

Zur Startdosis. Wir sind uns einig, dass die Dosierung von Glimepirid fachinformationskonform gegeben worden ist. Trotzdem – auch das sieht die Fachinformation vor – ist eine individuelle Anpassung notwendig. Die Dosierungen von 1 mg und 3 mg sind den Ärzten und damit auch den Patienten einfach vorenthalten worden. Das heißt, es ist zwar innerhalb der Zulassung von Glimepirid, aber die Zulassung ist nicht ausgereizt worden. Das heißt, man hat keine Information darüber, wie viele Patienten eigentlich mit 1 mg hätten starten müssen und bei wie vielen Patienten von denen, die mit 1 mg gestartet sind, die Dosierung überhaupt im Verlauf der Studie auf 2 mg hätte erhöht werden müssen. Auch wenn man eine Sensitivitätsanalyse der Hypoglykämien im Verlauf macht und sieht, dass bei den Patienten mit 2 mg vermehrt Hypoglykämien auftreten, heißt das noch lange nicht, dass die alle adäquat dosiert worden sind. Auch eine Sensitivitätsanalyse, die die ersten vier Wochen ausblendet, beantwortet diese Frage nicht, weil auch da genau das gleiche Problem dahinterliegt. Es ist aus unserer Sicht auch völlig unklar, aus welchem Grund die Studie so angelegt worden ist, wie sie angelegt worden ist; denn man hätte ohne Weiteres so vorgehen können, dass man die Glimepiriddosis einfach ausreizt und dass die Patienten tatsächlich gemäß ihrer individuellen Bedürfnisse therapiert werden. Das wäre durchaus möglich gewesen. Deswegen bleibt schlussendlich eine Unsicherheit, was die Hypoglykämien angeht.

Zur Abwägung von Hypoglykämien und Reaktionen an der Injektionsstelle. Für die Bewertung haben wir die Situation vorgefunden, dass es einen Anhaltspunkt für geringeren Schaden bei Hypoglykämien und einen Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden bei den Reaktionen an der Injektionsstelle gibt, und diese gegenübergestellt. Natürlich haben wir nicht gesagt, das wiegen wir komplett auf. Wir haben durchaus den Stellenwert der Reaktionen an der Injektionsstelle einbezogen. Deswegen sind wir nur bei „gering“ gelandet. Das ist einfach der Grund.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte replizieren?

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Sie haben richtig gesagt, die Werte, die ich zitiert hatte, 170 mg/dl und 8,1 Prozent beim HbA1c, waren Mittelwerte, und Mittelwerte haben natürlich eine gewisse Streuung, sodass man hier nicht sicher sein kann, dass wirklich exakt für jeden Patienten die richtige Startdosis gewählt wurde. Allerdings muss man beim Studiendesign, gerade bei einer solchen großen Studie – es war eine vierarmige Studie; wir betrachten hier nur den Arm Albiglutid und Glimpepid – gewisse Kompromisse im Design eingehen. Auch Albiglutid hat zwei Dosen, 30 mg und 50 mg. Denen hat man zwei Dosen Glimpepid gegenübergestellt, 2 mg und 4 mg, um einfach ein praktikables Studiendesign an dieser Stelle zu ermöglichen. – Zum Studiendesign kann mein Kollege noch ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Hennig, bitte.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Ein solches Studiendesign, wie Sie das angedeutet haben, hätte bedeutet, dass es eine Reihe von Scheintitrationen hätte geben müssen, wenn ich Sie da richtig verstehe, dass man einfach alle sechs theoretisch möglichen Dosen von Glimpepid ausreizt. Wir haben einfach die Situation, dass wir nur zwei zugelassene Dosen für unsere Substanz versus sechs der anderen Substanz haben. Es wäre eine Möglichkeit gewesen, das mit vier Scheintitrationen zu machen. Dabei muss man schon auch den Kontext berücksichtigen, in dem diese Studie stand. Frau Seidel sagte gerade schon, wir haben die Studie damals natürlich vor AMNOG-Zeiten aufgesetzt und haben die international auch in anderen Kontinenten durchgeführt, wo teilweise auch noch andere Glimpepiddosierungen zugelassen waren. Es gibt Länder, in denen Glimpepid auch mit 8 mg zugelassen ist. Nach Abwägung all dieser Aspekte des medizinisch Sinnvollen und methodisch Machbaren sind wir zu dem Konzept gekommen, wie wir es Ihnen dargestellt haben, sprich: mit den beiden Dosierungen, weil wir der Meinung waren, dass das ein sinnvoller Kompromiss all dieser Erwägungen, die wir gerade geschildert haben, ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Direkt dazu, Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ihre Argumente, dass das aus Praktikabilitätsgründen so durchgeführt worden ist, sind teilweise nachvollziehbar. Aber wenn man diesen einfacheren Weg wählt, muss man auf der anderen Seite die Unsicherheit in der Interpretation der Daten in Kauf nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Hennig.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Ja, da haben Sie natürlich recht. Wir haben mit den beschriebenen Sensitivitätsanalysen versucht, die Unsicherheit, die das Studiendesign zweifellos mit sich bringt, zu quantifizieren. Frau Seidel hat es im Eingangsstatement schon gesagt, wir haben mit den Sensitivitätsanalysen versucht zu zeigen, dass die Unsicherheit sehr gering ist. Insbesondere was die Startdosis anbelangt, sind wir der Meinung, dass wir ohne die vier Wochen, die wir da praktisch herausgerechnet haben, immer noch zu sehr ähnlichen Ergebnissen kommen, ebenso bei der anderen Sensitivitätsanalyse. In der Summe haben wir gemeint, mit den Sensitivitätsanalysen die Unsicherheiten zu minimieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Müller-Wieland, Sie hatten sich gemeldet. Unabhängig von dem, was Sie jetzt in dieser Diskussion sagen wollten, würde mich Folgendes interessieren. Herr Vervölgyi hat gesagt, wir haben auf der einen Seite einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, was die Hypoglykämien angeht, auf der anderen Seite einen Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden, was die Reaktionen an der Injektionsstelle angeht. Mich würde, weil das für die Beurteilung einer der zentralen Punkte ist, interessieren, wie Sie aus klinischer

