

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Dulaglutid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Juni 2015  
von 13.58 Uhr bis 15.09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Beck  
Frau Dr. Jung  
Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Frau Dr. Nicolay

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Bartmus  
Frau Rex

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

Herr Dr. Mühlen

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

Herr Prof. Dr. Hamann  
Frau Bitzer

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

Herr Dr. Klebs  
Frau Idris

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

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

Herr Dr. Hummel

Beginn der Anhörung: 13.58 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, für einige zum zweiten Mal ein herzliches Willkommen am heutigen Tage! Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren zu Dulaglutid, einem Wirkstoff, der zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt wird. Basis des heutigen Termins der mündlichen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 29. April dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen Lilly als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, der Bundesverband niedergelassener Diabetologen, die Forschergruppe Diabetes am Helmholtz Zentrum München, Herr Dr. Wiesner, Medizinisches Versorgungszentrum Stoffwechselmedizin Leipzig, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk sowie der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss die Anwesenheit überprüfen und tue das, indem ich Sie einzeln aufrufe. Wenn jemand nicht aufgerufen wird, bitte ich, sich durch Unmutsbekundung oder sonst wie bemerkbar zu machen. Ich begrüße Frau Beck, Frau Dr. Jung, Frau Professor Dr. Kretschmer und Frau Dr. Nicolay von Lilly, Herrn Dr. Bartmus und Frau Rex von MSD, Herrn Dr. Mühlen vom BVND, Herrn Professor Dr. Hermann und Frau Bitzer von der DDG, Herrn Dr. Klebs und Frau Idris von Novartis, Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa sowie Herrn Privatdozent Dr. Hummel von der Forschergruppe Diabetes. Dann sind alle aufgerufen, es haben auch alle bestätigt, keiner hat Unmutsbekundungen zu Protokoll gegeben. Somit haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Ein Hinweis zum Verfahren. Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils Namen, entscheidende Institution oder Firma nennen.

Wir werden uns heute auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG schwerpunktmäßig mit der Frage der klinischen Relevanz von potenziellen lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, mit „nicht kritischen“ Nebenwirkungen, also gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen, die leicht bis mäßig ausgeprägt und von kurzer Dauer sind, beschäftigen müssen, dann mit der Nichtberücksichtigung der Endpunkte schwere Hypoglykämien, nächtliche Hypoglykämien sowie der Rate der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien. Dann werden wir über die Frage der Nichtberücksichtigung von indirekten Vergleichen trotz durchgeführter Sensitivitätsanalysen zur Herstellung der Vergleichbarkeit der Studien hinsichtlich der Studienpopulation diskutieren müssen. Das ist natürlich nicht abschließend. Alles andere kann selbstverständlich auch diskutiert werden.

Mein Vorschlag ist, dass Lilly beginnt, kurz einführt, seine Sicht der Dinge zu der IQWiG-Dossierbewertung vorstellt. Dann können wir in eine Frage-Antwort-Runde eintreten. Frau Professor Kretschmer, beginnen Sie erneut – Sie sind zum zweiten Mal dran –, bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich trage zum zweiten Mal an diesem Tage vor; ich bin noch im Redeschwung. Ich muss nur aufpassen, dass ich Dula nicht mit Ramucirumab verwechsle. Wenn es passiert: Wir reden jetzt über Dula.

Ich fasse gerne zusammen, was für uns die wichtigen Punkte bei Dulaglutid sind. Es ist, wie Sie gesagt haben, ein GLP-Analogon, einmal wöchentlich zu applizieren, in einem Pen, der für die Patienten einen schönen Vorteil bedeutet. Dazu können gerne die Kollegen aus der angewandten Diabetologie etwas sagen, noch besser als wir.

Lassen Sie mich kurz die Kollegen vorstellen, die die Fragen beantworten. Frau Beck ist die Verantwortliche für das Dossier. Frau Nicolay ist bei uns im Hause verantwortlich für die Statistik bei Diabetes. Frau Jung ist verantwortlich für die Medizin in der Diabetologie bei uns.

Das Thema Diabetes war hier schon öfter Punkt der Diskussionen. Deswegen halte ich es kurz. Ich möchte nur ganz kurz die Therapieziele hervorheben, die wir beim Diabetes Typ 2 als die relevanten Parameter sehen. Das ist die Kontrolle der Hypoglykämie, ganz einfach. Vor dem, was als Therapeutika zur Verfügung steht und was als Nebenwirkungen der althergebrachten Diabetesprodukte da ist, ist die Hypoglykämie, und da geht es einfach darum, sie zu vermeiden. Da Typ-2-Diabetes häufig mit Übergewicht verbunden ist, wäre es zusätzlich ganz schön, Gewichtskontrolle zu haben oder sogar eine Gewichtsabnahme auszulösen, um der Progression Einhalt zu gebieten und der fortschreitenden Nebenwirkungen, der fortschreitenden Komorbiditäten dort Einhalt zu gebieten.

Wenn ich jetzt auf Dulaglutid eingehe, möchte ich Ihnen trotzdem den Blick über das, was wir im Dossier vorgelegt haben, hinaus eröffnen: Wir haben mit Dulaglutid sechs klinische Studien durchgeführt, doppelblind und randomisiert, gegen alles, was in der Diabetologie gängig ist. Wir haben in fünf von ihnen superiore Daten vorgelegt. Das ist erwähnenswert. Im Vergleich zu Victoza war es eine Non-Inferiority. Ansonsten war es durchgehend eine Superiority.

Welche Effekte haben wir gesehen? Es sind HbA1c-Senkungen. Was für die tägliche Beurteilung in der diabetologischen Praxis wichtig ist, ist eine HbA1c-Senkung von 0,6 bis 1,6 bei einem reduzierten Hypoglykämierisiko und einer Gewichtsreduktion. Das heißt, das Paket, das ich vorhin eingeleitet habe, wird durch Dulaglutid sehr gut kontrolliert. Die HbA1c-Senkung von 0,6 bis 1,6 ist auf Augenhöhe mit einer Insulintherapie, einer ICT, und das ohne Hypoglykämierisiko. Das ist zumindest für uns eine bemerkenswerte Entwicklung mit Dulaglutid.

Jetzt komme ich zu den Anwendungsgebieten, die wir in der Nutzenbewertung vorgelegt hatten. Heute zur Diskussion steht das Anwendungsgebiet B, die Kombination mit Metformin gegenüber Sulfonylharnstoffen. Wir begrüßen, dass wir in indirekten Vergleichen einen beträchtlichen Zusatznutzen anerkannt bekommen haben. Wir konnten zeigen, dass die Hypoglykämierate signifikant gesenkt wird. Womit wir nicht ganz einverstanden sind, ist – Sie haben es schon angesprochen, Herr Hecken –, dass die GI-Effekte relativiert worden sind. Wir sind der Meinung, sie sind transient, kurzfristig, sie vergehen nach ein bis drei Spritzen, Applikationen, also nach ein bis drei Wochen, weil es eine Wochenspritze ist. Es ist nur ein Teil der Population, die wir in den Studien untersucht haben, davon betroffen. Sie sind mild bis moderat. Diabetologen sind aufgrund dessen, dass Analoga schon eine ganze Weile im Markt sind, gut damit vertraut, damit umzugehen. Sie sind vergleichbar mit dem, was Metformin macht, eine Standardtherapie in der Diabetologie. Auch das macht gastrointestinale Nebenwirkungen.

Was wir zusätzlich in der Stellungnahme mitgeliefert haben, ist eine weitere Analyse über einen indirekten Vergleich. Da sind zusätzliche Daten eingeflossen, die uns aufgrund des Albiglutid-Dossiers zur Verfügung standen. Wir haben dort weitere Daten vorgelegt, die sehr konsistent das bestätigen, was wir in der ersten Studie, die vom IQWiG anerkannt wurde, zeigen konnten, nämlich eine Überlegenheit bei den Hypoglykämien. In den nachgelieferten Daten zeigen wir das nicht nur bei 70 mg/dl, sondern auch bei 54 mg/dl, die gesamte Unterzuckerungspalette bis auf 54 mg/dl hinunter. Es ist die gleiche Richtung der Effekte. Deswegen stellt es sich für uns so dar, dass wir wegen der Hypoglykämiereduktion einen beträchtlichen Zusatznutzen haben möchten.

