

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Vildagliptin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. April 2015  
von 13.00 Uhr bis 14.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dworak  
Frau Dr. Eichele  
Frau Dr. Koch  
Herr Dr. Wasmuth

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

Herr Dr. Ezernieks  
Frau Dr. Gann

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

Frau Dr. Jung  
Frau Dr. Fickler

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

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

Angemeldeter Teilnehmer für den **Bundesverband niedergelassener Diabetologen (BVND):**

Herr Dr. Klausmann

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

Frau Orben  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur heutigen mündlichen Anhörung im erneuten Nutzenbewertungsverfahren für Vildagliptin, hier konkret erneute Nutzenbewertung auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Wir haben heute die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar 2015 zu besprechen, die Ausgangspunkt der Diskussion sein sollte.

Wir haben eine Reihe von Stellungnahmen, die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren abgegeben worden sind. Das ist zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH, von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, vom Bundesverband niedergelassener Diabetologen, von Herrn Professor Dr. Blüher, Universität Leipzig, von der Forschergruppe Diabetes e. V., München, Herrn Professor Dr. Schnell, Herrn Professor Dr. Forst, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novo Nordisk und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss die Anwesenheit für das Protokoll feststellen und habe dann die Teilnehmer ab. Ich begrüße Herrn Dr. Dworak, Frau Dr. Eichele, Frau Dr. Koch und Herrn Dr. Wasmuth von Novartis Pharma, Herrn Dr. Ezernieks und Frau Dr. Gann von Boehringer, Frau Dr. Jung und Frau Dr. Fickler von Lilly, Professor Dr. Gallwitz und Professor Dr. Müller-Wieland von der Deutschen Diabetes Gesellschaft – Herr Dr. Klausmann vom Bundesverband niedergelassener Diabetologen ist noch nicht da – sowie Frau Orben und Herrn Dr. Werner vom vfa. Seien Sie alle herzlich willkommen.

Wie gesagt, wir haben eine erneute Nutzenbewertung. Wir werden uns heute im Wesentlichen mit der vorgelegten Evidenz, mit der Qualität der vorgelegten Studien und dann übergeordnet mit dem Stellenwert der Therapie mit Gliptinen in der Therapiekaskade zu beschäftigen haben, Fragestellungen, die wir bei der ersten Bewertung hier auch schon sehr ausführlich erörtert haben. Mein Vorschlag wäre, dass zunächst Novartis die Gelegenheit erhält, auch im Lichte der Dossierbewertung des IQWiG eine einleitende Stellungnahme abzugeben, und dann würden wir den üblichen Fragenkatalog abarbeiten.

Der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, also bitte jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Organisation benennen, bevor Sie das Wort ergreifen. – Herr Wasmuth, bitte schön.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Vielen Dank nochmals für die Einladung zur heutigen mündlichen Anhörung und die Möglichkeit, zur Neubewertung von Vildagliptin Stellung zu nehmen. Ich möchte Ihnen zunächst meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen: Zu meiner Linken Frau Dr. Koch und Herr Dr. Dworak aus der Abteilung klinische Forschung, zu meiner Rechten Frau Dr. Eichele, die das Dossier erstellt hat. Mein Name ist Timo Wasmuth, ich bin bei Novartis für die AMNOG-Dossiers zuständig.

Die heutige mündliche Anhörung bezieht sich auf die BENEFIT-Studie, die die Grundlage der Neubewertung bildet. Diese Studie wurde eigens für die Nutzenbewertung in Deutschland geplant und durchgeführt. Auf Grundlage der Daten aus dieser Studie hat das IQWiG in seinem Bewertungsbericht keinen Zusatznutzen für Vildagliptin in der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gesehen. Diese Einschätzung teilen wir nicht und würden heute gerne die Gelegenheit ergreifen, mehrere Aspekte der Studie gemeinsam mit Ihnen zu diskutieren: erstens die grundsätzliche Eignung der Studie für die Nutzenbewertung, zweitens die Durchführung der Titration im Studienverlauf, drittens den HbA1c-Verlauf in den Behandlungsarmen, viertens die Fokussierung auf Patienten mit einem HbA1c-Wert  $\geq 7,5$  Prozent und fünftens die Patientenrelevanz der in der Studie gemessenen Endpunkte.

Zunächst zur grundsätzlichen Eignung der BENEFIT-Studie. Der G-BA hat mit Insulin eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, die nach Fachinformationen zu titrieren ist – Novartis ist dieser Festlegung gefolgt –, bei Vildagliptin hingegen ist laut Fachinformation keine Titration möglich, sodass aus der unterschiedlichen Zulassung beider Wirkstoffe eine unterschiedliche Anwendung erfolgt, die in der Studie Rechnung getragen werden muss. Unterschiedliche Therapieregime sind somit die Folge der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie und daher untrennbar mit dem jeweiligen Wirkstoff und seiner Anwendung verbunden. Dies kann daher aus unserer Sicht nicht zur Ablehnung der Studie führen.

Zur Titration im Studienverlauf. An der BENEFIT-Studie wurde zudem kritisiert, dass die Titration im Insulinarm starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwerts ausgerichtet gewesen sei und eine ausreichende Flexibilität des Arztes in der Studie nicht erkennbar war. Die Flexibilität war durchaus im Studienprotokoll vorgesehen und gegeben. Basierend auf den zum Zeitpunkt der Planung der Studie vorliegenden Erkenntnissen und gültigen Leitlinien wurden verschiedene Mechanismen etabliert, um eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Titration vorzunehmen. Dies wurde auch von den Studienärzten so umgesetzt. So war die Titration im gesamten Studienverlauf, also auch nach Ende der formalen Titrationsphase, möglich. Die Studienärzte standen also unter keinem zeitlichen Druck, eine forcierte Einstellung des Blutzuckerwertes in der Titrationsphase vorzunehmen, wenn sie dies für nicht angemessen hielten. Die Titration sollte nur dann vorgenommen werden, wenn unter der aktuellen Dosis keine Hypoglykämiesymptome oder niedrigen Nüchternblutglukosewerte vorlagen. Damit bestand eine patientenindividuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bei jeder Titrationsentscheidung. Diese Freiheit wurde bei mehr als drei Viertel der Patienten im Insulinarm auch genutzt. Das Studienprotokoll sah zudem vor, dass eine Dosisreduktion möglich war. Diese wurde von den Studienärzten bei 39 Prozent der Insulinpatienten genutzt. In der zur Studienplanung und auch zum Studienbeginn gültigen Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft war die Titrationsschwelle ebenfalls so vorgesehen. Unserer Meinung nach beinhaltete daher das Studienprotokoll verschiedene Mechanismen, um eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung bei jeder Titration vorzunehmen, die von den Studienärzten nachweislich und umfangreich auch genutzt wurde.

Zum HbA1c-Verlauf in den Behandlungsarmen. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird der HbA1c-Unterschied zwischen den Behandlungsarmen als kritisch gesehen. Dass ein Unterschied besteht, ist unbestritten. Allerdings ist aus unserer Sicht bei der Bewertung des Unterschiedes zunächst die statistische Signifikanz des Unterschiedes zu betrachten. Nur wenn diese gegeben ist, ist zusätzlich die klinische Relevanz zu prüfen. So hat der Gemeinsame Bundesausschuss in seinen Beschlüssen zu Sitagliptin und Saxagliptin die fehlende statistische Signifikanz explizit herangezogen, um die HbA1c-Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu bewerten und letztendlich zu akzeptieren. Die dabei vorgenommenen Berechnungen beruhten jeweils auf adjustierten Werten. Die Adjustierung war auch im Studienprotokoll der BENEFIT-Studie vorgesehen. Sie war bisheriger Standard in den Dossiers und ist bisher vom G-BA auch so anerkannt worden. Auf Basis dieser Berechnungen ergibt sich kein statistisch signifikanter und gleichzeitig klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Analog zu den bisherigen Verfahren ist die BENEFIT-Studie daher unserer Meinung nach für die Zusatznutzenbewertung grundsätzlich geeignet.

Zur Fokussierung auf Patienten mit einem HbA1c-Wert  $\geq 7,5$  Prozent. Bei Planung und Auswertung der Studie wurden Erkenntnisse aus anderen Bewertungen des G-BA im Indikationsgebiet Diabetes berücksichtigt. So wurde in vergangenen Verfahren, wie zum Beispiel bei der Bewertung von Sitagliptin und Saxagliptin, bemängelt, dass in der Studienpopulation Patienten enthalten waren, die sich bereits im HbA1c-Zielkorridor der Nationalen Versorgungsleitlinie befanden und deshalb gegebenenfalls keiner Therapieintensivierung bedürfen. Aus diesem Grund wurden im Dossier zusätzlich diejenigen

Patienten dargestellt, die sich bei Studienbeginn oberhalb der Grenze von 7,5 Prozent befanden. Diese Patienten sind aus unserer Sicht die relevante Population für die Bewertung des Zusatznutzens.