Sicht diese Reaktionen an der Einstichstelle, an der Injektionsstelle, werten würden, auch weil das eben im Eingangsstatement anklang. Ist das ein beträchtlicher Schaden, oder ist das etwas, was ich eher als leichtere Nebenwirkung hinzunehmen möglicherweise bereit bin mit Blick auf die Vorteile, die ich bei den Hypoglykämien habe? Das ist für mich ein ganz entscheidender Punkt. Als Jurist sehe ich mich da derzeit außerstande, das richtig einzuordnen. Aber Sie können mir vielleicht dabei helfen. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Gerne, Herr Hecken. Insbesondere wollte ich auf beide Punkte kurz eingehen. Der erste Punkt ist die Hypoglykämiesicherheit und die mögliche Verzerrung bei Hypoglykämien. Wir haben in diesem Kreis die Diskussion über die Titrierung von Glimepirid schon häufiger geführt. Man sollte spezifisch darauf achten, welches Studiendesign diese Studie gehabt hat. Deswegen möchte ich gerne aus der klinischen Perspektive darauf eingehen, bevor das IQWiG diskutiert, wie man alltäglich die Patienten einstellt.

Der allererste Punkt ist, dass hier eine Studie vorgelegt wird, bei der der Abfall im HbA1c absolut deckungsgleich gewesen ist. Man kann das Ganze auch so sehen, dass Sie vom Ergebnis her eine perfekte versorgungsrelevante Studie gehabt haben, weil das HbA1c unter beiden Armen deckungsgleich abfiel und Sie dann die Frage stellen können: Wie ist es mit den Hypoglykämien? Die ist, wie bereits berichtet, positiv beantwortet worden.

Das Zweite ist: Klinisch war die Nüchtern glukose im Mittel 170 mg/dl; wenn man sich die Studie ansieht, dann sieht man durchaus die Streuung dieses Wertes. Das war in der Größenordnung von 160 mg/dl bis maximal 180 mg/dl. Aus meiner Sicht halte ich es für sehr unwahrscheinlich – ich glaube, kaum ein klinisch tätiger Diabetologe würde mit widersprechen –, dass bei einem HbA1c von 8,1 Prozent und einer Nüchtern glukose von 160 mg/dl bis 180 mg/dl irgendeiner mit 1 mg pro Tag anfangen würde, auch wenn das IQWiG dieses Studiendesign vielleicht begrüßen würde. In der Realität allerdings – wir wollen hier einzig und allein forschungsrelevante und damit auch für den Patienten relevante Fragestellungen erörtern –, ist, glaube ich, der Standard, mit 2 mg zu beginnen. Das Kriterium war ein HbA1c um die 7,5 Prozent. Das entspricht einer mittleren Glukoselage um die 170 mg/dl. Dass man dann nicht von 2 mg auf 3 mg geht, sondern gegebenenfalls die Dosis verdoppelt, um auch im Studiendesign adäquat zu testen, wie der Vergleich dazu ist, von 30 mg auf 50 mg Albiglutid zu erhöhen, halte ich für ein absolut rationales und versorgungsrelevantes Studienkonzept, das man, wenn es versorgungsrelevante Ergebnisse bringt, sicherlich nicht durch die geführte Argumentation infrage stellen sollte.

Ich fasse zusammen: Es gibt im Moment offensichtlich eine einzige Frage: War es adäquat, mit 2 mg zu beginnen, oder hätte man zwingend 1 mg machen müssen? Aus klinischer Sicht ist die Antwort: Man darf fast nicht mit 1 mg beginnen, sondern bei diesem Studiendesign war es absolut adäquat, mit 2 mg zu beginnen, ansonsten hätte man das Ergebnis vielleicht sogar negativ verzerrt. Also klare Antwort: 1 mg, diese Diskussion ist aus klinischer und versorgungsrelevanter Sicht nichtig.

Der zweite Punkt: das Abwägen. Es ist eine wahnsinnig schwierige Fragestellung. Deswegen war aus meiner Sicht die erste Frage: Wie kommt man zu der Einschätzung, dass es eine „beträchtliche“ Nebenwirkung ist? Es ist eine Injektion, es ist eine Einstichstelle. Häufig gibt es bei Injektion verschiedenster Substanzen – deswegen durchaus auch in der Placebogruppe; das darf man nicht vergessen – eine lokale Reaktion. Es ist eine lokale Reaktion, die nicht, und wenn überhaupt, nur bei Einzelnen, zum Abbruch der Therapie geführt hat und die im Verlauf auch nicht schlimmer wird, manchmal, beim Wechsel der Injektionsstelle, von der klinischen Relevanz her geringer wird. Das heißt: Ja, es gab eine Injektionsreaktion bei zumindest circa 15 Prozent der berichteten Patienten. Ich denke, das ist wichtig festzustellen. In der Bewertung würde ich mich überhaupt nicht anschließen, dass das eine

„beträchtliche“ Nebenwirkung ist, denn dann weiß ich nicht mehr, was „beträchtliche“ Nebenwirkungen sind. Das ist etwas, was auftritt, was man berücksichtigen muss, allerdings ist es mit Sicherheit nicht „beträchtlich“, sondern, wenn überhaupt, „minimal“.

Ich würde davor warnen, so etwas dann abzuwägen. Hypoglykämien – auch das haben wir in diesem Kreis schon häufig diskutiert – sind aus Sicht der Deutschen Diabetes Gesellschaft – auch wenn das andere anders sehen – potenziell mit schweren Folgen behaftet, sie können tödlich sein. Dann sollte man vorsichtig sein, das abzuwägen mit einer aus unserer Sicht kleinen Nebenwirkung an der Injektionsstelle – bei auch nur nicht mehr als 15 Prozent der Patienten, es ist gar nicht bei jedem.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Herr Rodewyk, bitte.