Das zweite Anwendungsgebiet, das in der Nutzenbewertung im IQWiG-Bericht mit einem Zusatznutzen belegt ist, war das Anwendungsgebiet in Kombination mit Insulin im Vergleich zu einer ICT, also einer intensivierten Insulintherapie. Hier haben wir einen Zusatznutzen aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen, die wir verringert haben. Dort sehen wir – das haben Sie auch schon angesprochen, Herr Hecken, und das ist sehr wichtig – die nächtlichen Hypoglykämien. Die nächtlichen Hypoglykämien speziell in dieser Indikation halten wir für patientenrelevant. Außerdem wurden die

nächtlichen Hypoglykämien in der Vergangenheit in Nutzenbewertungen zur Insulintherapie bereits berücksichtigt. Aufgrund dessen, dass der Patient nachts die Kontrolle über seine Erkrankung abgibt und wir eine reduzierte Hypoglykämierate in der Nacht versus Insulin glargin nachweisen können, halten wir das an dieser Stelle für sehr relevant.

Damit möchte ich an dieser Stelle das Ganze schon fast beschließen. Wir sind offen für Ihre Fragen, die Sie dazu haben. Auch im Anwendungsgebiet D sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen. Wir freuen uns jetzt auf Ihre Fragen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Kretschmer. – Fragen? – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank für die Einleitung. Ich würde gerne auf den Punkt eingehen, den Sie in den Stellungnahmen erwähnt haben, zur inhaltlichen Wertung und in der Folge Abwägung, Gewichtung von Hypoglykämien und gastrointestinalen Nebenwirkungen. Sie haben in der Stellungnahme und gerade auch beschrieben, dass die gastrointestinalen Nebenwirkungen hauptsächlich leicht bis moderat sind, dass sie vorübergehend sind und dass sie nur einen Teil der Population betreffen. Sie hatten in der Stellungnahme auch noch erwähnt, dass sie nicht häufig zu Abbrüchen führen. All das, was Sie jetzt gesagt haben, kann man auch zu den Hypoglykämien sagen, die Sie in den Studien beobachten, sogar noch wesentlich stärker. Sie beobachten leichte Hypoglykämien. Sie beobachten praktisch keine schweren Hypoglykämien in den Studien, insbesondere in dieser Population; Sie sehen im Anwendungsgebiet D keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, was die schweren Hypoglykämien angeht. Also geht es in der Bewertung, was man hier an Daten sieht, ausschließlich um leichte Hypoglykämien. Das heißt, vom Schweregrad her handelt es sich auch hier per Definition um leichtere Ereignisse.

Hypoglykämien sind per Definition einmalige Ereignisse. Sie würden sonst zu schweren Hypoglykämien werden. Es sind also ganz transiente Ereignisse. Sie haben eine kurzzeitige Unterzuckerung. Diese Unterzuckerung bleibt nicht bestehen, sonst wird es zu einem schweren Ereignis. Das heißt, transient ist das hier noch viel mehr. Wenn Sie sich anschauen, wie lange im Mittel die gastrointestinalen Nebenwirkungen angehalten haben, dann zeigt sich ein bisschen ein anderes Bild, als Sie es dargestellt haben. Sie sehen zum Beispiel in der Studie AWARD-5, dass unter Dulaglutid 1,5 mg die Übelkeit über dreieinhalb Monate im Mittel angehalten hat, also nicht einen Tag oder zwei Tage oder nur eine Spritze lang, sondern dreieinhalb Monate im Mittel. Dabei sind auch Patienten, die die Übelkeit über die gesamte Studiendauer haben, zwei Jahre. Die Aussage, das ist nur transient, wird man vielleicht für Hypoglykämien sagen können, aber sicherlich nicht in diesem Ausmaß für gastrointestinale Nebenwirkungen. Studienabbrüche sehen Sie unter Hypoglykämien praktisch überhaupt nicht in Ihren Studien. Das sieht man auch nicht in den Glimepirid-Studien. Das heißt, auch dort sehen Sie keinen Vorteil bezüglich Studienabbrüchen.

Insofern ist mir noch nicht ganz klar, wie Sie mit den Kategorien leicht bis moderat, transient, wenig Abbrüche sagen können, dass Hypoglykämien ein anderes Gewicht hätten als die gastrointestinalen Nebenwirkungen. Wie gesagt, was die Dauer angeht, haben Sie eigentlich ein umgedrehtes Bild.

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

**Frau Dr. Jung (Lilly):** Das ist natürlich durchaus eine Betrachtungsweise, die man nachvollziehen kann. Nichtsdestotrotz möchte ich vielleicht auf die Patientenebene gehen und das Risiko von gewissen Nebenwirkungen herausheben. Bei der Hypoglykämie muss man berücksichtigen: Selbstverständlich, jedes einzelne Ereignis ist transient. Aber wenn man die Hypoglykämien und das Risiko

über die Zeit betrachtet, dann ist das eine untrennbar mit der Erkrankung verbundene Nebenwirkung und/oder mit der Therapie verbundenen Nebenwirkung, die den Patienten über die gesamte Therapie bedroht. Es ist nicht vorhersehbar. Natürlich ist jedes Ereignis transient; da stimme ich Ihnen zu.

Wenn man die Nebenwirkungen gastrointestinaler Art oder die Magen-Darm-Symptome betrachtet, muss man sagen: Auch das ist eine pharmakologische Nebenwirkung im Rahmen einer Therapie, wie man sie bei jeder anderen pharmakologischen Therapie auch sieht, die in der Regel immer einen kleinen Teil der Patienten betrifft und insofern transient ist, und das, was wir an Daten dargestellt haben, sind Inzidenzen. Das heißt, es gibt einen Patienten mit mindestens einem solchen Ereignis über die Studiendauer. Das bedeutet aber nicht, dass der Patient über die gesamte Zeit, die Sie eben genannt haben, in diesem Fall drei Monate, solche Ereignisse beobachtet oder berichtet hat. Es ist vielmehr so, dass der Patient das irgendwann in diesem Zeitraum einmal berichtet hat. In der Regel, soweit wir das von der Datenlage her sagen können, ist es über das gesamte Studienprogramm so, dass diese Ereignisse in den ersten zwei bis vier Wochen auftreten, meist nach der ersten Injektion mit einem Maximum, sich aber dann relativ schnell verlieren. Nur die Patienten, die das gar nicht tolerieren, ähnlich wie bei Metformin, die eine Unverträglichkeit für diese Substanz haben, brechen die Studie ab. Das waren insgesamt nur sehr wenige, über das gesamte Studienprogramm betrachtet, auch in der Studie AWARD-5.

Vielleicht kann meine Kollegin Frau Nicolay noch kurz zu den Zahlen Stellung nehmen, wenn Sie erlauben. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Frau Nicolay.

**Frau Nicolay (Lilly):** Nur ein Beispiel, denn ich möchte nicht alle Zahlen herunterbeten. Das würde zu lange dauern. Herr Kaiser hat sich, wenn ich mich richtig erinnere, auf AWARD-5 bezogen und da auf die Übelkeit. Nur als Beispiel: 15 Prozent der Dulaglutid-Patienten berichteten während der zwei Jahre über Übelkeit, und es waren auch ungefähr 15 Prozent der Patienten in den ersten vier Wochen. Danach ging das in etwa Vier-Wochen-Abständen herunter, ziemlich schnell auf ungefähr 1 Prozent der Patienten, absolut also ungefähr 3 Patienten. Das ist ein ähnliches Ausmaß wie bei Sitagliptin. Das Maximum der erlebten Übelkeit war in den ersten vier Wochen, maximal in den ersten vier bis acht Wochen. Das war analog auch für Erbrechen, Diarrhö usw., analog auch bei AWARD-4.