Als letzten Punkt komme ich nun zur Patientenrelevanz der in der Studie gemessenen Endpunkte. In allen Verfahren im Indikationsgebiet Diabetes sind Hypoglykämien ein patientenrelevanter Endpunkt mit besonderer Bedeutung für die Bewertung des Zusatznutzens. Diese können auf unterschiedliche Art dargestellt werden. Aus unserer Sicht sind hier neben den symptomatischen und bestätigten Hypoglykämien auch die symptomatischen Hypoglykämien allein ein patientenrelevanter Endpunkt. Der Patient empfindet die Hypoglykämie als relevante Beeinträchtigung. Da nicht immer die Möglichkeit besteht, den Blutzucker bei Hypoglykämiesymptomen zu messen, diese aber den Patienten subjektiv beeinträchtigen, sollten die symptomatischen Hypoglykämien ebenfalls als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt werden.

Da eine antidiabetische Arzneimitteltherapie über längere Zeiträume und meist lebenslang erforderlich ist, ist es zusätzlich relevant, wie häufig bestimmte Ereignisse auftreten. Diese Rate an hypoglykämischen Ereignissen, die im Dossier ebenfalls als Endpunkt beschrieben wird, berücksichtigt auch das wiederholte Auftreten und ist ebenfalls bei der Bewertung heranzuziehen. Die Berücksichtigung als patientenrelevanter Endpunkt wird dabei durch folgende weitere Punkte unterstützt: Die Rate an Hypoglykämien ist ein wesentliches Element der europäischen Zulassungsbehörde bei der Beurteilung von antidiabetischen Arzneimitteln. Die Nationale Versorgungsleitlinie bezieht sich auf Hypoglykämieraten bei der Beurteilung von Arzneimitteln. Die Operationalisierung der Rate von Hypoglykämien als Endpunkt war bereits im Studienprotokoll spezifiziert, wurde also eben nicht erst nachträglich von uns berechnet. Der G-BA hat diese Operationalisierung zur Erfassung wiederkehrender Ereignisse in seinen Entscheidungen in der Vergangenheit in anderen Therapiegebieten, wie zum Beispiel bei der multiplen Sklerose, berücksichtigt. Aus diesem Grund besteht aus unserer Sicht für patientenrelevante Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vildagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ich möchte abschließend zusammenfassen. Die BENEFIT-Studie, die als nationale Studie eigens für die Nutzenbewertung durchgeführt wurde, ist geeignet, den Zusatznutzen von Vildagliptin zu beurteilen. Der HbA1c-Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war jeweils entweder nicht statistisch signifikant oder nicht klinisch relevant. Dies steht im Einklang mit den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Sitagliptin und Saxagliptin. Aufgrund des niedrigeren Hypoglykämierisikos besteht aus unserer Sicht somit ein Zusatznutzen für Vildagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Wasmuth – Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe zu einigen Ihrer Ausführungen, Herr Wasmuth, Nachfragen. Zunächst einmal geht es mir um das Design der Studie selbst und die Anwendung der Therapie in der Vergleichsgruppe NPH-Insulin. Sie zitieren in Ihrer Stellungnahme auch die entsprechende Fachinformation und sagen, dort ist eine Titration vorgeschrieben. Sie selbst benennen in Ihrer Studie im Studienprotokoll die Titration auch nicht einfach nur als Titration, sondern als „forcierte Titration“, womit schon der Sinn dieser Titration in der Studie klar wird. Sie wollen also forciert einen bestimmten Wert anstreben, legen übrigens nicht vorab für die Patienten individuell Therapieziele fest, sondern machen das Therapieziel 100 mg/dl für alle Patienten identisch, aber nur im Vergleichsarm. Meine konkrete Frage zu der Fachinformation ist: Welchen Abschnitt der Fachinformation genau ziehen Sie als Beleg dafür heran, dass die Studie im Vergleichsarm so und nicht anders durchgeführt werden musste?

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

**Herr Dr. Dworak (Novartis):** Vielen Dank für Ihre Frage, Herr Kaiser. Vielleicht nur als einleitender Satz: Die Studie haben wir im Jahr 2011/2012 designt. Das war, kurz nachdem der Bestandsmarktauftrag des G-BA für die Gliptine erfolgt ist. Wir haben uns zu diesem Zeitpunkt an den damals gültigen Leitlinien und auch an dem zu diesem Zeitpunkt aktuellen Kenntnisstand orientiert und die Studie dementsprechend designt. Um im Detail auf Ihre Frage einzugehen: Wir haben hier einmal natürlich die Zulassungen herangezogen, nach denen die beiden Medikamente eingesetzt werden dürfen, das heißt Vildagliptin als feste Dosierung und das Insulin zusätzlich zum Sulfonylharnstoff in einer Titration. Die Titration beim NPH-Insulin ging von 0,3 – der Startdosierung – bis 1 Units pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag, abhängig unter anderem vom Körpergewicht des Patienten. Wir haben im Protokoll entsprechend definiert, dass das je nach Patientengewicht und Glimepirid-Startdosierung vom Arzt angepasst werden sollte. Dann wurden die Einheiten so gewählt, dass der Blutzuckerzielwert von 100 mg/dl erreicht wird, das ist korrekt. Der Grund dafür ist – ganz klar –, weil es in der damals gültigen DDG-Leitlinie, also der Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft, so als sinnvolle Titrationmöglichkeit dargestellt war. Wenn Sie sich die Leitlinie anschauen – das ist die Referenz von Matthaer et al. –, so lesen Sie dort, dass Basalinsuline – ich zitiere jetzt –, die vor der Nacht injiziert werden und dadurch die endogene Glukoseproduktion hemmen, eingesetzt werden können für die Behandlung des Typ-2-Diabetes und die Dosis dieser Basalinsuline unter Vermeidung nächtlicher Hypoglykämien so titriert werden kann, bis ein Blutzucker von 100 mg/dl erreicht ist. Der Evidenzhäufigkeitsgrad liegt hier bei A. Das ist dementsprechend aus der Leitlinie ein Passus, den wir angewandt haben.

Ich glaube, wichtig ist, zu erwähnen, dass wir den Prüfern jegliche Freiheit gelassen haben, die Dosierung anzupassen, wenn sie es für erforderlich gehalten haben. Wir haben, wie Herr Wasmuth gerade beschrieben hat, in einem Großteil der Fälle auch gesehen, dass Ärzte die Dosierung nicht angepasst haben. Der primäre Grund für die Nichtanpassung der Insulindosierung war, dass sie das Risiko einer Hypoglykämie gesehen haben. Das heißt, auch hier hatten wir die Flexibilität auf Ärzteseite. Dementsprechend sehen wir es nach wie vor als zweckmäßigen Vergleich und auch als adäquates Studiendesign zur Bewertung an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Meine Frage haben Sie nicht wirklich beantwortet, denn ich habe nach konkreten Textpassagen innerhalb der Fachinformation gefragt. Sie haben jetzt keine konkreten Textpassagen genannt. Ich finde übrigens auch keine in der Fachinformation, die das Vorgehen, das Sie in der konkreten Studie gewählt haben – so ist Ihre Stellungnahme aufgebaut, – unabdingbar durch die Fachinformation machen. Ich rede gerade von der Vergleichstherapie. Dass Sie Vildagliptin als feste Dosis geben, ist unbestritten. Ich finde aber darüber hinaus in der Fachinformation die Angabe, dass erstens ein individuelles Ziel durch den Arzt zu bestimmen ist, dass zweitens die Dosis individuell zu wählen ist und dass darüber hinaus auch zu entscheiden ist, ob das Basalinsulin einmal oder mehrmals täglich – bei der bekannten Halbwertszeit – gegeben werden muss. In Ihrer Studie verhindern Sie durch die einmal abendliche Gabe, dass in Situationen, wo es sinnvoll sein kann, auf eine mehrmals tägliche Gabe umgeschwenkt werden kann. Es gibt weit vor dem AMNOG eine Bewertung des IQWiG und eine Beschlussfassung des G-BA zu lang wirksamen Insulinanaloga, wo man gesehen hat, dass genau der Umstand, zwanghaft auf einmal täglich NPH-Insulin-Gabe zu bleiben, mit dem Hypoglykämierisiko zusammenhängt. Das heißt, Sie haben, obwohl es solche Bewertungen gegeben

hat, in der Studie eine Vorgabe gemacht, die weder der Fachinformation noch den Daten entspricht. Vielleicht können Sie dazu noch einmal Stellung nehmen.