**Herr Dr. Rodewyk:** Ich habe zwei Fragen. Das eine ist: Wie häufig trat diese Geschichte mit der lokalen Reaktion auf, war das über die ganze Zeit, über das Jahr, oder war das nach zwei, drei Mal wieder weg? Das andere ist: Im alltäglichen Bereich, wenn wir uns die vorhandenen GLP-1-Agonisten anschauen, haben wir überwiegend die Patienten mit einem BMI über 30, die wir damit behandeln wollen und sollen. Jetzt waren zwei Drittel Ihrer Patienten in der Studie mit einem BMI über 30, ein Drittel war darunter. Ich habe versucht, eine Analyse zu finden, ob es unterschiedliche Ergebnisse zwischen denen, die einen BMI über 30 haben, und denen, bei denen er darunter war, gegeben hat. Ich habe es nicht gefunden. Haben Sie irgendwelche Daten dazu?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Seidel, bitte.

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Zu Ihrer ersten Frage. Über 40 Prozent der Patienten hatten nur einmal diese Reaktion an der Injektionsstelle, weitere 20 Prozent hatten zwei Ereignisse, und noch einmal 40 Prozent hatten mehr als drei Ereignisse an der Injektionsstelle. Dies nur, um es einmal ins Verhältnis zu setzen. Es ist nicht so, dass es bei jeder Injektion aufgetreten ist, sondern einmal, zweimal, aber es gibt auch Patienten, bei denen es mehrfach aufgetreten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nur um es auf die Reihe zu bringen, damit wir die Zahlen richtig haben. Herr Professor Müller-Wieland hat eben gesagt, diese Reaktionen treten bei 15 Prozent der Patienten auf. Von diesen 15 Prozent der Patienten haben dann 20 Prozent ein Ereignis gehabt, 20 oder 40 Prozent zwei Ereignisse und der Rest dann drei. Das heißt, das sind dann von der Gesamtpopulation – wenn ich als Jurist rechnen könnte, könnte ich Ihnen die Zahlen nennen – 3 oder 4 Prozent der Gesamtpopulation, die dann drei oder mehr Ereignisse hatten – nur damit die Zahlen richtig im Kontext stehen und im Protokoll richtig eingeordnet werden können. Dies nur zur Klarstellung.

(Herr Dr. Rodewyk: Bei wöchentlicher Applikation!)

– Ja, klar, einmal wöchentlich. – Das war keine Parteinahme, nur dass wir es sauber dokumentiert haben. – Bitte, Herr Hennig.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Ich bedanke mich für die Klarstellung, was die Häufigkeiten angeht, ich möchte einfach nur ergänzen, weil Sie auch nach der Zeitkomponente gefragt haben, wie lange solche Reaktionen dauerten. Diese Zahl wollte ich noch nachliefern. Im Median waren es sieben Tage.

(Herr Dr. Rodewyk: War es vom BMI abhängig?)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** BMI, zweiter Teil, die Rodewyk'sche Interpolationstheorie. Was wäre, wenn die 30 Prozent, die mit einem BMI unter 30 drin waren, nicht drin gewesen wären? Hätte sich dann eine Veränderung ergeben?

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Wir haben GLP-1-Rezeptor-Agonisten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar, das ist die Diskussion, die wir immer führen. Was haben wir mit dem BMI?

**Herr Dr. Rodewyk:** Deswegen wäre es für mich ganz wichtig, zu erfahren, ob Sie sich das angesehen haben und jemand mit einem BMI über 30 im Ergebnis besser davon profitiert. Was die Gewichtsgeschichten angeht, haben Sie es dargestellt, aber im Ergebnis nicht.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** An dieser Stelle kann ich nur darauf verweisen, dass wir keine spezifischen Subgruppenanalysen für die einzelnen BMI-Strata durchgeführt haben, die Sie in der Frage angesprochen haben. Dazu haben wir, muss ich ehrlich sagen, keine Analysen vorliegen. Von daher kann ich Ihnen dazu auch keine Daten nennen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage zum Malignitätsrisiko unter der Therapie mit GLP-1-Analoga. Könnten Sie da Zahlen liefern? Sind die in der Studie aufgetreten? Gab es Auflagen der EMA dazu?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Seidel.

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Sie hatten nach dem Malignitätsrisiko gefragt. In der Klasse der GLP-1-Analoga wird insbesondere das medulläre Schilddrüsenkarzinom, das C-Zell-Karzinom, als mögliche Nebenwirkung, als Klasseneffekt der GLP-1-Analoga diskutiert. Hier wurde kein Signal für das Albiglutid identifiziert. Es ist auch von der EMA keine spezielle PASS, also Post Authorisation Safety Study, in diese Richtung angeordnet worden. Zu Ihrer konkreten Frage nach den Fällen. Wir hatten im gesamten Studienprogramm fünf bestätigte Fälle von Schilddrüsenkarzinom, darunter waren drei papilläre Schilddrüsenkarzinome, eines unter Albiglutid, zwei unter Vergleichstherapie, und zwei medulläre C-Zell-Karzinome, eins unter Albiglutid und eins wiederum unter Vergleichstherapie.

Das zweite Karzinom, das diskutiert wird, sind Pankreaskarzinome unter der Therapie mit GLP-1-Analoga. Auch da wurde im klinischen Studienprogramm kein Signal für Albiglutid identifiziert. Von der EMA ist auch keine PASS in diese Richtung angeordnet worden. Wir machen die normale Pharmakovigilanz. In der integrierten Safety-Analyse gibt es zwei Fälle von Pankreaskarzinom unter Albiglutid und einen Fall unter der Vergleichstherapie.

Im Risk Management Plan der EMA wird natürlich auch hierauf eingegangen. Da gibt es die Unterteilung nach „important“, also wichtigen identifizierten Risiken. Zu einem wichtigen identifizierten Risiko zählt keines der Karzinome. Zu wichtigem potentiell Risiko – Betonung auf „potentiell“ – zählen sowohl das medulläre Schilddrüsenkarzinom als auch das Pankreaskarzinom. Auch bei anderen Karzinomen wurden keine Unregelmäßigkeiten beobachtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** War das hinreichend, Frau Bickel? – Eine Nachfrage.

**Frau Bickel:** Könnten Sie noch etwas zu den Pankreatitiden sagen? Auch das ist etwas, was bei GLP-1-Analoga immer eine Rolle spielt.