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

**Herr Prof. Dr. Hamann (DDG):** Aus klinischer Sicht wäre es bedauerlich, wenn der Eindruck stehen bleiben würde, dass wir es hier mit einer größeren Zahl von Patienten zu tun haben, auch im klinischen Alltag, die über Monate unter Übelkeit oder gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden. Auch aus klinischer Sicht stellt sich dieser – in der Tat – Klasseneffekt bei diesen lang wirksamen Substanzen so dar, dass der Effekt auf die Magenentleerung am Anfang stärker ist, dass der im Verlauf verschwindet oder geringer wird und damit die Übelkeit und die gastrointestinalen Nebenwirkungen innerhalb sehr kurzer Zeit bei den meisten Patienten, bei einem Großteil der Patienten deutlich weniger werden.

Im klinischen Alltag stellt es sich so dar, dass die Patienten, die es nicht vertragen, das absetzen. Da erkennen Sie ganz klar die Patientenpräferenz. Wenn er bei einem solchen Präparat bleibt, ist es offensichtlich für den Patienten ein günstiges Verhältnis von Nutzen und Nebenwirkungen. AWARD-3 zeigt, dass wir gastrointestinale Nebenwirkungen bei dem Dulaglutid auf dem gleichen Level wie bei Metformin haben. Ich denke, niemand hier im Raum würde bestreiten, dass Metformin das Antidiabe-

tikum Nummer eins und Standardtherapie ist. Auf diesem Level bewegen wir uns mit dem Dulaglutid auch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, zur Nachfrage.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich gehe auf den letzten Punkt ein, den Vergleich zu Metformin. In der AWARD-5-Studie sind Sie additiv zu Metformin. Sie sehen unter den verschiedenen Therapien unterschiedliche Raten gastrointestinaler Nebenwirkungen und ein deutliches Maximum unter Dulaglutid. Hier handelt es sich um eine zusätzliche Nebenwirkung, die unter der zusätzlichen Behandlung mit Dulaglutid entsteht.

Es ist auch nicht richtig – ich meine, man kann auf die Daten schauen; die Daten sind ja vorhanden –, es ist nicht so, dass nur im großen Ausnahmefall die Dauer der Übelkeit verkürzt ist. Das vierte Quantil der Patienten, die eine Übelkeit hatten, das sind Patienten, die mindestens zwei Monate lang eine Übelkeit hatten. Das sind Ihre Daten, das habe nicht ich erfunden. Das heißt, wenn Sie sagen, das werden alle nur über ein oder zwei Wochen haben: Das stimmt mit Ihren Daten nicht überein. Das sind die Informationen, die man hat. Sie haben gesagt, man sieht eine Häufung in der ersten Studienphase, in der Einleitung der Studie, und die Mehrzahl der Patienten, die es überhaupt erleiden, erleiden es zu Beginn: völlig richtig. Das ist bei Hypoglykämien aber nicht anders. Schauen Sie sich die Hypoglykämien an, die Sie unter Glimperid gesehen haben und in allen Studien sehen, weil es ein Studiengewöhnungs- und ein Titrationseffekt ist. Sie sehen das zum Beispiel in der HARMONY-3-Studie, die Sie für den indirekten Vergleich herangezogen haben, ganz genauso. Das heißt, alle die Argumente, die Sie für die gastrointestinalen Nebenwirkungen benennen, können Sie für die Hypoglykämien genauso und im Grunde genommen noch stärker anwenden.

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

**Herr Dr. Hummel (Forscherguppe Diabetes des Helmholtz-Zentrums München):** Herr Kaiser, „transient“ würden wir verschieden sehen. Transient bei Übelkeit bedeutet, die Übelkeit ist da und verschwindet, kommt nicht mehr wieder. Bei der Hypoglykämie ist das Ereignis selber transient, aber es können immer wieder Hypoglykämien auftreten. Es ist auch ein Unterschied: Wenn wir dem Patienten die Therapie vorschlagen, sagen wir, es kann Übelkeit auftreten. Der Patient weiß, was auf ihn zukommt. Diese Nebenwirkung ist vorsehbar. Wenn wir über Hypoglykämien reden, dann weiß der Patient zwar, dass es das gibt, aber keiner kann sagen, wann diese Hypo kommt. Das sind zwei völlig unterschiedliche Dimensionen, eine vorhersehbare, vorübergehende Nebenwirkung und ein akut auftretendes Ereignis. Aus klinischer Sicht würde ich das schon als zwei verschiedene Dimensionen ansehen.

Vielleicht als letzter Punkt: Übelkeit bei den GLP-1-Analoga ist ein Überbegriff. Viele Patienten beschreiben letztendlich eine Appetitlosigkeit. Sie hören mitten im Essen auf, weil sie nicht mehr können, sie sind satt. Es wird als Völlegefühl, als Appetitlosigkeit geschildert, wo man sich fragen muss, wenn man es richtig einsetzt, bei deutlich übergewichtigen Patienten, ob das wirklich eine unerwünschte Wirkung ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nochmalige Nachfrage, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Bei Letzterem kann man sehr geteilter Meinung darüber sein, ob Gewichtsverlust durch Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit, die in den Studien unter Dulaglutid beobachtet werden, ein gewünschter Effekt ist. Man kann die Patienten ja fragen, ob es schön ist, dass sie diese gastrointestinalen Nebenwirkungen haben.

Sie haben völlig recht, dass man vorher nicht weiß, ob eine Hypoglykämie auftritt oder nicht. Das wissen Sie bei der Übelkeit aber auch nicht. Denn Sie haben nicht bei 100 Prozent eine Übelkeit, sondern Sie haben in dieser einen Studie bei 17,4 oder 20 Prozent Übelkeit. Das ist in der gleichen Größenordnung, vielleicht sogar noch ein bisschen größer, als Sie das unter Glimepirid mit den nicht schwerwiegenden Hypoglykämien haben. Die treten auch nicht bei jedem Patienten, wo es auftritt, sofort auf, sondern die können auch später auftreten. Sie haben genau den gleichen Sachverhalt. Es ist auch genauso gut eine pharmakologische Nebenwirkung. Unterzuckerung kommt nicht dadurch, dass man Diabetes hat, sondern die Unterzuckerung kommt dadurch, dass man versucht, den Blutzuckerspiegel zu senken, und die entsprechenden Medikamente wie zum Beispiel Insulin dazu führen, dass man gegebenenfalls in eine Unterzuckerung gerät. Das hängt wiederum davon ab – damit kann man das möglicherweise steuern –, dass man individuell das Hypoglykämierisiko einschätzt und entsprechend nicht so straff einstellt.

Ich sehe also immer noch nicht die Argumente, die in den Stellungnahmen vorgebracht worden sind, transient, leicht, wenig Abbrüche. Das trifft alles für die Hypoglykämien ganz genauso zu.

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

**Frau Dr. Jung (Lilly):** Ich möchte zu Ihrem Punkt der gastrointestinalen Nebenwirkungen zurückkommen und das aufgreifen, was Herr Hummel gesagt hat. Es ist im Prinzip eine Gruppe, ein Klasseffekt, den wir von den GLP-1-Rezeptor-Agonisten kennen. Nun ist es auch etwas, was man in den Studien besonders beachtet, und man weist die Patienten entsprechend darauf hin, dass das auftreten kann. Ich möchte trotzdem noch einmal sagen: Die gastrointestinalen Nebenwirkungen als solche sind bei der Mehrzahl der Patienten tatsächlich über die ersten Wochen und die ersten Injektionen. Sie sind auch nicht dauerhaft. Das heißt, Übelkeit tritt abhängig vom Essen auf und verschwindet auch wieder. Es ist also nichts, was den Patienten dauerhaft beeinträchtigt. Es ist natürlich nichts, was man sich wünscht. Da stimme ich Ihnen völlig zu. Es wäre auch gut, wenn man es vermeidet. Aber letztendlich ist es eine subjektive Einschätzung. Auch der Begriff Übelkeit ist schwer zu definieren. Der Patient subsumiert darunter verschiedene Dinge, die am Ende über den Prozess der Therapie eine Normalisierung von Magenentleerung etc. darstellt.

Ich stimme Ihnen auch zu, Hypoglykämien sind ein transientes Ereignis. Aber jede Hypoglykämie ist für den Patienten von Bedeutung und erhöht das Risiko für nachfolgende auch schwere Hypoglykämien. Es bleibt über die gesamte Studiendauer erhalten.