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

**Herr Dr. Dworak (Novartis):** Das, was Sie beschrieben haben, trifft auf das Insulin zu, aber nicht, wenn es in einer Kombination, so wie hier, mit dem Sulfonylharnstoff verabreicht wird. In der Kombination mit Sulfonylharnstoff empfiehlt die Leitlinie ganz klar, dass wir es einmalig geben. Dementsprechend wurde es, wie gerade schon erwähnt, auch so eingesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Müller-Wieland, bitte.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich möchte jetzt gar nicht direkt in die Detailfragen gehen. Ich kann Ihnen nicht die Frage zur Fachinformation in dem Sinne beantworten. Ich gebe aber Herrn Kaiser recht. Das Titrierungsschema wird international und national im Rahmen einer basalunterstützten oralen Insulintherapie empfohlen, es ist in verschiedenen Studien durchaus untersucht worden. Deshalb ist national und international festgelegt worden, dass als unterstützende Therapie bei Patienten, die vorher bereits orale Antidiabetika einnehmen, die basalunterstützte Therapie eigentlich die Therapie der Wahl ist. Dazu gibt es Algorithmen, die in Studien untersucht worden sind. Man kann darüber streiten, ob ein Zielwert von 100 mg/dl oder 120 mg/dl zu verwenden ist. Das ist natürlich Teil der individualisierten Therapie. Im Rahmen eines Studienkonzepts – es war die Frage nach einem Studiendesign – ist es absolut vertretbar, dass man sich auf 100 mg/dl festlegt. Das Titrierungsschema entspricht eigentlich den Empfehlungen, die wir lehrbuchhaft geben, gegebenenfalls die Dosis anzupassen in zwei Einheiten sowohl nach oben als auch nach unten. Wenn man sich auch von der versorgungsrelevanten Frage her überlegt, wie man ein Design zwischen Sulfonylharnstoff plus in diesem Fall Vildagliptin versus einem Sulfonylharnstoff und dann in der Therapieeskalation Insulin macht, ist das ein Studiendesign, das absolut genau das überprüft, nämlich die Vorgaben bzw. Empfehlungen, die wir in der klinischen Empfehlung geben. Dass die Fachinformationen unbesehen nicht aktuellen Leitlinien entsprechen, da kann ich Ihnen zustimmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich glaube, dass teilweise das Problem eher darin liegt, dass die Leitlinien nicht den aktuellen Fachinformationen entsprechen, aber das ist eine etwas andere Diskussion. Wenn Sie sagen, Sie halten es für richtig, dass eine Studie so geplant wird, gleichzeitig aber gesagt haben, es gibt in der Versorgung im Grunde genommen auch andere Vorgehensweisen, sprich: auch andere individualisierte Therapieziele, und dann sagen, diese Studie untersucht versorgungsrelevante Fragen, widersprechen Sie sich meines Erachtens. Selbstverständlich braucht man doch primär eine Studie, die das untersucht, was tatsächlich in der Versorgung durchgeführt wird, und nicht ein künstliches Labor, wo sich auf eine Sache beschränkt wird, ohne sich, was in dieser Studie möglich wäre, individuell vorher Gedanken zu machen.

Was heißt das im Übrigen konkret? Sie machen hier eine randomisierte Studie und teilen die Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt in diese Studie kommen und von denen man sagt, die bisherige Therapie hat nicht ausgereicht, in zwei Gruppen auf. Bei der einen Gruppe, nämlich in der Vergleichsgruppe, setzen Sie ein bestimmtes Ziel. Man kann sich jetzt darüber streiten, ob 100, 110, 120 oder 130 mg/dl das richtige wäre, aber sie setzen ein Ziel komplett gleich für diese Gruppe. Sie versuchen, mit der Therapie dieses Ziel zu erreichen. In der anderen Gruppe machen Sie das nicht. Entweder ist dieses Therapieziel also schlicht irrelevant, weil Sie es in der anderen Gruppe nicht ma-

chen, denn Sie machen eine randomisierte Studie, oder aber Sie müssen konstatieren, dass Sie in der anderen Gruppe dieses Therapieziel – das sehen Sie an den HbA1c-Verläufen – schlicht und einfach nicht so erreichen, wie Sie das mit der Insulintherapie erreichen. Möglicherweise leiten Sie dann daraus einen geringeren Nutzen von Vildagliptin ab, weil Sie das Therapieziel nicht erreichen, das machen Sie nur nicht.

Also: In sich ist die Studie meines Erachtens widersprüchlich. Entweder ist es ein relevantes Therapieziel, Normoglykämie zu erreichen, dann gilt das aber für beide Gruppen. Das könnte man im Studiendesign auch vorsehen, denn es wurde gesagt, so etwas könnte man gar nicht machen. Doch, Sie könnten Patienten, die das nicht erreichen, im Vildagliptinarm als – ich benutze einmal dieses nicht schöne Wort – „Therapieversager“ bezeichnen. Eine solche Vorgehensweise könnten Sie wählen. Ebenso könnten Sie vor der Randomisierung für alle Patienten individuelle Therapieziele bestimmen, die Sie dann eben in der Studie verfolgen – nichts anderes, Herr Müller-Wieland, als das, was Sie in der Praxis auch machen würden. Da würden Sie nicht einfach sagen, heute, Montag, behandle ich alle mit einem Zielwert von 100 mg/dl, sondern heute, Montag, schaue ich mir die Patienten an und bespreche mit denen, was das richtige Therapieziel ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Müller-Wieland, bitte.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich nehme das „Sie“ jetzt immer kleingeschrieben, weil wir von der Deutschen Diabetes Gesellschaft sind und die Studie nicht geplant haben. Ich wollte nur den Hinweis darauf geben, dass das Titrierungskonzept – wenn man eine Studie durchführt, die den klinischen Empfehlungen und nicht dem einzelnen individuellen Fall entspricht; das können Sie bei einem komplizierten Patientengut nicht – und das Vorgehen den Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft und internationalen Standards entspricht. Über die philosophische Diskussion, wer wem folgt, rede ich an dieser Stelle nicht. Es gehört nicht hierher, weil wir uns, glaube ich, alle Mühe geben, sachlich zu diskutieren. Aber Leitlinien und Empfehlungen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften gibt es nun einmal. Das heißt, das Konzept, das vorgeschlagen und durchgeführt worden ist, ist nicht irgendwie, wie Sie es beschreiben, artifiziell, sondern entspricht dem Vorgehen, das international empfohlen wird.

Bei jeder Studie können Sie sagen: „Ich hätte es aber gerne so, und ich würde es so machen.“ Ich freue mich immer, Herr Kaiser, wenn Sie sagen, wie Sie es machen würden. Aber wir behandeln tagtäglich Patienten, und ich sage Ihnen gerade, wie wir es machen. Dann, glauben Sie mir, können Sie ein solches Studiendesign 35-mal diskutieren, aber Sie müssen sich irgendwann festlegen. Die Entscheidung – die darf man nicht verändern –, nämlich zu sagen, im Rahmen der Nutzenbewertung und der Versorgungsforschung ein Therapieschema zu wählen, welches den gängigen Empfehlungen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften entspricht, versus nämlich auch der Empfehlung, einfach zu eskalieren, indem man einen DPP-4-Hemmer, in diesem Fall Vildagliptin, zu einem Sulfonylharnstoff hinzugibt, muss man aus meiner Sicht erst einmal respektieren. Wie Sie es bewerten, bleibt Ihnen überlassen. Aber man kann nicht das Studiendesign in dem Sinne hinterfragen, dass es keinen zusätzlichen Mehrwert in der Beurteilung gibt, die zu Ihrer Entscheidung führt.