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Ja, sehr gerne kann ich auch zu den Pankreatitiden Stellung nehmen. Auch die werden natürlich im Zusammenhang mit dem Pankreaskarzinom diskutiert. Insgesamt muss man sagen, dass Pankreatitiden im Rahmen von klinischen Studien seltene Ereignisse sind. In der Fachinformation finden sich folgende Daten. Für Albiglutid haben wir hier eine Häufigkeit von 0,3 Prozent verglichen mit 0 Prozent für Placebo und 0,1 Prozent für Vergleichsmedikation. Auch hier gelten laut Risk Management Plan der EMA die Pankreatitiden als wichtiges „identifiziertes“ Risiko. Bei den Karzinomen hatten wir gerade „potentielles“ Risiko, hier haben wir jetzt ein „identifiziertes“ Risiko. Allerdings hat die EMA auch hier keine entsprechende PASS auferlegt. Das ist uns aber natürlich auch über das normale Spontanmeldeverfahren hinaus ein Thema, das wir intensiv weiter untersuchen. Zum Beispiel wird es in der großen Studie zum kardiovaskulären Outcome eine spezielle Adjudizierung für Pankreatitiden geben. Da werden immerhin 9.000 Patienten eingeschlossen. Daraus werden wir sicherlich weitere Daten bekommen. Es wird auch eine retrospektive Datenbankanalyse zu diesem Thema zu dem Zeitpunkt geben, wenn wir eine ausreichende Patientenexposition haben. Insgesamt legt die EMA Wert darauf, dass alle Inkretine ein ähnliches Labeling, ein ähnliches Wording in der Fachinformation haben. Dieses Wording ist in der Fachinformation für Eperzan, das Albiglutid, bereits enthalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Also 0 bei Placebo, 0,1 bei Vergleichsmedikation und 0,3 bei Ihnen, und dann identifiziertes Risiko. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Nachfrage, die sich aus Ihrem letzten Vortrag bezüglich der Studie zu kardiovaskulären Endpunkten ergeben hat. Wann ist da mit Daten zu rechnen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Seidel.

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Daten aus der Studie zu kardiovaskulären Endpunkten werden wir circa im Jahr 2020 haben. Das klingt jetzt sehr lange. Das sind die Auflagenstudien von der FDA, die wir wie auch bei allen anderen Medikamenten in der Klasse der Inkretine durchführen. Es dauert einfach eine Zeit, bis die kardiovaskulären Ereignisse auch eintreten. Die Studie ist nicht auf einen Zeitpunkt hin angelegt, sondern sie ist auf eine Ereigniszahl gepowert. Wir schätzen, dass wir die Ereignisse im Jahr 2020 vorliegen haben und dann natürlich auch mehr Klarheit zu dem Thema Pankreatitiden haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es wäre tragisch, wenn die Ereignisse häufiger kämen, dann wären die Zahlen nicht richtig, die man jetzt zugrunde legt. Insofern ist die Dauer, wenn sie auf Zahlen ausgerichtet ist, eher ein hoffnungsfroh stimmendes Signal. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich hätte noch eine Frage zu den Reaktionen an der Einstichstelle. Wir haben gerade eindrücklich gehört, wie häufig oder selten diese waren. Vielleicht können Sie noch etwas zum Schweregrad sagen, denn wir können uns das „schwer“ nicht vorstellen. Sind es Schmerzen eine Woche oder Rötungen oder so etwas in dieser Art? Um es vorab zu sagen: Auch wir sehen die Abwägung kritisch. Bei dieser Argumentation wäre es hilfreich gewesen, eventuell Daten zur Lebensqualität zu erheben, um diesen Faktor abwägen zu können. Wieso haben Sie sich dagegen entschieden, Daten zur Lebensqualität zu erheben? Schade.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hennig.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Ich würde gern den ersten Part Ihrer Fragen zu den Reaktionen an der Einstichstelle beantworten. Alle die Zahlen, die ich Ihnen jetzt nenne, beziehen sich in der Tat

auf die 52 Patienten, die Zahl der Patienten, die überhaupt eine Reaktion an der Einstichstelle gezeigt haben. In dem CRF waren drei Kategorien möglich. Die niedrigste Kategorie, „mild“, trat bei 67 Prozent der Patienten auf, die überhaupt eine Reaktion hatten, „moderat“ bei 30 Prozent und „schwer“ bei 1,9 Prozent. „Schwer“ war halt die Einschätzung des Prüfarztes. Der Prüfarzt hatte im Rahmen der Dokumentation die Möglichkeit, diese drei Kategorien anzukreuzen. – Ist ihre Frage damit beantwortet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zu dem „schwer“ gebe ich Frau Professor Dr. Kellerer das Wort, die wollte, glaube ich, etwas dazu sagen. Was ist „schwer“, solch ein Arm, solch ein Arm, man kann nicht mehr durch die Gegend laufen, man liegt im Bett, oder ist man permanent am Kratzen? Wie ist es? Helfen Sie uns einmal.

**Frau Prof. Dr. Kellerer (DDG):** Ja, vollkommen richtig, Sie sagen es: Solch ein Arm wäre nicht so schön. – Weil es offensichtlich ein relevantes Thema ist: Aus meiner – ich möchte es fast nicht sagen – inzwischen 25-jährigen Expertise, so lange behandle ich Menschen mit Diabetes, kann ich Ihnen sagen, das Phänomen Spritzstellenreaktion ist nicht neu, seitdem GLP-1-Rezeptor-Agonisten auf dem Markt sind. Die gibt es sehr wohl auch unter Insulin. Dies nur einfach zum Rekapitulieren. Die gibt es übrigens auch unter Humaninsulin.

Zur Situation mit den GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Es sind meistens, so wie ich sie aus der Literatur entnommen habe und sie auch aus meinen Erfahrungen zumindest mit anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten kenne, die leichter Art. Das heißt, die Patienten sagen, wenn sie zu Ihnen in die Sprechstunde kommen, konkret: „Da ist ein bisschen Rötung und Juckreiz da.“ Wenn ich die Patienten frage: „Sollen wir das wegnehmen, stört Sie das?“, dann sagen die Patienten in der Regel: „Nein, nein, das ist jetzt kein Grund, ich nehme das weiter.“ Meistens ist das weg. Wir reden von 104 Wochen und länger, in denen die Patienten das injiziert haben, das heißt 104-mal einmal pro Woche. In der Regel hat davon, wenn ich die Datenlage, die GSK gerade genannt hat, richtig verstanden habe, 90 Prozent dann vielleicht zwei Ereignisse bei diesen 104 Malen, in denen das gespritzt wurde. Auch dies sagt, glaube ich, schon: Das ist ein Thema, das ist auch etwas, was ich den Patienten in der Sprechstunde sage und darüber aufkläre, dass er nicht verunsichert ist, aber es ist eigentlich kein wirklicher Störfaktor für den Patienten, jetzt aus meiner praktischen Erfahrung heraus, nur für extrem wenige.