Insofern muss man es einfach in seiner Wertung entsprechend betrachten. Da würden wir uns wünschen, dass die gastrointestinalen Nebenwirkungen in ihrer Wertigkeit adäquat berücksichtigt werden gegenüber dem für den Patienten potenziell lebensbedrohlichen Ereignis einer Hypoglykämie.

Im Zusammenhang mit Ihrer Bemerkung zu Metformin: Ich glaube, das, was Herr Hamann eben meinte, war der direkte Vergleich zu Metformin. Wir haben jetzt in der Studie AWARD-5 zusätzlich – Sie haben es eben gesagt – eine GLP-1-Analoga-Therapie, die aber natürlich auf eine Metformin-Therapie trifft, die schon länger bestand. Das heißt, die Patienten, die Metformin nicht vertragen haben, konnten an dieser Studie gar nicht teilnehmen. Insofern ist das letztendlich nicht der Punkt, wo man das vergleichen kann, sondern nur da, wo man diese Therapien direkt miteinander vergleicht. Da muss man natürlich sagen – AWARD-3 spiegelt das wider –, die Verhältnisse sind ähnlich. Da gibt es keinen Unterschied. Die Patienten, die eine Metformin-Unverträglichkeit reklamieren, die das also nicht vertragen, brechen die Therapie in den ersten Wochen der Therapie ab und sind auf eine Alternativtherapie angewiesen.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Dr. Mühlen.

**Herr Dr. Mühlen (BVND):** Ich wehre mich sehr dagegen, Hypoglykämien und gastrointestinale Nebenwirkungen gleichzusetzen. Eine Hypoglykämie ist für den Patienten eine Katastrophe, die unter einer hypoglykämieträchtigen Therapie jederzeit wieder auftreten kann. Auch die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind nicht unbedingt immer vergleichbar. Es ist ein Unterschied, ob ich unter Metformin Bauchschmerzen, Völlegefühl, Diarrhöen habe, die bei Unverträglichkeit anhalten – die einzige Therapie dagegen ist die Absetzung des Medikaments und Umstellung –, oder ob ich unter den GLP-1-Analoga zu Beginn eine Übelkeit habe, die aber in fast allen Fällen innerhalb von ein bis zwei Wochen weggeht. Ich habe auch unter Victoza Patienten, die seit zwei, drei Jahren ihre leichte Übelkeit aushalten, die aber sagen: Ich habe zum ersten Mal eine Therapie, unter der ich Gewicht abnehme, und ich habe eine Therapie, unter der ich nicht unterzuckere. Die sind bereit, diese Nebenwirkungen im leichteren Fall auszuhalten, weil sie in den anderen Fällen den Vorteil sehen.

Unter Trulicity, unter Dulaglutid, sehen wir – ich habe letzte Woche extra meine Kollegen angefragt; wir haben einen Überblick über ungefähr 250 Patienten – Übelkeiten wirklich nur am Anfang der Therapie, die spätestens nach der dritten Injektion weg sind. Wenn die einmal weg sind, wenn das Präparat vertragen wird, wird es auch vertragen. Die tauchen nicht irgendwann wieder auf. Das ist der Unterschied zu der Unterzuckerung, die jederzeit wieder auftauchen kann, weil das eine systemimmanente Nebenwirkung ist.

Sie können jetzt gerne die Zahlen der Studie herunterbeten. Aber die praktische Erfahrung zeigt einfach, dass die Übelkeit unter GLP-1-Analoga in der klinischen Wirklichkeit so gut wie keine Relevanz hat, zumindest bei den lang wirkenden. Unter dem kurz wirkenden Byetta war es ganz anders. Da tauchte das längerfristig auf. Wir haben natürlich auch unter Trulicity Patienten, die das nicht vertragen. Dann muss es abgesetzt werden. Das ist aber wie bei jedem Präparat. Wir setzen mittlerweile eher GLP-1-Analoga ab, weil sie nicht genügend Wirkung haben, als wegen der Nebenwirkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Mühlen, ich glaube, es geht Herrn Kaiser nicht darum, Studiendaten herunterzubeten. Vielmehr sollen die Studiendaten die Basis der Bewertung sein. Wenn die Studiendaten von der klinischen Praxis abweichen, stellt sich die Frage, ob die Studie richtig gemacht worden ist. Aber sei es drum; darüber wollen wir hier nicht diskutieren. – Herr Professor Hamann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hamann (DDG):** Nicht nur in klinischen Studien, auch im klinischen Alltag wird der Patient über die Nebenwirkungen wie Übelkeit aufgeklärt; Übelkeit ist eine wichtige Nebenwirkung. Insofern ist die Bemerkung falsch, Herr Kaiser, dass das den Patienten ebenso unvorbereitet trifft wie eine Hypoglykämie. Auch über das Hypoglykämierisiko wird der Patient natürlich aufgeklärt, aber die erfolgt wesentlich unvorhersehbarer in bestimmten Situationen. Zu Ihrem Hinweis, dass man die gut vermeiden könnte, indem man die Patienten weniger straff einstellt: Dann müssten Sie die Patienten auch darüber aufklären, dass sie mit einer weniger guten Stoffwechseleinstellung das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen deutlich erhöhen. Das werden die Patienten sicher nicht akzeptieren.

Ich komme noch einmal auf das, was ich vorhin schon gesagt habe, auf den Begriff der Patientenpräferenz; das ist vorhin schon deutlich geworden. Der Patient kann sicherlich am besten beurteilen, ob diese Nebenwirkung für ihn tolerabel ist, ob sie zu lange anhält, ob sie zu heftig ist, und wird das Präparat absetzen, wenn es für ihn nicht tolerabel ist.

Ein Letztes vielleicht zu Ihrer Aufzählung der vielen gastrointestinalen Nebenwirkungen. Ich finde es etwas grotesk, dass man bei einem Studienkollektiv mit einem mittleren BMI von 32 die Appetitlo-

sigkeit als unerwünschte Nebenwirkung darstellt. Das ist etwas, worüber die meisten Patienten dankbar sind, die ihren Appetit nur sehr schwer zügeln können und zum ersten Mal ein Präparat haben, das in der Lage ist, diesen Appetit etwas zu dämpfen. Das ist eher eine positive und nicht, wie von Ihnen dargestellt, eine ungünstige Nebenwirkung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Mischung macht es. Ich glaube, die Appetitlosigkeit alleine hat Herr Kaiser nicht in den Fokus gestellt, sondern die Appetitlosigkeit kombiniert mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö. Das ist möglicherweise eine Kombination, die auch mir mit einem BMI, der nahe 32 liegt, ein bisschen unangenehm ist.

**Herr Prof. Dr. Hamann (DDG):** Wenn ich vielleicht noch kurz etwas anfügen darf. Der Therapieeffekt ist bei den Patienten, die diese Nebenwirkung haben, nicht größer als bei denen, die sie nicht haben. Der Therapieeffekt, der Nutzen auf Körper, Gewicht und Stoffwechsellage wird nicht durch die gastrointestinalen Nebenwirkungen verstärkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Beck wollte noch etwas dazu sagen. – Herr Kaiser hat vorhin im Übrigen auch nicht gesagt – weil es so salopp dargestellt wurde –, Vorhersehbarkeit gleich Vorhersehbarkeit, sondern er hat gesagt, 70 Prozent Wahrscheinlichkeit ist 70 Prozent Wahrscheinlichkeit. Ob das eine vom Patienten als schwerwiegender empfunden wird, ist eine Wertungsfrage. Ob ich sage, okay, die Hypoglykämie ist potenziell lebensbedrohlich, und deshalb ist es etwas anderes – denn wir wissen weder den Tag noch die Stunde, wann der Herr kommt –, als wenn Sie jetzt eine andere Nebenwirkung betrachten. Das ist eine Wertungsfrage. Herrn Kaisers Aussage bezog sich nur auf die Wahrscheinlichkeiten, die sich aus den Studiendaten ergeben. Was wir am Ende hineininterpretieren, ist eine völlig andere Frage. – Das nur, Herr Kaiser, um Ihnen zu signalisieren, dass ich mitverfolgt habe, wie Sie hier falsch ausgelegt wurden. – Bitte schön, Frau Beck.