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

**Herr Dr. Dworak (Novartis):** Ich würde diesen Punkt gerne ergänzen wollen und die Fragen, die Herr Kaiser gestellt hat, zum Teil aufgreifen. Zum Design der Studie ist, glaube ich, wichtig zu erwähnen, dass wir die Studie nicht im stillen Kämmerchen designen, sondern dass wir natürlich auch den Rat von Ärzten, die täglich mit den Patienten arbeiten, heranziehen. Da muss man natürlich abwägen,

was das richtige Studiendesign ist, um ganzheitlich den Vergleich zweier Therapien zu ermöglichen. Wie Herr Professor Müller-Wieland gerade sagte, ist es im klinischen Alltag und auch im Studiendesign recht schwierig, das auf Patientenebene herunterzubrechen. Vielmehr ist es im klinischen Alltag durchaus vertretbar, ein solches Studiendesign anzusetzen. Wir haben im Studienprotokoll – weil Sie Patienten ansprachen, die das Studienziel nicht erreichen – auch erlaubt, solche Patienten aus der Studie herauszunehmen. Da steht ganz klar definiert, dass die Study Drug unterbrochen werden konnte und der Patient aus der Studie heraus konnte, wenn er das Therapieziel nicht erreicht hat. Es war de facto auch so, dass die Ärzte das gemacht haben. Das war für beide Gruppen möglich. Das heißt, wenn ein HbA1c-Wert nach zwölf Wochen bei Patienten in beiden Gruppen schlechter wurde, konnten die Ärzte den Patienten aus der Studie nehmen und mit anderen Therapien weiter behandeln. Das heißt, diese Option war definitiv dar. Das steht im Studienprotokoll auf Seite 27.

Ein wichtiger Punkt – ich verstehe Ihre Argumentation –, den wir diskutieren müssen, ist, dass sich die HbA1c-Kurven logischerweise unterscheiden, wenn ich ein Treat-to-Target-Design habe und eine Dosierung wie beim Vildagliptin, das ich nicht „treat to target“ einsetze. Hier ist es, glaube ich, ganz wichtig, zu schauen, wodurch das bedingt ist und ob die Hypoglykämien wirklich im Zusammenhang mit den unterschiedlichen HbA1c-Kurven auftreten. Wir haben versucht, das in unserer Stellungnahme klarzumachen. Wir haben auch Analysen gefahren. Es gibt Patienten, die eine Hypoglykämie unabhängig vom HbA1c-Wert bekommen. Man kann nicht sagen, je niedriger der HbA1c-Wert in den einzelnen Populationen ist, desto mehr Hypoglykämien treten auf. Auch das haben wir uns angeschaut. Darauf gibt es keinen klaren Hinweis.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Zu dem Punkt „aus der Studie herausgegangen“. Sie haben jetzt gesagt, dass es in beiden Gruppen möglich war. Meine Frage ist, ob in der Interventionsgruppe unter Vildagliptin, wenn ein Nüchternblutzucker von 100 mg/dl nicht unterschritten worden ist – das ist das Therapieziel zur Titration in der Vergleichsgruppe gewesen –, dann die Patienten aus dem Vildagliptinarm der Studie herausgegangen sind und als Therapieversager klassifiziert wurden.

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

**Herr Dr. Dworak (Novartis):** Als Abbruchkriterium – das haben wir im Protokoll so definiert – war der HbA1c-Wert genannt und nicht der Nüchternblutglukosespiegel.

**Herr Dr. Kaiser:** Also ist die Antwort: Nein. Also haben Sie unterschiedliche Ziele angewandt. Ich würde gerne zu einem anderen Punkt kommen, denn wir haben uns schon relativ lange darum gedreht. Es geht mir um eine Klärung, was die adjustierten Analysen angeht, einmal unabhängig davon, dass die Analysen mit oder ohne Adjustierung keinen wesentlichen Unterschied zeigen, insbesondere keinen Unterschied in Bezug darauf, ob man sie als signifikant oder klinisch relevant wertet, weil Sie hier natürlich auch eine ganz übliche Nichtunterlegenheitsfragestellung haben und die obere Grenze des Konfidenzintervalls betrachten müssen – das machen Sie in ihrer Argumentation nicht, aber selbstverständlich ist das etwas ganz Übliches, was Sie auch im Zulassungsverfahren haben. Wir haben das nach ihrer Stellungnahme noch einmal geprüft. Ich wüsste gerne, an welcher Stelle konkret im Studienprotokoll oder Studienbericht steht, dass Sie vorab diese Analysen adjustiert für den HbA1c geplant haben, und zwar genau mit der Adjustierung, die Sie vorgenommen haben. Wir haben das in den Analysen, die Sie nachträglich für das Dossier angefertigt haben, identifizieren können, aber weder im Studienprotokoll noch in dem im Studienprotokoll enthaltenen statistischen Analyseplan. Vielleicht können Sie das aufklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dworak, bitte.

**Herr Dr. Dworak (Novartis):** Ich würde gerne den Punkt, den wir gerade diskutiert haben, kurz klarstellen und würde danach an meine Kollegen übergeben. Die Antwort zu Ihrer ersten Frage war nicht Nein, weil wir, wie schon gesagt, im Endeffekt es nicht als Abbruchkriterium gesehen haben. Ein Nüchternblutglukosewert von 100 mg/dl ist kein Abbruchkriterium. Das ist basierend auf den Leitlinien im Endeffekt der empfohlene Wert für eine Titration. Dementsprechend haben wir ein Abbruchkriterium als HbA1c-Wert und nicht den Nüchternblutglukosespiegel definiert. – Dies zum ersten Punkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht weiter? – Bitte, Frau Koch.

**Frau Dr. Koch (Novartis):** Es ging um die Frage, ob die Adjustierung im Protokoll vorseparifiziert war. Der HbA1c-Wert ist Teil des primären Endpunkts gewesen. Für den primären Endpunkt war die Adjustierung im Studienprotokoll vorseparifiziert. Das kann man im Studienbericht auf Seite 38 nachlesen.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank. Meine Frage war nicht, ob der HbA1c-Wert als Teil des kombinierten Endpunkts und dann für den kombinierten Endpunkt eine adjustierte Analyse vorseparifiziert war, sondern ob die adjustierte Analyse für den HbA1c-Wert separat, so wie Sie es in der Stellungnahme behaupten, vorab definiert war. Denn Sie haben geplant, auch den auszuwerten, und im Studienprotokoll steht, da wird ein einfacher t-Test durchgeführt. Da finden wir keinen Hinweis im Studienprotokoll.

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

**Frau Dr. Koch (Novartis):** Es ist so, dass der HbA1c-Wert – der Unterschied zur Baseline –im Studienprotokoll als sekundärer Endpunkt spezifiziert war. Da ist für keinen der sekundären Endpunkte explizit eine Adjustierung vorgegeben. Die werden aber in der Regel wie die primären Endpunkte ausgewertet. So haben wir das dann auch gemacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wasmuth, ergänzend dazu.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Nur kurz ergänzend zu dem Thema Adjustierung. Das Thema Adjustierung – ich hatte es im Eingangsstatement schon kurz erwähnt – war in allen bisherigen Verfahren, insbesondere wo es einen Zusatznutzen gegeben hat, ein gängiges Verfahren. Das zeigt sich auch in den Beschlüssen bzw. in den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen, wo jeweils explizit auf die adjustierten Werte eingegangen wurde und auf dieser Basis dann beurteilt wurde, ob eine Signifikanz vorliegt, und wenn diese nicht vorlag, dann von einer Vergleichbarkeit der Kurven gesprochen wurde.

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

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften. Wie beurteilen Sie den Zielwert von 100 mg/dl, wenn 60 Prozent der Patienten der Studie 65 Jahre und älter waren? Würden Sie das in der Klinik auch als Zielwert für diese Patienten sehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Gallwitz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Das ist ein Zielwert, den ich auch für eine solche Population nehmen kann, wenn ich dabei ein niedriges Hypoglykämierisiko habe und therapiebedingte Hypoglykämien vermeiden kann.

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

**Frau Bickel:** Wir haben es jetzt mit Insulin und Glimepirid zu tun. Würden Sie das als ein mit niedrigem Hypoglykämierisiko behaftetes Therapieregime bezeichnen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Gallwitz.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Das hängt jetzt wiederum von der Dosierung des Sulfonylharnstoffs und auch von der Titration des Insulins ab. Wie gesagt, es gab im Studienprotokoll für die Prüfarzte die Möglichkeit, individuell das Dosierungsschema vom Insulin anzupassen. Sicher ist das Nüchternblutglukoseziel, das erreicht werden soll, niedrig, aber für ein normales Patientenkollektiv in den Leitlinien auch so verschriftet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Frage, die sich mir stellt ist diejenige: Was ist das normale Patientenkollektiv, und haben wir es hier mit demselben zu tun? – Herr Heckemann, bitte.