Vielleicht auch noch, wenn ich das darf, Herr Hecken, etwas zum Thema klinische Expertise Hypoglykämie. Ich weiß, das Titrierungsthema taucht immer wieder auf. Ich schildere Ihnen einfach meine klinische praktische Einstellung dazu. Es ist in gewisser Weise – Entschuldigung – verkünstelt. Wenn ein Patient mit einem HbA1c von 7,0 oder 6,5 kommt – wobei diese nicht in der Studie waren –, würde ich vielleicht geneigt sein, Glimepirid, wenn Sie es einsetzen, 1 mg zu geben. Aber ich tue dies bestimmt nicht bei Patienten, die einen Nüchternblutzuckerwert von über 150 und einen HbA1c-Wert – das waren die meisten, so verstehe ich den Mittelwert – von 8,1 haben. Dann lagen die um 8. Das heißt, es gab viele, die darüberlagen, es gab einige, die darunterlagen, aber im Mittel lagen sie dort. Da mit 2 mg anzufangen, ist absolute Realität. Ich muss ganz ehrlich sagen, ich fange meistens mit 3 mg an, wenn ich jemanden mit einem HbA1c höher als 8 Prozent oder einem so hohen Nüchternblutzuckerwert habe. Fragen Sie einmal Ihren Hausarzt, mit wie viel Milligramm Glimepirid er anfängt! Die Behandlungsrealität ist doch meistens die, dass man mit höherer Dosierung anfängt.

Das andere Thema ist: Wir sind geneigt zu glauben – es spricht auch einiges dafür –, dass Hypoglykämien und HbA1c-Wert irgendwie zusammenhängen. Wenn man jetzt zwei Partner ins Rennen schicken will, dann würde zumindest ich es so verstehen: Wenn Sie bei gleichem HbA1c-Wert im Rennen liegen, dann sollte ich doch die Hypoglykämien fair beurteilen können und nicht von Verzer-

zung sprechen. Wenn wir hier über Verzerrung sprechen, dann können wir auch über Verzerrungen zuungunsten der Substanz sprechen, denn bis zu zwölf Wochen war der HbA1c absolut deckungsgleich, habe ich in der Studie gesehen, und ab zwölf Wochen war der HbA1c bei Albiglutid sogar niedriger. Man kann also ein Verzerrungspotenzial auch zuungunsten von Albiglutid vermuten, und trotzdem war die Hypoglykämierate deutlich niedriger.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kellerer. – Frau Teupen, eine Nachfrage.

**Frau Teupen:** Es ging noch um die Lebensqualitätsfrage. Sie wollten sich gerade schon äußern.

**Frau Unmüßig (GlaxoSmithKline):** Ich wollte genau zu diesem Punkt von Frau Teupen Stellung nehmen. Es ist tatsächlich so, dass wir in der vorliegenden HARMONY-3-Studie keine Lebensqualitätsdaten erhoben haben. Wir stimmen Ihnen voll und ganz zu, dass es sicher spannend gewesen wäre, zu sehen, welchen Einfluss Hypoglykämien, aber insbesondere die Reaktionen an der Injektionsstelle auf die Lebensqualität gehabt hätten. Man muss sagen, die Studie wurde lange vor AMNOG geplant. Wir sind uns jetzt mehr denn je des Stellenwerts der Instrumente bewusst und werden es bei zukünftigen Studien berücksichtigen, angefangen bei der Studie zum kardiovaskulären Outcome, bei der wir beispielsweise drei Instrumente anwenden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Sie können sich in eine „Chronik“ des heutigen Tages einreihen. Wir haben schon zweimal gehört, dass man aus heutiger Sicht auf etwas vielleicht mehr Wert legen würde. Heute Morgen haben wir schon einmal gehört: Das erschien uns aber nicht prioritär beim Aufsetzen des Studiendesigns. – Aber wir werden das hier in Zukunft verstärkt in unsere Bewertungen einbeziehen. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe meine Frage nach den letzten Kommentaren umgeschwenkt. Ich habe eine Frage an Frau Dr. Kellerer bezüglich des gerade gemachten Statements. Ist es wirklich in der Realität so, dass man, wenn man um das Hypoglykämiepotential von Glimepirid weiß, wie Sie gesagt haben, keinen mit einer Startdosis von 1 mg behandeln würde? In der Studie hatten wir 50 Prozent der Patient mit einem HbA1c < 8, im Mittel 8,1, und 50 Prozent hatten einen HbA1c > 8. Es ist im Zielbereich von 7 bis 8. Das heißt, wir sind nicht in einem hochmalignen Bereich, dass ich wirklich mit 2 mg anfangen muss. 43 Prozent der Patienten hatten eben keine Dosiserhöhung. Das heißt, die 43 waren von Anfang an mit 2 mg zufrieden – Fragezeichen? Sie hätten vielleicht auch mit 1 mg zufrieden sein können. Wir haben innerhalb von vier Wochen einen Abfall des HbA1c um 0,5 und nach acht Wochen um 0,7. Das heißt, wir waren schnell unten. Muss das in der Realität so schnell sein, mit dem Risiko der Hypoglykämie? Ist es in der Realität auch so? Sie haben gesagt, keiner würde es anders machen. Aber gerade in einer nicht klinischen Studiensituation ist das Hypoglykämierisiko vielleicht sogar noch höher.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Kellerer.

**Frau Prof. Dr. Kellerer (DDG):** Wenn Sie sich das Hypoglykämierisiko rein von den Studien anschauen, dann finden Sie leider keinen guten Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und HbA1c. Es gibt Studien, bei denen Sie einfach sehen, dass Hypoglykämien auch bei HbA1c-Werten von 8 oder 9 genauso häufig sind wie bei HbA1c-Werten von 7. Dies jetzt nur als Ergänzung.