**Frau Beck (Lilly):** Ich wollte etwas zum Thema Patientenpräferenzen ergänzen. Wir haben eben viel darüber gesprochen, wie die Sicht der Patienten auf die Nebenwirkungen Hypoglykämien versus gastrointestinale Nebenwirkungen ist. Wir haben in Deutschland eine Patientenpräferenzstudie durchgeführt mittels Conjoint-Analyse, um genau der Frage nachzugehen: Welche Therapieattribute sind für Typ-2-Diabetiker, die eine injektale Diabetestherapie benötigen, wichtig, und wie bewerten die Patienten diese Attribute, wenn sie sie gegeneinander abwägen? Welche Attribute sind also aus Sicht der Patienten besonders relevant, welche vielleicht weniger relevant, vielleicht hinzunehmen, wenn man dafür andere Attribute erreichen kann? Wir haben in dieser Studie 260 Diabetiker befragt, die entweder schon eine injektale Diabetestherapie erhalten, also GLP-1 oder irgendeine Art der Insulintherapie, und Patienten, die vor dem Übergang von der oralen Therapie zu den injektalen Therapien stehen. Wenn man sich die Ergebnisse dieser Untersuchung anschaut, dann sieht man als wichtigstes Attribut aus der Perspektive der Patienten die Häufigkeit und Zeitpunkte der Injektion und, was damit sehr eng zusammenhängt, wie die Therapie in die Lebensführung eingreift. Je häufiger ich eine Therapie am Tag injiziere, zum Beispiel Insulin, beeinflusst das meine Lebensführung, meinen Alltag. Das dritt wichtigste Attribut war das Thema Vermeidung von Unterzuckerung. Das war aus Patientenperspektive sehr viel wertiger und wichtiger als Übelkeit als Nebenwirkung. Das war auch ein Attribut, das wir abgefragt haben: Wie relevant ist das für die Patienten?

Eben haben wir gehört, Hypoglykämien stehen auf Platz drei mit einer sehr hohen Präferenz für die Patienten, Übelkeit als Nebenwirkung nur auf Platz sechs, also sehr viel weniger gewichtet, nur halb so stark gewichtet wie das Thema Hypoglykämien.

Wenn man die Ergebnisse dieser Untersuchung zusammenfasst, bei der wir 260 Diabetiker befragt haben, dann hört man, dass die Vermeidung von Hypoglykämien doppelt so wichtig ist wie ein vorübergehendes Auftreten von Übelkeit in den ersten Wochen der Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Der guten Ordnung halber erwähnen wir noch, dass die Gewichtsreduktion auf Platz fünf lag, wenn ich das richtig sehe. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde zum Thema Patientenpräferenzen etwas sagen, wobei ich ursprünglich nicht auf diesen Punkt eingehen wollte; ich mache es jetzt aber. Man muss sich gut überlegen, wie man das Set der zu untersuchenden Endpunkte anlegt. Was sagen die Patienten zu Schlaganfällen? Was sagen die Patienten zur Präferenz von Nierenerkrankungen? Was sagen sie zu neuropathischen Störungen? Was sagen sie zu Durchfall? Was sagen sie zu Erbrechen? Was sagen sie zu Appetitlosigkeit? Das haben Sie gar nicht untersucht. Sie haben eine Auswahl von ein paar Endpunkten gemacht, die fraglich im Zusammenhang mit SGB V stehen. Diese Art der Patientenpräferenzstudie macht im Kontext der frühen Nutzenbewertung meines Erachtens keinen Sinn.

Ich möchte gerne auf den Punkt eingehen, die Patienten entscheiden in der konkreten Behandlung dadurch, ob sie die Therapie abbrechen oder nicht, ob diese Nebenwirkung wichtig ist oder nicht. Wenn Sie von der Deutschen Diabetes Gesellschaft das ernst nehmen, müssten Sie sagen, dann spielen die Hypoglykämien keine Rolle, sondern dann spielen nur die gastrointestinalen Nebenwirkungen eine Rolle. Denn Sie sehen in den direkten Vergleichen in der Fragestellung D im Vergleich zu Insulin praktisch keine Abbrüche unter Hypoglykämien. Sie sehen aber einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dulaglutid, der im Wesentlichen durch gastrointestinale Nebenwirkungen bedingt ist. Wenn man es also ernst nimmt mit der Aussage und auf die Daten schaut, dann würde das bedeuten, die Patienten sagen ihre Präferenz – Studienabbruch – hauptsächlich dadurch, dass sie gastrointestinale Nebenwirkungen haben.

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

**Frau Beck (Lilly):** Ich würde vielleicht zum Thema Auswahl der Endpunkte bei der Patientenpräferenzstudie ganz kurz kommentieren. Danach könnte Herr Hamann von der DDG den anderen Aspekt von Herrn Kaisers Frage kurz kommentieren. Herr Kaiser, Sie hatten angesprochen, wie wir die Endpunkte ausgewählt haben, dass sie sich wahllos ergeben hätten. Ich will kurz zur Methodik etwas sagen, wie wir vorgegangen sind. Natürlich gibt es gerade in Bezug auf Lebensqualität verschiedene Möglichkeiten, wie man an eine Patientenpräferenzstudie herangeht. Wir haben uns dafür entschieden, qualitative tiefenpsychologische Interviews mit Patienten zu führen und zu erfragen, was aus der Perspektive der Patienten relevante Attribute sind. Das haben wir mit 35 Patienten gemacht. Diese Interviews wurden ausgewertet und von einem Komitee mit Psychologen, Diabetologen und Gesundheitsökonomern angeschaut und daraus die Attribute aus den Interviews mit den Patienten gezogen. Das war keine wahllose Zusammenführung der Endpunkte aus unserer Perspektive, sondern ergibt sich aus dem, was wir von den Patienten in den Interviews widergespiegelt bekommen haben, was für sie relevante Attribute waren, wenn sie an eine injektale Diabetestherapie gedacht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Hier muss ich kurz aus dem Unterausschuss Psychotherapie fragen: Welche psychotherapeutische Schule haben Sie verwendet? Sind Sie auf die alten Lehrbücher von Freud gegangen, oder waren es verhaltenstherapeutische Maßnahmen? Was muss ich mir darunter vorstellen? Sie hatten 40 oder 42 Patienten und haben in einem strukturierten Verfahren deren Prioritäten setzen lassen. Wurde denen ein schöner Warenkorb präsentiert, in dem auch Übelkeit und Erbrechen waren? Haben sie das nach hinten priorisiert, haben gesagt: „Das interessiert mich nicht“,

oder ist es ihnen nicht gesagt worden, aber es ist gemacht worden? Das spielt keine primäre Rolle, aber es würde mich interessieren. Das Wort „tiefenpsychologisch“ hat mich gereizt.

**Frau Beck (Lilly):** Ich glaube, das ist der Überbegriff, wie man diese Interviews führt. Das wird von geschulten Psychologen gemacht, die Erfahrung haben, wie man mit den Patienten spricht, um diese Attribute herauszufiltern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich hoffe, dass die Psychologen nicht ergebnisorientiert gefragt haben. Denn üblicherweise arbeiten Psychologen nach der Psychotherapie-Richtlinie ergebnisorientiert.

(Frau Beck (Lilly): Genau!)

Okay, lassen wir das einfach einmal sein.

(Heiterkeit)

Herr Professor Hamann.

**Herr Prof. Dr. Hamann (DDG):** Der von mir verwendete Begriff der Patientenpräferenz bezieht sich vor allem auf den klinischen Alltag. Jeder, der klinische Studien gemacht hat, weiß, dass Patienten mit ganz anderen Motivationen teilweise in klinischen Studien gehalten werden und dazu motiviert werden. Im Praxis- oder Klinikalltag wird mit Patienten gesprochen, ob sie eine Therapie machen oder fortsetzen. Der Begriff der Patientenpräferenz ist etwas, was vor allem in der Behandlung im klinischen Alltag bei diesen Chronikern eine entscheidende Bedeutung hat. Niemand wird über Jahre solche Nebenwirkungen tolerieren, wenn aus seiner Sicht das Nutzen-Nebenwirkungs-Verhältnis ungünstig ist. Bei den heute gut geschulten und kenntnisreichen Patienten erleben wir ein solches Selbstbewusstsein, dass, wenn sie sagen, sie möchten diese Therapie fortsetzen, es aus ihrer Sicht akzeptabel ist, was Wirkung und Nebenwirkung betrifft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der entscheidende Punkt, den Herr Kaiser adressiert hat, war, dass bei den Begründungen für Therapieabbrüche faktisch das Hypoglykämierisiko nicht genannt wurde, sondern eher die gastrointestinalen Nebenwirkungen, und dass das ein Argument wäre, mit dem man sagen müsste, Ihre andere Priorisierung – ich bin neutral, ich will das gar nicht bewerten – des Risikos der Hypoglykämien gegenüber dem der gastrointestinalen Nebenwirkungen – Sie sprechen davon, dass es zu einer wilden Vermengung von relevanten und eher irrelevanten Nebenwirkungen käme – sei demgemäß eigentlich nicht adäquat. Dazu würde ich gerne noch etwas hören, Herr Professor Hamann.