**Herr Dr. Heckemann:** Auch ich hätte es in diesem Fall für richtig gefunden, von einem niedrigen Hypoglykämierisiko therapiebedingt auszugehen, wenn man hier den Vergleich Vildagliptin gegen Metformin gemacht hätte. Dann hätte ich das auch verstanden, ansonsten nicht so ganz. Meine Frage geht weiter in dem Teil, den Frau Bickel angesprochen hatte. Ich wüsste gerne weitere Angaben zu der Altersverteilung der Patienten, also jüngster, ältester, Median, Mittelwert, diese Dinge würden mich interessieren. Eine zweite Frage noch: Beim Nüchternblutzucker sollten die beiden Messungen der beiden Vortage das Maß sein. Wie ist es dann? Hat man dann den Durchschnitt von beiden genommen, den höchsten, den niedrigsten, oder wie war das da? Das habe ich aus den Unterlagen nicht herausbekommen.

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

**Frau Dr. Eichele (Novartis):** Zu den Altersangaben kann ich Ihnen Folgendes sagen. In der Vildagliptin-Gruppe hatten wir ein mittleres Alter von 65,9 Jahren, für die Insulingruppe 67,6, im Median waren es 66 Jahre und 70 Jahre. Bei der Altersgruppenauswertung haben wir eine Gruppe der bis einschließlich 65-Jährigen und eine über 65 Jahre. Bei der Vildagliptin-Gruppe haben wir 42,7 Prozent bis einschließlich 65 Jahre und 57,3 Prozent über 65 Jahre, für die Insulingruppe haben wir 38 Prozent bis einschließlich 65 Jahre und 62 Prozent über 65 Jahre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Reicht das, Herr Dr. Heckemann?

**Herr Dr. Heckemann:** Es war noch ein zweiter Teil der Frage. Der bezog sich auf die beiden Messungen, die eingingen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also Median der letzten zwei Tage oder höchster oder was auch immer. Was ist die Basis?

**Herr Dr. Dworak (Novartis):** Es wird kein Median der letzten zwei Tage gebildet, einfach aus dem Grund, weil die Patienten, wie wir gerade schon gehört haben, von der Altersverteilung her am frühen Morgen keine großen Rechenaufgaben erledigen sollten, sondern es darum ging, dass sie den Blutzuckerwert messen. Wenn der an zwei darauffolgenden Tagen unter dem gewissen Wert war, dann sollte titriert werden.

**Herr Dr. Heckemann:** Über dem Wert? Also wenn er an zwei Tagen über 100 mg/dl war?

**Herr Dr. Dworak (Novartis):** Über 100.

**Herr Dr. Heckemann:** An beiden Tagen? Nicht nur an einem? Habe ich das jetzt richtig verstanden?

**Herr Dr. Dworak (Novartis):** An einem von beiden Tagen über 100 mg/dl, dann sollte titriert werden.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Das zeigt noch einmal, dass das, was Sie wirklich in ihren Studienbericht geschrieben haben, genauso gemacht wurde. Sie nennen das „forcierte Titration“, Sie nennen das nicht einfach nur: Wir versuchen, einen Zielwert zu erreichen. Vielmehr nennen Sie selbst Ihre Vergleichstherapie in der Studie „forcierte Titration“. Das ist eine bestimmte Vorgehensweise, über die sollte man zukünftig sehr kritisch nachdenken.

Ich habe eine andere Frage, Herr Hecken, wenn ich die stellen darf, zu einem anderen Thema. Es geht um die Analysen zu dem HbA1c-Trennwert  $\leq 7,5$  und  $> 7,5$  Prozent. Sie haben eben, Herr Wasmuth, in Ihren Ausführungen gesagt, dass Sie auf Basis der vorherigen Nutzenbewertung – vielleicht waren es auch Sie, Herr Dworak, jedenfalls von Novartis – bestimmte Schlussfolgerungen gezogen haben und deswegen auch solche Analysen gemacht haben und die Studie entsprechend geplant haben. Die Auswertungen für den Trennwert-HbA1c  $\leq 7,5$  Prozent und  $> 7,5$  Prozent finden sich aus unserer Sicht nicht im Studienprotokoll, waren also nicht vorab geplant. Insofern passt das nicht zusammen mit „Wir haben uns beim Design der Studie Gedanken darüber gemacht, was in der Nutzenbewertung gesagt worden ist“. Einen Trennwert für eine stetige Skala zu nehmen, ist natürlich sehr verzerrungsanfällig im Nachhinein, weil Sie da mit Datamining auch sich überlegen können, wo der Trennwert am besten liegt. Ganz unabhängig davon, dass Sie das nicht vorab geplant haben und es deswegen überhaupt schwierig ist, solche Analysen zu interpretieren, ist das eine typische Subgruppenfragestellung. Sie haben ja Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7,5 Prozent und einem über 7,5 Prozent. Die Herangehensweise in einer solchen Situation ist, sich zu fragen: Unterscheiden sich die Therapieergebnisse für Patienten unter 7,5 Prozent von denen über 7,5 Prozent? Die Frage ist nicht: Sind die Ergebnisse bei Patienten über 7,5 Prozent statistisch signifikant? Denn in dieser kleinen Studie können Sie mit Subgruppenfragestellungen natürlich jegliche statistische Signifikanz wegbügeln, indem Sie einfach eine kleinere Gruppe machen. Frage also: Wie sind denn die Interaktionstests für die von Ihnen genannten Endpunkte für die Gruppen  $> 7,5$  Prozent versus  $\leq 7,5$  Prozent? Gibt es überhaupt irgendwo einen Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion, die es rechtfertigt, die Analysen zu den Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert über 7,5 Prozent separat darzustellen und nicht die Gesamtpopulation heranzuziehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Wasmuth, bitte.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Zunächst zu meinen Ausführungen zu Beginn, Sie haben sich darauf bezogen. Ich bezog mich konkret auf die Auswertung der Studie. Es war beim Design der Studie nicht vorgesehen. Das Design der Studie ist auch eine Zeit lang her, Dinge ändern sich in der Zeit. Wir haben explizit versucht, beim Design, aber auch bei der Auswertung der Studie alle zum jeweiligen Zeitpunkt verfügbaren Informationen zu verwenden. Beim Thema 7,5 Prozent beziehen wir uns zum Beispiel auch auf die Tragenden Gründe des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Saxagliptin, wo eben auch dieser Schwellenwert definiert wurde. – Dies vielleicht vorneweg dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zum Konkreten, Herr Dworak, bitte.

**Herr Dr. Dworak (Novartis):** Um es konkreter zu machen: Wie Herr Wasmuth gerade sagt, wir haben bewusst die Auswertung gewählt, weil wir die NVL, die die aktuell gültige Leitlinie ist, widerspiegeln wollten. Wichtig ist, zu sehen – das ist der Punkt, den wir gerade versuchen zu diskutieren –, wir haben die Studie zum damaligen Zeitpunkt designt, und wir möchten gerade den Punkt, der heute relevant ist, herausarbeiten. Die Leitlinie damals hat sich von der heutigen unterschieden. Man sieht Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7,5 Prozent im Therapiekorridor, und die Population der Patienten mit einem HbA1c-Wert über 7,5 Prozent ist die, die therapiebedürftiger ist. Dementsprechend haben wir, basierend auf der aktuellen NVL, diesen Korridor gewählt und die Patienten dafür separat ausgewertet. – Das ist der eine Punkt.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Zu den Interaktionstests kann ich kurz etwas anfügen. Der Interaktionstest ist bei 0,26, also in die Richtung eines Hinweises. Er ist normalerweise bei 0,2, um Herrn Kaiser das vorab zu nennen. Aber, wie schon gesagt, wir haben uns hier nicht nur auf die Mathematik und die Statistik bezogen, sondern auf die Bewertungen des Gemeinsamen Bundesausschusses und auf die Versorgungsleitlinie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, möchten Sie es kommentieren?

**Herr Dr. Kaiser:** Ich will das Zitat „Wir beziehen uns nicht auf pure Mathematik“ nicht kommentieren, nicht dass Sie darauf noch einmal zurückkommen, wenn plötzlich einer auf die Idee kommt, Subgruppenanalysen, die für Ihr Präparat negativ ausfallen, dann so auszuwerten, wie Sie das gerade tun. Das ist schon grenzwertig.