Prinzipiell müssen tut man gar nichts. Es ist eine individuelle Therapieentscheidung. Nach meinem klinischen Verständnis der Pathophysiologie der Kranken sage ich es einmal so: Es waren Patienten,

bei denen die Behandlung mit Metformin ausgereizt war, sie hatten zumindest eine Dosis über 1,5 mg, und sie hatten bereits sieben Jahre lang ihren Diabetes. Nach einer solch relativ langen Diabetesdauer und bei Patienten, bei denen Metformin ausgereizt ist, würde ich definitiv nicht mit Glimepirid mit 1 mg anfangen. In der Regel ist es oft sogar so, dass Sulfonylharnstoffe in diesem Diabetesstadium extrem schwach wirken, vielleicht auch gar nicht mehr wirken. Wenn ich jemanden neu hätte, einen erstmanifestierten Diabetiker, der jetzt mit einem HbA1c-Wert von 7,0 kommen würde und eine Kontraindikation gegen Metformin hat, was leitliniengerecht die primäre Therapie wäre, und ich würde mich dazu entscheiden, ihm Glimepirid zu geben, dann wäre das wahrscheinlich einer der wenigen, denen ich 1 mg geben würde. Das ist individuelle Therapieentscheidung, aber das ist auch Erfahrung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Eine ganz kurze Nachfrage. Ich habe jetzt nicht gesagt, dass es einen Zusammenhang zwischen HbA1c und Hypoglykämien gibt, sondern zwischen HbA1c und der Dosis von Glimepirid. Wir haben hier einen relativ schnellen Abfall auch im Glimepiridarm mit den 2 mg gehabt, wie gesagt, sehr schnell. Gerade wenn Sie sagen, die haben schon sieben Jahre Diabetes: Muss ich denn einen so schnellen Abfall des HbA1c mit Inkaufnahme der Hypoglykämien induzieren?

**Frau Prof. Dr. Kellerer (DDG):** Es sind zwei Dinge: Was mache ich in der Praxis draußen? Ich kann das so machen. Es hängt davon ab, so wie ich es Ihnen gerade gesagt habe. Bei einem neumanifestierten Patienten mit einem HbA1c von 7,0 würde ich nicht mit 2 mg anfangen, sondern mit 1 mg. Bei Patienten, sieben Jahre Diabetesdauer, bereits ausgereizt mit Metformin und HbA1c von 7,5 oder irgendetwas, würde ich definitiv mit 2 mg anfangen.

Aber es ist eine Studie. Eine Studie ist angelegt, etwas fair zu vergleichen. Gibt es denn keinen fairen Vergleich als eine Überlappung des HbA1c-Werts? Wenn Sie sagen, das ist mit Glimepirid so schnell heruntertitriert worden, dann sage ich: Ja, aber mit Albiglutid ist auch so schnell heruntertitriert worden, und trotzdem haben Sie da weniger Hypoglykämien. Wenn man so vergleichen will und anhand dieser Vergleiche dann die Daten eines Zusatznutzens erheben will, dann muss man einfach sagen, das sind wenigstens faire Ausgangsbedingungen. In der Vergangenheit haben wir diskutiert, dass mit dem Sulfonylharnstoff der HbA1c weiter heruntergegangen ist als mit der Kontrollsubstanz. Das war hier jetzt überlappend. Was soll daran jetzt für – ich sage einmal – Studienzwecke, um den Zusatznutzen zu erheben, so falsch sein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Eine kurze Nachfrage. Wenn Sie postulieren, dass ich innerhalb von vier Wochen beim HbA1c-Wert um 0,5 herunterkommen muss, wenn das das Studienziel ist und die Vergleichbarkeit ist und auf der Nebenwirkungsseite Hypoglykämien entsprechend in Kauf genommen werden müssen, dann hat man natürlich den Vorteil. Aber meine Frage war die: Muss ich denn so schnell mit dem HbA1c-Wert heruntergehen, mit Inkaufnahme der Glimepirid-typischen Nebenwirkungen? Ist es dann ein fairer Vergleich, wenn ich weiß, es kommen höhere Hypoglykämieraten vor? Könnte ich das mit einem etwas prolongierteren Verlauf nicht anders gestalten?

**Frau Prof. Dr. Kellerer (DDG):** Sie haben am Ende die Hypoglykämieraten auch, Sie haben sie nicht nur in den ersten vier Wochen. Selbst wenn man sich in der Studie jetzt entschieden hätte, dass Albiglutid mit einem niedrigeren HbA1c-Wert und Glimepirid mit einem höheren HbA1c-Zielwert im ersten Vierteljahr herausgegangen wäre, hätten Sie am Ende trotzdem, wenn Sie es von den HbA1c-Wert-

Kurven angleichen – das ist in der Studie sehr schön gezeigt worden –, die signifikanten Unterschiede beim Hypoglykämierisiko, was man sich aufgrund des Wirkmechanismus der einzelnen Substanzen sicherlich schon herleiten kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer, die Frage ist nicht beantwortet worden.

**Herr Dr. Mayer:** Ja. Ich könnte auch entgegnen, dass, wenn ich von 2 mg auf 4 mg erhöhe, im weiteren Verlauf logischerweise wieder mehr Hypoglykämien auftreten müssen, weil ich eben nicht bei denen, die mehr gebraucht haben, auf 3 mg erhöht habe. Aber das spare ich mir jetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Groß.

**Frau Groß:** Vor dem Hintergrund der schon dargestellten Vorteile bei den Hypoglykämien und den eher als nicht so schwerwiegend eingeschätzten Reaktionen an der Injektionsstelle wäre es interessant, warum kein Unterschied bei den schweren unerwünschten Ereignissen und beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse besteht. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Hennig.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Es ist richtig, dass wir keinen signifikanten Unterschied bei den Daten bezüglich der von Ihnen genannten Endpunkte „schwere unerwünschte Ereignisse“ und „unerwünschte Ereignisse“ beobachtet haben. Wir haben auch die Situation, dass nicht alle die Reaktionen an der Einstichstelle als unerwünschte Ereignisse eingruppiert wurden. So war es insgesamt bei keiner der Reaktionen an der Einstichstelle so, dass es als schweres unerwünschtes Ereignis vom Prüfarzt kategorisiert wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Groß.