**Herr Prof. Dr. Hamann (DDG):** Das eine ist vorhersehbar, und das andere ist weitaus weniger vorhersehbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe Gott sei Dank nur Jura studiert. Deshalb kann ich mit einer gewissen Unbefangenheit solche Dinge diskutieren. Wenn der Patient das eine als potenziell lebensbedrohlich empfindet, während das andere bedeutet, es ist ekelig, und Sie dem IQWiG vorwerfen, es habe potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen mit anderen, die möglicherweise vorhersehbar sind – wobei wir eben gelernt haben, die Vorhersehbarkeit ist eigentlich in beiden Fällen bei 70 Prozent, aber das spielt jetzt keine Rolle –, vermengt, wenn der Patient das höher priorisiert, dann müsste eigentlich bei den Studienabbrüchen sich dieses potenziell höhere Risiko der Hypoglykämien in einer anderen Volatilität auswirken, als es jetzt faktisch nach den Zahlen passiert. Das ist für mich

die spannende Frage. Wenn Ihre Aussage richtig wäre, müsste der Patient sagen: „Okay, das ist etwas, was in besonderer Weise dramatisch ist“, und müsste das ganz anders gewichten.

**Herr Prof. Dr. Hamann (DDG):** Ich denke, Patientenpräferenz innerhalb von klinischen Studien ist völlig anders zu bewerten als außerhalb klinischer Studien. Das ist der Punkt, den ich gemeint habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte als Nächstes? – Herr Hummel.

**Herr Dr. Hummel (Forscherguppe Diabetes des Helmholtz-Zentrums München):** Die Hypos, so wie Sie sie schildern, werden von den Patienten nicht jedes Mal als lebensbedrohlich wahrgenommen. Es ist ihnen vielleicht nicht klar, dass das lebensbedrohlich ist. Er schwitzt, und es ist auch ein unangenehmes Gefühl, er nimmt Traubenzucker zu sich, und nach einer Minute ist die Hypo wieder weg. Wir Ärzte haben Angst vor diesen Hypos. Wir wissen, dass die rezidivierenden Hypos Schäden in Richtung Demenz machen können, viele andere Schäden auslösen können. Wir wissen, dass auch leichte Hypos eine Voraussagekraft für schwere Hypoglykämien haben. Das wird von den Patienten vielleicht nicht so als gefährlich wahrgenommen, wie wir als Ärzte das sehen. Ich glaube, das ist der Unterschied. Die Übelkeit spürt er natürlich direkt und lang anhaltend.

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

**Herr Dr. Mühlen (BVND):** Zu den Hypoglykämien gibt es zwei Aspekte. Das Erste ist, der Patient ist in der Lage, aktiv gegen eine Hypoglykämie anzugehen, anders als gegen die Übelkeit. Die ist länger andauernd. Er fühlt sich dem nicht so ausgeliefert wie der Übelkeit. Auf der anderen Seite: In dem Moment, wo ich eine Insulintherapie habe, kann ich dem Patienten keine Alternative mehr anbieten. Er ist durch die Insulintherapie der Hypoglykämie ausgeliefert. Es gibt keine Alternative dazu, bei Übelkeit bei GLP-1-Analoga schon. Da kann ich ihm sagen: Das setzen wir ab, das vertragen Sie nicht, ich setze ein anderes Präparat ein oder bleibe bei Insulin alleine. Das ist der große Unterschied. Deswegen wird das in der Patientenpräferenz ganz anders bewertet.

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

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich möchte die Diskussion um gastrointestinale Effekte zusammenfassen. Unbenommen, die Daten in den Studien sind die Daten in den Studien, keine Frage. Ich glaube, jetzt sind viele Aspekte gefallen, die Hypoglykämien als ein sich fortschreibendes Risiko für den Patienten. Wenn Herr Mühlen das nicht gesagt hätte, hätte ich es jetzt gesagt. Es gibt aber eine Wahl. Wenn der Patient es nicht verträgt, wird abgesetzt. Es gibt Alternativen. Wenn ich aber die Hypoglykämie unter anderen Therapieformen als Dulaglutid nehme, habe ich keine Wahl mehr. Wenn ich Insulin habe, kann ich es heruntertitrieren mit den entsprechenden Konsequenzen für die Komorbiditäten, oder ich verzichte ganz auf eine Therapie und habe die entsprechenden Konsequenzen daraus zu tragen.

Ich glaube, diese Gewichtung haben wir an dieser Stelle häufig und intensiv diskutiert und Patientenpräferenzstudien gezeigt. Es bleibt die Wahrnehmung: Was ist für den Patienten das Überwiegende? Die Patienten sagen: Nein, die Übelkeiten sind für uns nicht so wichtig. Die Kliniker hier im Raum sagen auch: Mir ist es wichtiger, dass der Patient kein Hypoglykämierisiko hat. Dem steht gegenüber, was die Studien sagen. Aber am Ende des Tages ist es der Patient, der behandelt werden muss, und für mich das, was im Alltag passiert.

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

**Herr Dr. Rodewyk:** Ganz viel von dem, was ich fragen wollte, hat sich inzwischen erledigt. Aus meiner Tätigkeit muss ich sagen: Sie sehen in den Studien, dass das Gewicht bei den Patienten heruntergeht, was durchaus gewollt ist. Das nehmen die Patienten mit einem BMI von 35 auch ganz gerne an. Es gibt aber die Gruppe der Patienten mit einem BMI über 40, die, wie ich es erlebt habe, eher wegen der Nebenwirkung gastrointestinaler Probleme aufhören, weil denen das Essen wirklich dramatisch wichtig ist. Die hören einfach nicht auf zu essen, die essen einfach weiter. Ist das etwas, was bei Ihnen in den Studien auch aufgefallen ist? Die mit einem BMI von 35 oder 36 haben das Zeug relativ gut toleriert, während bei denen, die wirklich dramatisch übergewichtig waren, die Bereitschaft, bei Übelkeit damit aufzuhören, größer war. Ist das bei Ihnen ähnlich aufgefallen? Hat sich das in der Studie gezeigt?

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

**Frau Dr. Jung (Lilly):** Es gibt eine Spanne von BMI-Kategorien, auch in den klinischen Studien. Das Phänomen, das Sie aus der klinischen Praxis beschreiben, können wir in den Studien so nicht nachvollziehen. Es gibt auch keine wirklichen Unterschiede, wenn man nach BMI-Kategorien analysiert, sowohl was bestimmte glykämische Parameter anbelangt als auch solche Nebenwirkungen. Aber im Einzelnen müsste man sich das genauer anschauen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu Herr Professor Hamann.

**Herr Prof. Dr. Hamann (DDG):** Ein Kommentar dazu. Es gibt keine prädiktiven Faktoren für das Problem Übelkeit oder gastrointestinale Nebenwirkungen. Deswegen muss jeder Patient, der in die Praxis oder in die Klinik kommt, vorher darüber aufgeklärt werden. Wir können es ihm nicht ansehen. Weder ist es eine bestimmte BMI-Kategorie oder Geschlecht oder was auch immer, was jemanden dazu prädisponiert. Das geben die Studien nicht her. Ebenso wie bei der Metformin-Unverträglichkeit gibt es diese prädiktiven Faktoren nicht.