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

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Um es zu ergänzen: Ja, es ist, denke ich, anerkannt, dass es für die Interaktionstests bestimmte Grenzen gibt. Die liegen bei 0,2 und 0,05. Das möchte ich hier jetzt auch nicht infrage stellen. Nichtsdestotrotz ist die Fragestellung, die wir gewählt haben, keine aus der Luft gegriffene, sondern es ging ganz konkret über die aus der Änderung der Versorgungsleitlinie resultierende Grenze, wo man der Meinung ist, dass für diese Patienten eventuell noch keine Therapieintensivierung notwendig ist. Diese wollten wir im Dossier abbilden und haben sie entsprechend abgebildet und haben hier einen signifikanten Unterschied zugunsten von Vildagliptin zeigen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich möchte mit einem übergeordneten Aspekt auf ein Thema zurückkommen, und zwar zu der wohl berechtigten großen Sorge und Diskussionsbedürftigkeit der Zielwerte und der Schärfe der Einstellung. Natürlich ist das nicht rein nach dem Alter und danach zu handhaben, ob das Zielkriterium 100 mg/dl oder 120 mg/dl etc. ist. Es klingt – vielleicht auch berechtigterweise – immer die Sorge mit, dass ein Zielwert genommen wird, der – genannt wird es nicht – eventuell dazu führt, dass das Hypoglykämierisiko von Insulin strategisch höher bewertet wird, als es normalerweise ist, weil man es normalerweise eher anders einsetzen würde. Das ist ein Gedankenpunkt, wo ich nicht immer ganz folgen kann. Es ist eine grundsätzliche Frage. Es betrifft alle neuen Substanzen, die hypoglykämiesicher sind. Dass Insulin effektiv ist, ist klar, dass Insulin ein Hypoglykämierisiko hat, ist, glaube ich, auch klar, auf die Kosten brauchen wir jetzt nicht einzugehen. Jetzt werden neue Substanzgruppen entwickelt, die klinisch getestet, aber vor allem auch vom Wirkmechanismus her – das geht mir immer unter – hypoglykämiesicher sind. Warum ist es dann nicht adäquat, wenn man sagt, die Vergleichstherapie ist Insulin, ein solches Design zu wählen? Es ist, glaube ich, eine große Stärke, dass wir jetzt viele Patienten haben, die wir mit einer Kombination von oralen

Antidiabetika, also hier zum Beispiel in Zugabe von einem DPP-4-Hemmer wie Vildagliptin, hypoglykämiesicher schärfer einstellen können. Dann muss sich das Insulin als Vergleichstherapie daran messen. So kann man das auch sehen. – Vielen Dank.

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

**Frau Bickel:** Ich muss trotzdem noch einmal nachfragen, weil es mir nicht ganz klar geworden ist. Sie haben gesagt, an zwei aufeinanderfolgenden Tagen sollte der Zielwert, aber einer davon, über 100 mg/dl sein. Warum sollten die dann zwei Tage messen, wenn nur ein Wert für die Therapieeskalation maßgeblich ist? Das leuchtet mir nicht so ganz ein.

Die zweite Frage: Können Sie noch etwas zu der jährlichen Rate hypoglykämischer Ereignisse sagen, die Sie berechnet haben? Die Studie ist nur 24 Wochen durchgeführt worden. Ist das dann auf ein Jahr extrapoliert worden? Ist es üblich, dass man das macht? Eigentlich laufen die Diabetesstudien deutlich länger, 104 Wochen. Die Studien, die wir im letzten Verfahren hatten, waren deutlich länger. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Koch, bitte.

**Frau Dr. Koch (Novartis):** Zu der jährlichen Rate kann ich etwas sagen. Es ist so, dass allgemein – nicht nur für die hypoglykämischen Ereignisse – die jährliche Rate berechnet wird und dann für den einzelnen Patienten und die tatsächliche Zeit, die er Behandlung bekommen hat bzw. in diesem Fall innerhalb der Studie die Behandlung bekommen hat. Es wird also heruntergerechnet oder extrapoliert, je nachdem, wie man es sehen will. Es bildet halt genau die Zeit ab, in der der Patient mit der entsprechenden Therapie behandelt worden ist.

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

**Herr Dr. Dworak (Novartis):** Zur ersten Frage. Wir schauen es gerade im Studienprotokoll nach, wie das wortwörtlich definiert war, damit wir Ihnen da gleich die Info geben können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Antwort auf die von Frau Bickel gestellte Frage habe ich nicht verstanden. Können Sie es für mich einfach in kleinen Schritten noch einmal erklären? Die Patienten waren 24 Wochen in der Studie. Wie sind Sie dann auf die Jahresrate gegangen? Hat eine Extrapolation stattgefunden? Wie ist das gemacht worden? Sie haben gesagt, es wird bei dem einen manchmal heruntergerechnet, hier ist hochgerechnet worden. Wie war hier die exakte Vorgehensweise? In der Zeit können wir die anderen Zahlen suchen, denn da wird ja noch geblättert. – Frau Koch.

**Frau Dr. Koch (Novartis):** Die jährliche Rate wird auf die Zeit berechnet, die der Patient dann in der Studie war bzw. auf Therapie. In diesem Fall waren es 24 Wochen, das heißt auf ein halbes Jahr. Rein mathematisch würde man die Zahl dann auf ein ganzes Jahr hochrechnen und so die jährliche Rate für den Patienten bekommen.

Was ich mit dem Nachsatz sagen wollte, ist: Falls der Patient vorzeitig aus der Studie ausgeschieden ist und deshalb nicht volle 24 Wochen in der Studie war, wurde das auch entsprechend berücksichtigt. Solche Berechnungen gehen auch in die jährliche Rate ein.

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

**Frau Bickel:** Ich muss noch einmal nachfragen. Hypoglykämien sind möglicherweise hauptsächlich bei der Titration aufgetreten. Sie rechnen jetzt quasi alle auf ein Jahr hoch. Sie machen noch Differenzierungen, sie machen einmal bis Woche 24, dann Woche 5 bis 24. Aber am Anfang sind mehr Hypoglykämien aufgetreten. Trotzdem rechnen Sie die als jährliche Hypoglykämierate hoch. Das ist doch verzerrend. Wenn ich das auf ein Jahr beziehe, wenn die Studie, sagen wir, 52 Wochen gelaufen wäre, dann hat man eine jährliche Rate, das kann ich noch nachvollziehen. Aber wenn Sie 24 Wochen haben, dann müssten Sie voraussetzen, dass die gleichverteilt sind und im Studienverlauf nach 24 Wochen gleich häufig auftreten. Das müssen Sie in ihrer These voraussetzen.

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

**Frau Dr. Koch (Novartis):** Vielleicht darf ich etwas zur Verteilung der Hypoglykämien sagen. Die sind nicht insbesondere nur in der Titrationsphase aufgetreten, sondern wir sehen, dass die – gleichverteilt ist übertrieben – über die gesamte Studie aufgetreten sind, also viele der Hypoglykämien auch nach der Titrationsphase im Insulinarm noch aufgetreten sind. Die Hypoglykämierate wird für den einzelnen Patienten berechnet, indem die Hypoglykämien auf die Zeit, die er behandelt worden ist, heruntergerechnet wird, in diesem Fall unabhängig davon, wann sie tatsächlich aufgetreten sind. Aber, wie gesagt, die Hypoglykämien sind nicht vorwiegend in der Titrationsphase aufgetreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, der hat das jetzt 24 Wochen bekommen. Wie kommen wir dann auf die Jahresrate? Verdoppeln Sie dann?

(Frau Bickel: Das kann man eigentlich nicht machen!)

Es müsste. Sie sagen, das ist einigermaßen gleichmäßig verteilt, am Anfang ist ein bisschen mehr, aber am Ende sind auch noch welche. Im Insulinarm müsste man dann rein theoretisch verdoppeln. Ich habe nur Jura studiert, und Juristen können nicht rechnen, deshalb der alte Spruch iudex non calculat. Das würde nach meinem Empfinden dazu führen, dass Sie dadurch, dass Sie verdoppeln, die am Anfang – ich glaube, unstreitig – gegebene höhere Risikoneigung im Prinzip verdoppeln, obgleich das in dieser Stringenz nicht übertragbar wäre, und damit würden die Ergebnisse für den Insulinarm aus meiner Sicht verzerrt. Aber gut, vielleicht können Sie es mir noch einmal erklären. Wie gesagt, Juristen brauchen ein bisschen länger, aber wenn sie es dann verstanden haben, dann hält es auch ewig. Bitte, Frau Eichele, versuchen Sie es.

**Frau Dr. Eichele (Novartis):** Ich kann es jetzt nicht ganz exakt nachvollziehen. Aber unser übliches Vorgehen ist dabei, die auftretenden Ereignisse auf die tatsächliche Behandlungszeit zu beziehen, sprich: geteilt durch die Tage auf Therapie mal 365, und so dann die Jahresrate zu bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann ist es verdoppelt. – Herr Heckemann, bitte.