**Frau Groß:** Meine Frage bezog sich auch auf den Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Entschuldigung, ich habe den Endpunkt, den Sie noch genannt haben, vergessen. Auch bei dem Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sehen wir keinen Unterschied. Ich kann Ihnen dazu jetzt keine Erklärung geben, wieso wir da keinen Unterschied sehen. Aber ich denke, das hängt auch schon mit dem Schweregrad der Reaktion zusammen. Wie wir Ihnen gerade schon mit den Daten versucht haben zu zeigen, war dieser Schweregrad eher mild und hat von daher sehr wahrscheinlich auch nicht dazu geführt, dass es vermehrt zu Abbrüchen aufgrund dieses unerwünschten Ereignisses gekommen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Frau Groß? – Noch eine Nachfrage.

**Frau Groß:** Danke für die Erklärung. Es ging mir eben auch darum, dass eventuell die vermehrten Hypoglykämien zu einer höheren Abbruchrate geführt haben könnten. Die Fragestellung ging eigentlich in die andere Richtung, warum sich da dann kein Vorteil zeigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eben. Auch ich hatte es so verstanden, sie hatte argumentiert, wenn diese Reaktionen an der Einstichstelle so banal sind, wir aber am Ende in den beiden Armen keinen Unterschied bei den schweren unerwünschten Ereignissen, bei den Abbruchraten sehen, woran kann es liegen? Sie wollte jetzt nicht noch einmal eine Begründung dafür haben, dass wir im Originalpräparatearm, den wir hier primär betrachten, es eher mit jedenfalls aus ihrer Sicht weniger wichtigen Dingen zu tun haben, sondern sie wollte eher in die Richtung: Wieso ist nicht, wenn die Hy-

poglykämierate im Vergleichsarm höher liegt, eine signifikante Unterschiedlichkeit bei den Therapieabbrüchen oder so etwas zu erkennen? Das müsste von der Logik her eigentlich so sein. Haben Sie dafür irgendeine Erklärung? – Nicht.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Groß, nutzt nichts mehr. Wir können daraus keinen Honig saugen. – Herr Rodewyk, bitte schön.

**Herr Dr. Rodewyk:** Aus den Erfahrungen mit den anderen GLP-1-Medikamenten, die wir haben, spielt Übelkeit zu Beginn der Therapie schon eine relativ große Rolle. Liegt es daran, dass Sie keine Lebensqualitätsdaten erhoben haben, dass zu diesem Thema keine wirklichen Berichte da sind, oder ist das bei Ihnen einfach besser als bei den anderen, und wenn, warum?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Seidel, bitte.

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Ja, auch bei uns sind natürlich Fälle von Übelkeit, Erbrechen aufgetreten wie bei anderen GLP-1-Analoga auch, besonders in der Anfangsphase. Im Vergleich zu anderen GLP-1-Analoga scheint es so zu sein, dass gerade diese gastrointestinalen Nebenwirkungen, die für die Klasse der GLP-1-Analoga typisch sind, unter dem Albiglutid seltener vorkommen als unter anderen GLP-1-Analoga.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist es okay, Herr Rodewyk? – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte noch einmal auf die Startdosis von Glimepirid eingehen und auf das, was Sie gesagt haben, Frau Kellerer. Sie haben, wenn ich Sie richtig verstanden habe, eben gesagt, dass die Einschätzung, welche Dosis man gibt, patientenindividuell zu treffen ist. Nichts anderes ist das, was wir gesagt haben. Es geht nämlich nicht darum, allen Patienten zwangsweise eine 1-mg-Dosis zum Start zu geben, sondern es geht darum, für jeden Patienten zu sehen, welche Startdosis denn für ihn die richtige ist. Sie hatten gesagt, Patienten im fortgeschrittenen Stadium nach Metformin und einem HbA1c-Wert von 7,5 würden Sie keine 1 mg geben. Bei den Daten zu Studienbeginn liegt der Mittelwert bei 8,1, die Standardabweichung bei 0,8 plus minus, dann sind wir schon bei 7,4. Eine Standardabweichung entspricht ungefähr zwei Dritteln der Patienten. Das heißt, ein großer Teil der Patienten hatte sogar noch unter 7,4. Die Frage ist, wie viele das waren und ob für diese nicht tatsächlich eine 1-mg-Dosis notwendig gewesen wäre. Eine Hypoglykämie hatten ungefähr 20 Prozent der Patienten. Diese Patienten, die fälschlicherweise mit 2 mg Anfangsdosis behandelt worden sind, könnten auch diejenigen sein, die Hypoglykämien hatten.

Sie haben gesagt, es wäre eine Studiensituation, und gefragt, was ein fairer Vergleich wäre. Ein fairer Vergleich wäre, genau das zu tun, was man in der Praxis machen würde, nämlich, wie Sie sagen, einen individuellen Therapieeinstieg und individuelle Therapieanpassung, nämlich genau so, wie es in der Fachinformation vorgesehen ist.

Eine andere Frage habe ich noch an den Hersteller. Sie haben im Dossier ausschließlich die Daten zum Zeitpunkt Woche 104 vorgelegt. Im Modul 5 lagen zu einem Teil der Endpunkte auch Daten zum Zeitpunkt Woche 164 vor, sprich: 50 Prozent mehr Beobachtungszeit. Könnten Sie noch einmal genau erläutern, warum Sie so vorgegangen sind? Denn 50 Prozent mehr Beobachtungszeit ist im Sinne der Fragestellung, die wir hier betrachten, schon etwas wert, oder?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zuerst Frau Professor Kellerer.