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

**Frau Dr. Grell:** Wir haben viel über Patientenpräferenzen und Ärzteängste gesprochen, was Nebenwirkungen angeht. Ich sehe überhaupt nichts auf der Habenseite der Therapie. Was ist mit mikro- und makrovaskulären Störungen? Das ist das Eigentliche, was ich verhindern will. Wann kommen Sie mit Endpunktstudien, die die Sicherheit belegen?

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

**Frau Dr. Jung (Lilly):** Das ist natürlich eine ganz wichtige Frage. Selbstverständlich ist uns die Thematik der Komorbiditäten wichtig, sie sind in den klinischen Studien entsprechend begutachtet worden. Es sind relativ kurze Studien, in denen man Endpunkte schwierig beurteilen kann. Nichtsdestotrotz sind alle Ereignisse, die im Prinzip dem vaskulären Formenkreis zuzuordnen sind, also makro- oder mikrovaskuläre, entsprechend analysiert worden. Da es Einzelfälle sind, haben wir die für die entsprechenden Studien gruppiert nach makro- und mikrovaskulären Ereignissen, haben aber keine Unterschiede gesehen. – Punkt eins.

Punkt zwei. Wir haben eine Metaanalyse über das gesamte Studienprogramm gemacht hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes Myokardinfarkt, Todesfälle durch kardiovaskuläre Ereignisse etc. Hier sehen wir ebenfalls eher einen Vorteil für Dulaglutid, auch wenn das natürlich wenig Fälle sind und das nicht abschließend zu klären ist.

Der letzte Punkt, den ich zu diesem Thema ansprechen möchte, ist: Selbstverständlich wird wie für alle Antidiabetika auch für Dulaglutid, aber eben nicht spezifisch für die Substanz, sondern grundsätzlich, wie für alle gefordert, eine Langzeitstudie mit Hochrisikopatienten durchgeführt, die kardiovaskuläre Endpunkte berücksichtigt. Da erwarten wir die Ergebnisse Anfang 2019.

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

**Frau Dr. Grell:** Das sind aber Daten, die Sie lediglich für die Safety generieren. Das heißt, ich habe als Patient nichts auf der Habenseite. Ich mache die Therapie primär nicht, um ins hypoglykämische Koma zu fallen, sondern ich mache sie primär, um Diabetesendpunkte zu verhindern. Da habe ich gar nichts, auch gar nichts in Aussicht, wenn ich Sie richtig verstanden habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal, bitte, Frau Jung.

**Frau Dr. Jung (Lilly):** Die antidiabetische Therapie ist eine Therapie zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle. Ich glaube, wir sind uns alle einig, dass die Verbesserung dieser Kontrolle, sprich: die Verbesserung des HbA1c-Wertes, der entscheidende Parameter ist, um mikrovaskuläre Folgeerkrankungen zu verhindern. Langzeitstudien haben durchaus gezeigt, dass pro Prozentpunkt HbA1c-Senkung durchaus eine gewisse Risikoreduktion von vaskulären Ereignissen möglich ist. Aber ich würde da gerne den Klinikern noch einmal das Wort überlassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gern. Dann Herr Hummel.

**Herr Dr. Hummel (Forscherguppe Diabetes des Helmholtz-Zentrums München):** Sie können in dieser kurzen Zeit keine relevanten Endpunktreduktionen erwarten. Dafür dauern die Studien zu kurz. Das wissen wir aus vielen Langzeitbeobachtungen. Das ist nicht möglich. Sie haben richtig gesagt: Es sind alles Sicherheitsstudien, die laufen, die nach drei bis vier Jahren ausgewertet werden. Wir werden Daten zur kardiovaskulären Sicherheit bekommen. Die wirklichen Endpunkte, Mortalitätsreduktion ja oder nein, werden wir nach diesen wenigen Jahren nicht sehen. Aber – das haben wir lange diskutiert – die Surrogatparameter, die mit der Reduktion von Mortalität assoziiert sind, Gewichtsabnahme, Reduktion der Hypoglykämien, das sind Prädiktoren für Mortalität.

(Zuruf)

– Das ist so. Die Studienlage ist ziemlich gut. Zu Hypoglykämien mit Mortalität gerade unter Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu den Vergleichstherapien und auch zur Gewichtsabnahme gibt es gute Daten. Dazu kann vielleicht Herr Hamann – er ist ein größerer Spezialist als ich – Stellung nehmen. Die Surrogatparameter sind mit einer Reduktion von Mortalität und Morbidität assoziiert. Über diesen Weg erhoffen wir uns in langfristigen Studien diesen Effekt zu sehen.

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

**Herr Prof. Dr. Hamann (DDG):** Es ist interessant, dass Sie mikrovaskuläre Komplikationen ansprechen. Metformin ist unser Antidiabetikum Nummer eins. Es gibt keinerlei Daten für den Nutzen von Metformin bezüglich mikrovaskulärer Komplikationen. Das gibt es nicht. Trotzdem setzen wir es seit Jahrzehnten ein. Eigentlich müssten wir an ein solches Präparat andere Maßstäbe anlegen als an solche ganz neu auf den Markt kommenden Substanzen. Wenn Sie nach den Studiendesigns fragen: Das ist nun einmal das, was gefordert ist, insbesondere von der amerikanischen Gesundheitsbehörde. Wir haben im klinischen Alltag als Diabetologen nichts anderes zur Verfügung als den HbA1c und daraus zu schließen, dass die Absenkung des HbA1c auf den Zielbereich hoffentlich dazu führt, das

Risiko für vaskuläre Komplikationen zu reduzieren. Wir haben in der Diabetologie leider diesen unglaublichen Kontrast zwischen epidemiologischen Daten auf der einen Seite, die eben zeigen, dass das vaskuläre Risiko mit dem HbA1c kontinuierlich ansteigt, und auf der anderen Seite das Dilemma, dass in vielen Endpunktstudien der Umkehrschluss nicht gezogen werden konnte. Trotzdem bleibt uns nichts anderes übrig, als uns an dem HbA1c zu orientieren. Da gehen wir in der Deutschen Diabetes Gesellschaft nicht konform mit der Einschätzung des IQWiG, das den HbA1c nur als etwas zulässt, um das Hypoglykämierisiko einzuschätzen und dafür zu korrigieren. Für uns und übrigens in der gesamten Welt, wo Diabetologie betrieben wird, ist der HbA1c der Parameter, mit dem man die Therapie überwacht im Hinblick darauf, vaskuläre Schäden möglichst zu vermeiden.

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

**Herr Schaaber:** Ich möchte auf die Frage von Frau Grell zurückkommen. 2019 soll es irgendwelche Daten geben, aber auch nur zur Sicherheit. Soll ich als Patient so lange warten, bis ich weiß, ob ich das nehmen soll? – Das wäre das eine.

Das andere ist, wenn immer auf den Blutzuckerwert Bezug genommen wird, erinnere ich mich, dass wir vor fünf Jahren ein anderes Diabetesmittel auf der Tagesordnung hatten – das war Rosiglitazon –, das ist von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen worden und, wie sicherlich alle hier im Raum wissen, wegen eines erhöhten kardiovaskulären Risikos vom Markt genommen worden. Das heißt, man kann nicht den Umkehrschluss machen: HbA1c-Wert-Senkung ist gut für die Therapie, was man messen und machen kann, aber das heißt noch nicht, dass es eine wirksame Behandlung sein muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu zunächst Herr Mühlen.

**Herr Dr. Mühlen (BVND):** Ich gebe Ihnen völlig recht: Wir haben keine Endpunktstudien. Wir werden aber niemals eine Studie mit echten harten Endpunkten für ein Antidiabetikum bekommen. Denn das ist nicht durchführbar. Es wird keiner finanzieren. Wir brauchen Beobachtungszeiträume von 15 bis 20 Jahren. Wir brauchen Riesenarme. So etwas wie UKPDS wird es nie wieder geben, weil es nicht finanzierbar ist. Wir können uns jetzt darauf zurückziehen und sagen: „Wir haben keine harten Endpunkte, also werden sämtliche Antidiabetika, die in nächster Zeit auf den Markt kommen, nicht zugelassen.“ Denn wir haben ja keine Endpunktstudien. Dann müssen wir aber genauso gut sagen: Gibt es eine Endpunktstudie für Insulin? Sollen wir Insulin vom Markt nehmen, weil es dafür keine Endpunktstudien gibt? Es gibt für ganz viele Dinge, die wir tun, keine Endpunktstudien. Ich schätze, für 80 Prozent der Präparate, die wir in der Medizin einsetzen, gibt es keine Studien mit harten Endpunkten.