**Herr Dr. Heckemann:** Eine Frage noch. Es geht mir immer noch um die 100 mg/dl als Größe in dem Moment, wo man meint, man muss die Therapie optimieren. Die Nationale Versorgungsleitlinie vom August 2013 schreibt unter der Überschrift „Tabelle A. 3: Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes“ – Seite 28 –: „100-125“. Das steht hier für mich relativ eindeutig da. Dann wundert mich schon, warum man meinte, dass man dort praktisch unter 100 erreichen muss, wenn „100-125“ als eine Orientierungsgröße angegeben ist.

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

**Herr Dr. Dworak (Novartis):** Wie schon gesagt, wir haben den Zielwert von 100 mg/dl gewählt, weil das der Zielwert ist, der in der damals gültigen Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft niedergeschrieben war und an dem sich auch die meisten Ärzte, die an der Studie teilgenommen haben, orientiert haben, auch in der klinischen Praxis. Hier ist, glaube ich, immer wichtig, zu erwähnen, dass die Titration nur dann erfolgen sollte, wenn erstens keine Symptome von Hypoglykämien auftraten und wenn zweitens der Arzt die Sorge hatte, dass der Patient in irgendeinem Risiko ist. Das waren Sachen, die fest im Studienprotokoll definiert waren.

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

**Herr Dr. Nell:** Nur noch einmal zur Ergänzung. Sie führen es auch im Dossier an. Die DDG hat 90 mg/dl bis 120 mg/dl angegeben. Dies nur der Vollständigkeit halber.

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

**Frau Bickel:** Wir haben hier beim G-BA schon einige Gliptin-Verfahren durchlaufen. Ich kann mich erinnern, dass bei Sitagliptin die Studie mit 120 mg/dl und bei Saxagliptin mit 110 mg/dl als Zielwert gelaufen ist. Da ist das Vildagliptinpräparat mit 100 mg/dl vom Zielwert darunterliegend. Sie sagen, es wäre gang und gäbe gewesen. Die Studien zu Sitagliptin und Saxagliptin sind ja vorher gelaufen, und da hatte man schon höhere Zielwerte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dworak, bitte.

**Herr Dr. Dworak (Novartis):** Um auf Ihre Frage zurückzukommen: Mir sind keine Daten aus der Literatur bekannt, dass ein pharmazeutischer Unternehmer einen DPP-4-Inhibitor zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff gegen Insulin zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff untersucht hat. Meines Wissens ist es aktuell immer noch die einzige Studie, die diese Kombination untersucht hat. Der Richtwert von 100 mg/dl errechnet sich natürlich auch für diese spezielle Kombination aus Insulin plus Sulfonylharnstoff. Dieses Thema hatten wir vorhin diskutiert. Es ist genau diese Kombination. Es ist jetzt nicht in Kombination mit zum Beispiel Metformin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser wird jetzt sicher die Frage stellen, wieso man bei der Kombination mit Insulin nicht viel vorsichtiger sein müsste, weil das ein höheres Hypoglykämierisiko hätte. Aber, Herr Kaiser, bitte stellen Sie die Frage.

**Herr Dr. Kaiser:** Diese Frage wollte ich genau so stellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe es auf Ihren Lippen gelesen; iudex non calculat.

**Herr Dr. Kaiser:** Auch in der DDG-Leitlinie – auch in der Nationalen Versorgungsleitlinie – stand drin: unter Beachtung von Folgekomplikationen, Alter, Hypoglykämierisiko. Zu argumentieren, so gab es das vorher noch nicht, deswegen gehen wir hier einmal weiter herunter, ist ein Widerspruch zu allem, was sinnvoll ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wasmuth, bitte.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Der Arzt hatte ja die Möglichkeit und die Flexibilität und hat das auch genutzt. Das ist das, was in der Versorgungsrealität stattfindet. Die Studie ist entsprechend den Leitlinien gelaufen. Sie müssen im Rahmen einer Studie bestimmte Vorgaben machen. Die Ärzte sind sehr verantwortungsvoll mit dem Thema Titration umgegangen. Bei über drei Viertel der Patienten

wurde auch eine Titration ausgelassen. Insgesamt zeigt sich – um das noch einmal zu ergänzen – auch bei der Studienpopulation – wir hatten vorhin eine Diskussion über die nachträgliche Subgruppenauswertung und den Interaktionstest – ein signifikanter Vorteil zum Beispiel bei der Rate der symptomatischen Hypoglykämien. Dies zeigt aus unserer Sicht den Vorteil des Produkts. Die Studie hat Flexibilität zugelassen. Die Ärzte haben es genutzt. Sie müssen bestimmte Festlegungen im Rahmen einer Studie treffen. Die haben sich im Rahmen der Leitlinie bewegt. Zusammen mit der Flexibilität des Arztes hat dies ermöglicht, dass eben auch der Nutzen-Risiko-Abwägung Rechnung getragen wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Eichele, bitte.

**Frau Dr. Eichele (Novartis):** Ich möchte an dieser Stelle ganz kurz die Leitlinie zitieren, also die gültige von 2009, Seite 53 – es geht um die Kombinationstherapie orale Antidiabetika plus Insulin –:

Die Dosis dieser Basalinsuline wird unter Vermeidung nächtlicher Hypoglykämien so titriert, bis ein Nüchtern-BZ von 100 mg/dl erreicht ist ...

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen? – Herr Professor Gallwitz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Ich habe keine Frage, sondern knüpfe an die letzte Wortmeldung von Herr Professor Müller-Wieland an. Ich denke, wir sollten nicht aus den Augen verlieren, dass die DPP-4-Inhibitoren als Klasse insgesamt Medikamente sind, bei denen wir Patienten mit Typ-2-Diabetes und eingeschränkter Niereninsuffizienz besonders ohne Hypoglykämierisiko behandeln können. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Gallwitz. – Ich schaue in die Runde: Fragen, Anmerkungen – Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe zwei kleine Fragen. Die erste Frage bezieht sich auf die Patientenzahlen. Sie haben auf das Health Risk Institute zurückgegriffen, was ja die spektrumK-Kassen sind, hauptsächlich also BKKs mit eher etwas jüngeren Versicherten. Sie haben auch in der Stellungnahme angegeben, dass die Zahlen etwas unterschätzt sind. Das heißt, müsste ich diese Unterschätzung jetzt auch auf die Angaben der gesamten infrage kommenden Patienten übertragen? Es ist nicht viel, aber müsste man das nicht auch hier entsprechend korrigieren?

Meine zweite Frage wäre – dies greift ganz an den Anfang der Studie –: Warum haben Sie keine zentrale Randomisierung durchgeführt?

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

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Ich denke, dass wir die Antwort zweiteilen. Zunächst zum Health Risk Institute. Korrekt, das sind vor allem Daten von Betriebskrankenkassen, Innungskrankenkassen. Es wird versucht, das mit einem statistischen Verfahren an die Gesamtheit anzugleichen, was natürlich niemals perfekt funktioniert. Sie haben selbst gesagt, die Zahlen unterscheiden sich nur im Detail. Es ist keine Gesamterhebung. Man kann darüber streiten, was die richtige Zahl ist. Wir sehen aktuell, da wir die Analyse nur hierfür gemacht haben, dass es bei diesem Thema eben eine Unterschätzung gibt. Aber man kann grundsätzlich darüber diskutieren, was die korrekte Zahl ist. Das IQWiG hat es im Bericht korrekt beschrieben. Die Datenlage gerade auch in Veröffentlichungen ist typischerweise dürftig, gerade zu sehr speziellen Fragestellungen wie dieser speziellen Indikation. Von daher gibt es

da immer einen gewissen Streuungsbereich. Wir haben versucht, da eine möglichst gute Abschätzung zu treffen. Die wahre Zahl kann darunter-, darüberliegen.

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

**Herr Dr. Dworak (Novartis):** Zur Randomisierung. Es gab für die Studie im Endeffekt eine zentrale Randomisierung. Die Patienten wurden randomisiert, so wie es in klinischen Studien üblich ist, zentral gesteuert im Endeffekt durch ein Randomisierungstool, das wir vorliegen hatten und worauf die Ärzte zugreifen konnten. Das heißt, im Endeffekt war das dementsprechend gegeben.