**Frau Prof. Dr. Kellerer (DDG):** Ich tue mich jetzt etwas schwer. Wenn Sie demnächst ihren Hausarzt fragen, ob er wirklich Glimepirid mit 1 mg gibt, dann, so würde ich behaupten, ist das in Deutschland nicht wirklich Versorgungsstandard. Im Rahmen der individuellen Therapie würde ich es bei diesen HbA1c-Werten machen. Ich würde die Frage aber gerne weitergeben. Wissen wir denn überhaupt genug über die Patienten? Wir setzen anscheinend alle irgendwo voraus, dass die Patienten, die einen HbA1c-Wert von 7,4 oder niedriger hatten und 2 mg Glimepirid bekommen haben, signifikant häufiger Hypoglykämien hatten oder, wenn man so will, den Nutzen der niedrigeren Hypoglykämierate mit erzeugt hätten. Diese Daten sind mir aus der Publikation nicht bekannt. Vielleicht hat die Firma irgendwelche Daten in Subgruppenanalysen dazu, ob bei diesen Patienten die Hypoglykämierate wirklich anders war. Das würde diese Bedenken dann relativ schnell klären. Ich weiß nicht, ob es diese Daten gibt. In der Realität wissen wir aus anderen Studien, dass dieser Zusammenhang gar nicht eins zu eins ist.

Vielleicht noch einen Punkt. Ich gebe Ihnen vollkommen recht in Bezug auf individualisierte Therapie. Aber ich kann Ihnen sagen, Typ-2-Diabetes ist eine extrem heterogene Erkrankung. Da zu sagen, ich will die individualisierte Therapie von einem Menschen mit Typ 2, mit unterschiedlicher Erkrankungs-dauer, dick, dünn usw. usf., die will ich in einer randomisierten kontrollierten Studie haben, da können Sie aber 20 Therapiearme machen. Das ist wirklich so. Das ist das Problem. Eine solche Studie kann ich mir, das muss ich ehrlich sagen, nicht vorstellen, auch wenn wir sie gerne hätten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hennig.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Ich würde gleich an Frau Professor Kellerer anschließen und versuchen, die Frage bezüglich weiterer Daten des Auftretens von Hypoglykämien in Abhängigkeit vom HbA1c-Wert zu beantworten. Wir haben im Rahmen des Dossiers auch die geforderten Subgruppenanalysen durchgeführt, bei denen die Fragestellung lautet: Stratifiziert nach Krankheits-schwere, Krankheitsstadium. Da haben wir den HbA1c-Wert als möglichen Effektmodifikator untersucht und dort keinen Unterschied bezüglich des Therapieeffekts festgestellt. Es gibt zwar Unterschiede bei den einzelnen Substanzen, aber der Substanzeffekt, den wir beobachten, ist unabhängig vom Ausgangs-HbA1c-Wert. Das steht im Dossier.

Der andere Punkt, Herr Vervölgyi, den Sie zu der Datenlage ansprechen: Sie haben bemerkt, dass – um es einmal so auszudrücken – zwei Datenschnitte vorlagen, und haben gefragt, wieso wir uns zu diesem Vorgehen entschlossen haben, die Daten zum Zeitpunkt Woche 104 einzureichen. Das lag im Wesentlichen an zwei Punkten. Der erste Punkt: Die Woche 104 war der primäre Endpunkt der Studie. Der zweite Grund ist, dass das Paket der Woche-104-Daten auch bei den Zulassungsbehörden eingereicht wurde, sodass unsere Motivation darin lag, Ihnen genau das gleiche Paket zur Verfügung zu stellen.

Wir haben aber Ihren Hinweis aufgenommen und haben auch die Daten zum Zeitpunkt Woche 164 – die Studie ging maximal bis zur Woche 164, also bis zu drei Jahren – im Rahmen der Stellungnahme komplett ausgewertet, auch komplett hinsichtlich aller Subgruppenanalysen, und haben, was die Ableitung des Zusatznutzens und auch die Effektschätzer anbelangt, keinen qualitativen Unterschied gesehen. An der einen oder anderen Nachkommastelle mag sich etwas geändert haben, aber die Gesamtaussage ist zu sehr großen Teilen identisch mit dem, was wir ursprünglich eingereicht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde: Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich Ihnen einfach die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht – ich glaube, wir können es kurz machen, wir haben es drei- bis viermal von links nach rechts und von oben nach unten betrachtet – die wesentlichen Punkte kurz zusammenzufassen. Ich frage die

anderen Stellungnehmer: Gibt es, bevor der pU das Wort zur Zusammenfassung bekommt, noch Erklärungsbedarfe? – Das sehe ich nicht. Frau Seidel, Sie sind nun dran. Herr Hennig hat es drei-, viermal gemacht. Jetzt müssen Sie noch einmal ran. Ich achte darauf, dass Sie dahinten gleichmäßig belastet werden. Das ist eine Fürsorgepflicht.

**Frau Dr. Seidel (GlaxoSmithKline):** Sehr gerne, Herr Hecken. Vielen Dank für die Fürsorgepflicht an dieser Stelle. – Ich möchte aus meiner Sicht die relevanten Punkte noch einmal zusammenfassen. Ich hatte schon im Eingangsstatement gesagt, dass uns zwei Punkte wichtig waren: Das Verzerrungspotenzial bei den Hypoglykämien – ich glaube, das haben wir intensiv diskutiert –, und das zweite Thema war die Abwägung bei den Reaktionen an der Injektionsstelle auch wieder mit den Hypoglykämien. Ich glaube, diese Themen sind hier so intensiv diskutiert worden, dass ich nicht die gesamten Diskussionen noch zusammenfassen möchte. Ich möchte aber vor diesem Hintergrund noch einmal betonen, dass wir weiterhin davon überzeugt sind, dass wir in der Kombination mit Metformin bei Albiglutid wirklich einen Hinweis auf einen „beträchtlichen“ Zusatznutzen haben. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Ich bedanke mich bei allen, die an dieser Diskussion teilgenommen haben. Frau Professor Kellerer, ich frage nachher auf alle Fälle noch einmal meinen Hausarzt nach den 1 mg. Der hat wahrscheinlich schon zu, aber den erreiche ich dann morgen. Das bekommen wir noch auf die Reihe, nur damit Sie beruhigt sind und dann nicht noch entsprechend irgendwelchen Risiken unterliegen. Danke für die Diskussion. Wir werden das zu wägen haben, was hier vorgetragen worden ist, und dann entsprechend entscheiden. Ich schliesse damit die Anhörung.

Schluss der Anhörung: 16.50 Uhr