Einen Punkt würde ich gerne noch machen. Ich glaube, es ist wichtig, dies festzuhalten. Es ist, glaube ich, der Eindruck entstanden, man möchte, wenn man eine solche Studie konzipiert, in einem Arm willkürlich die Patienten in die Hypoglykämie treiben. Der Zielwert 100 war ein Kritikpunkt, der häufig aufkam. Es ist wichtig, festzuhalten: Wir haben die Leitlinie zweimal zitiert. In der damals gültigen Leitlinie steht ganz klar geschrieben, für die Kombination, die wir eingesetzt haben, ist der Wert von 100 mg/dl angebracht. Zum Zweiten dazu, wie sich die „klinische Praxis“ in der Studie ausgewirkt hat. Man sieht, dass die Ärzte mit dieser Kombination Insulin plus Sulfonylharnstoff sehr vorsichtig waren. Das ist durchaus berechtigt, denn beides sind Medikamente, die eine Hypoglykämie triggern können. Hier sehen wir ganz klar, wenn wir uns die Insulindosierung im Mittel anschauen, dass wir hier an der untersten Schwelle der Zulassung sind. Die Zulassung sagt: 0,3 bis 1,0 Units pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Wenn wir uns anschauen, was am Ende der Studie an Insulin eingesetzt wurde, dann sind wir bei diesen 0,3 im Endeffekt. Im Schnitt hat man die Dosis nicht in die Höhe getrieben, sondern man ist auf Ärzteseite sehr vorsichtig geblieben, und wenn man nicht titriert hat, wurde wohl wissend angegeben, dass das Risiko einer Hypoglykämie gesehen wurde. Das heißt, man hätte im Endeffekt von der Dosierung des Insulins nicht weiter heruntergehen können, weil es dann auch nicht mehr der Fachinformation entsprochen hätte. – Dies nur noch einmal abschließend, um es ganzheitlich in den Kontext zu stellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Zur Randomisierung eine Nachfrage von Frau Lange.

**Frau Dr. Lange:** Für mich ist es keine zentrale Randomisierung. Wenn Sie zentral randomisieren, haben Sie ein Telefon oder einen Computer im Hintergrund. Der Prüfarzt gibt entsprechende Kenndaten des Patienten, den er vor sich sitzen hat, an, um den Wiedererkennungswert zu gewährleisten, und dann bekommt er eine Behandlung zugewiesen. Das ist kein Problem bei einer verblindeten Studie, weil da der Prüfarzt seinen Umschlag aus der Tasche zieht. Da steht „Arm 1“ darauf, es ist eine Randomisierungsnummer darauf. Selbst wenn daraus erkennbar wird, dass er in irgendeinem Arm ist, weiß er nicht, was das für ihn bedeutet. Bei Ihnen zieht er einen Zettel aus der Tasche, und da steht drauf: Insulin, Vildagliptin. Da kann er natürlich, wenn sein Patient sagt: „Sorry, Insulin? Mache ich nicht mit“, den nächsten Umschlag ziehen. Bei einer Blockrandomisierung, wenn man Viererblöcke hat, hat man zweimal Vildagliptin, zweimal Insulin. Da macht man höchstens drei Umschläge auf, dann hat man die Behandlung seiner eigenen Wahl. Dies ist nicht ganz von der Hand zu weisen, weil ich auch als Arzt einfach gewisse Präferenzen habe und weil ich denke: Damit kommt er vielleicht gar nicht klar. – Ich habe dann einen Selection Bias drin, wenn ich offen bin und nicht zentral randomisiere. Nur durch eine zentrale Randomisierung, unwiderruflich, wo man den Patienten wiedererkennt und sagen muss: „Den hatten wir schon, der kann nicht noch einmal in die Studie“, kann man gewährleisten, dass der die Behandlung bekommt, die gerade dran wäre. Alles andere schließt eine Selektion durch den Prüfarzt nicht wirklich aus. Es war eine deutsche Studie. Man hätte auch einen Telefondienst haben können von, was weiß ich, 8 bis 18 Uhr, Montag bis Freitag. Da hätte der Prüfarzt ange-

rufen, hätte seine Daten durchgegeben, hätte eine Nummer und einen Behandlungsarm zugewiesen bekommen. Es ist nicht so, dass wir von einer weltweiten Studie sprechen, wir müssen 24 Stunden an sieben Tagen der Woche ansprechbar sein. Das geht dann natürlich nur über einen Computer. Aber so wäre auch eine Telefonrandomisierung noch denkbar gewesen.

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

**Herr Dr. Dworak (Novartis):** Nur abschließend dazu. Wir schauen uns natürlich am Ende der Studie immer die Randomisierungscodes an. Es wird dann auch immer geschaut, ob die Anzahl der aufgebrauchten Codes mit der Anzahl der Patienten übereinstimmt. Das ist natürlich unabdingbar, und das wird auch logischerweise gemacht. Wenn ein Arzt zehn Codes aufmacht und sich dann vielleicht aussucht, welchen fünf Patienten er das eine oder andere Drug gibt, so ist, meine ich, in keiner Studie auszuschließen, dass das so läuft. Da hoffen wir und vertrauen wir natürlich auch unseren Prüfärzten, dass die laut Good Clinical Practice arbeiten und die gültigen Leitlinien einhalten.

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

**Frau Bickel:** Ich wollte an meine Frage von vorhin erinnern – ich glaube, da waren Sie mir noch eine Antwort schuldig –, wie das mit den 100 mg/dl an zwei aufeinanderfolgenden Tagen war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dworak, bitte.

**Herr Dr. Dworak (Novartis):** Entschuldigen Sie, in der Diskussion ist das etwas untergegangen. Wir haben es da. Es war so, dass der nächste Titrationsschritt erfolgt ist, wenn zwei aufeinanderfolgende Nüchternblutzuckerwerte dies anzeigen. Vielleicht war das vorhin ein bisschen missverständlich. Wir haben es so geregelt – das macht auch logisch Sinn –: Wenn an zwei aufeinanderfolgenden Tagen der Nüchternblutzucker über 100 mg/dl war, wurde die Titration angepasst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also nicht nach einem Mal, sondern nach zwei Mal. Das war wichtig. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Das ist aus unserer Sichtung der Unterlagen anders, nämlich dass der höchste Blutzuckerwert von zweien entscheidet, sodass einer reicht, der hoch ist. Müssten wir einfach noch einmal im Nachgang prüfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weil das keine triviale Frage ist. Das können wir nachschauen. Weitere Fragen? – Keine mehr. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit zu einer zusammenfassenden Stellungnahme. Bitte schön.

**Herr Dr. Wasmuth (Novartis):** Sehr gerne. – Ich denke, wir haben die relevanten Punkte zur Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin im Rahmen dieser erneuten Nutzenbewertung heute diskutiert. Zunächst das Thema: Ist das Design der Studie im Einklang mit dem, was in der Versorgung passiert und was in den Leitlinien niedergeschrieben wurde? Aus meiner Sicht wurde sehr klar auch durch die Fachgesellschaft bestätigt, dass diese Studie sehr wohl der leitliniengerechten Versorgung entspricht. Gleichzeitig haben wir die Aufteilung der Studienpopulation diskutiert, also die Darstellung der Ergebnisse einmal gesamthaft, für die Gesamtpopulation, und einmal für Patienten mit Baseline-HbA1c > 7,5 Prozent. Wir haben länger darüber diskutiert, ob es Sinn macht, die nachträgliche Subgruppenanalyse zu liefern. Nichtsdestotrotz zeigt sich, dass es sich für beide Populationen zum einen hinsichtlich des HbA1c-Verlaufs so darstellt, dass es in keinem der beiden Fälle zu einem signifikan-

ten und gleichzeitig klinisch relevanten Unterschied des HbA1c-Werts gekommen ist. Das heißt, beide Auswertungen sind aus unserer Sicht, auch wenn wir die Population mit einem HbA1c-Wert > 7,5 Prozent als die interessantere erachten, zunächst geeignet, um über den Zusatznutzen von Vildagliptin zu sprechen. Es zeigt sich sowohl auf der Ebene der Gesamtpopulation als auch auf Ebene der Patienten mit einem HbA1c-Wert > 7,5 Prozent ein signifikanter Unterschied zugunsten von Vildagliptin bei der jährlichen Rate der symptomatischen Hypoglykämien. Auf dieser Basis sind wir der Meinung, dass ein Zusatznutzen für das Präparat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Wasmuth. – Meine sehr verehrten Damen und Herren, danke, dass Sie jetzt die vergangenen 1 Stunde und 15 Minuten mit uns die aus unserer Sicht wichtigen Fragestellungen diskutiert haben. Wir werden das, was Sie hier vorgetragen haben, neben dem, was wir schriftlich vorliegen haben, in unserer Entscheidung zu wägen und zu bewerten haben. Danke, dass Sie da waren. Ich sage: bis zum nächsten Mal, wobei das überhaupt kein Präjudizieren des Ergebnisses ist. Wir hoffen natürlich auf neue Produkte, die die Patientenversorgung noch besser machen.

Schluss der Anhörung: 14.12 Uhr