Mein Problem als niedergelassener Arzt ist: Ich habe vor meinem Schreibtisch jemanden sitzen, der ein aktuelles Problem hat. Er hat nämlich einen hohen Zucker, damit fühlt er sich schlecht. Wir wissen sehr genau, er wird irgendwann seine Schwellkomplikationen im mikro- und auch im makrovaskulären Bereich bekommen. Für diesen Patienten brauche ich eine Lösung. Wir machen Lösungen, wir sind Problemlöser. Da habe ich ein Präparat – das gilt für die gesamten GLP-1-Analoga –, das keine Unterzuckerung macht, das keine Gewichtszunahme macht, eher eine Gewichtsabnahme, und das eine gute glykämische Kontrolle hat. Das einzige Argument, das noch gegen die GLP-1-Analoga spricht, ist der Preis. Das wird sich aber über die Jahre von selber lösen. Ansonsten spricht sehr wenig dagegen. Ich gebe Ihnen insofern recht: Wir sind immer wieder überrascht worden, was auch alteingeführte Präparate für Risikopotenziale haben. Das ist aber eine Gefahr, der wir ausgeliefert sind. Denn sonst müssten wir bei jedem Präparat warten, bis es Studien mit harten Endpunkten gibt. Damit wäre die Pharmaindustrie tot, und damit wäre auch die Behandlung in Deutschland tot. Andere Länder ge-



hen damit noch einmal ganz anders um. Es wäre für mich kein Argument, nur weil es keine Endpunktstudien gibt, ein Präparat nicht einzusetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlen. – Nur der guten Ordnung halber, damit wir hier sauber sind: Ich muss andere pharmazeutische Unternehmer in Schutz nehmen. Sowohl bei den Gliptinen als auch bei den Gliflozinen laufen Endpunktstudien. Die Ergebnisse liegen natürlich noch nicht vor. Die Beschlüsse sind deshalb befristet worden. Das ist das Wesen einer Befristung als regelmäßiges Instrument für uns. Aber die Aussage stimmt nicht, dass es bei diabetischen Produkten keine Studien mit harten Endpunkten geben könnte und dass das für die Pharmaindustrie unfinanzierbar sei. Meine primäre Sorge gilt den Patienten und nicht der Pharmaindustrie. Gegebenenfalls kann das deckungsgleich sein. Also: Es ist machbar. Die Studien laufen. Warten wir ab, was herauskommt. Wir brauchen nicht das Prinzip Hoffnung als Monstranz durch die Auen zu tragen, jedenfalls in den Bereichen, in denen an Fronleichnam noch Prozessionen stattfinden. – Nur der guten Ordnung halber.

**Herr Dr. Mühlen (BVND):** Soweit ich weiß, sind die Endpunktstudien, die laufen, nur Sicherheitsstudien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein. Dazu kommen wir gleich noch. – Herr Hamann.

**Herr Prof. Dr. Hamann (DDG):** Weil der Punkt mit dem Rosiglitazon angesprochen wurde: Das Rosiglitazon ist gerade der Grund dafür, warum die FDA die Safety-Studien verlangt und warum ein Großteil der Studien, die aktuell laufen, solche Safety-Studien sind. Die einzige Ausnahme ist die CAROLINA-Studie, die Linagliptin, das hier im Raum nicht so beliebt ist, mit Glimepirid vergleicht. Alle anderen Studien sind Safety-Studien mit Nichtunterlegenheitsdesign nach FDA-Vorgaben, wo wir über den Nutzen der Therapie leider nichts erfahren werden. Aber so sind nun einmal die Vorgaben. Auch als Fachgesellschaft bedauern wir das sehr und hätten sehr gerne von der Industrie etwas innovativere oder mutigere Studien. Aber die einzige Firma, die das tatsächlich gewagt hat, ist Boehringer Ingelheim. Wir dürfen alle gespannt sein, wie der Vergleich Linagliptin gegen Glimepirid ausgeht. Aber das wird noch ein bisschen dauern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie zwingen mich heute mehrfach, das Protokoll zu berichtigen und zu ergänzen. Es ist eine Wertung von Ihnen, dass Linagliptin in diesem Raum nicht beliebt sei. Linagliptin ist durch eine Nutzenbewertung gegangen und ist am Ende aus dem Markt gegangen. Das hat aber mit Liebe und mit Beliebtheit überhaupt nichts zu tun. Wir entscheiden üblicherweise nicht nach Bauchevidenz, sondern nach verfügbarer klinischer Evidenz. Das ist ganz wichtig festzustellen, damit das am Ende nicht so im Protokoll steht. Ob etwas beliebt ist oder nicht, ist nicht das Kriterium für eine Bewertung, die der G-BA am Ende anstellt. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Dann gehe ich auf einen anderen Punkt, nämlich die Durchführbarkeit von Studien, und von Bauchgefühlen und Behauptungen und sonst etwas weg. Nehmen wir die Saxagliptin-Studie, die vor zwei Jahren veröffentlicht worden ist, die SAVOR-TIMI-Studie. Die wird zwar als sogenannte Safety-Studie durch das Dorf getrieben, aber sowohl nach dem Studienregistereintrag als auch den entsprechenden Publikationen ist das eine Studie gewesen, die auf Überlegenheit angelegt war, nämlich als zweites Studienziel, und deswegen auch die Fallzahlplanung so hatte. Wenn Sie diese Studie begonnen hätten, als Sie die AWARD-5-Studie begonnen haben, hätten Sie zwei Jahre vor Zulassung die Ergebnisse gehabt. Man muss es einfach so sagen. Im Studienregister sehen Sie die Daten. Es ist mitnichten so, dass man 15 Jahre warten muss. Man muss die Studie nur entsprechend anle-

gen und muss entsprechend Patienten einschließen. Diese Studie ist innerhalb von drei Jahren durchgeführt worden mit einer Rekrutierung und mit einem variablen Beobachtungsende, abhängig von Ereignissen, was in anderen Indikationen, Thrombozytenaggregationshemmer, Blutdruck- und Cholesterinsenkung, gang und gäbe ist. Es wird bei Diabetes nur nicht gemacht. Das ist das Problem. Für die Patienten ist das ein großes Problem. Ich bin sehr erstaunt, zu hören, dass gesagt wird: Leider können wir als Ärzte nichts Besseres machen. Könnte man nicht sagen: Wir brauchen vernünftige Evidenz, sonst haben wir bei der Verordnung ein Problem? Das finde ich sehr erstaunlich, ehrlich gesagt, insbesondere in dem Wissen, dass es eigentlich geht.

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

**Frau Dr. Grell:** Ich habe Sie, glaube ich, eben missinterpretiert mit: „Es gibt keine Studie zu mikrovaskulären Endpunkten“.

(Prof. Dr. Hamann (DDG): Nein, haben Sie nicht, das ist so!)

Aber in der Rosenberg-Studie zu Glargin sehen Sie nicht den Endpunkt für ein mikrovaskuläres Ereignis?

**Herr Prof. Dr. Hamann (DDG):** Nein, sicherlich nicht. Das ist keine Studie, in der es um mikrovaskuläre Komplikationen unter Metformin ging.

**Frau Dr. Grell:** Sie hatten gesagt: Insuline. Ich spreche von Glargin.

**Herr Prof. Dr. Hamann (DDG):** Es gibt keine Studie, die gezeigt hat, dass Sie beim Typ-2-Diabetes durch eine Insulintherapie makrovaskuläre Komplikationen reduzieren können.

**Frau Dr. Grell:** Jetzt sind Sie bei makro und nicht bei mikro. Dann hatten Sie sich eben versprochen.

**Herr Prof. Dr. Hamann (DDG):** Genau. Für das Insulin gibt es keine Evidenz für makrovaskuläre Komplikationen, für Metformin gibt es keine Evidenz für mikrovaskuläre Komplikationen.

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

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich würde das gerne auf Dulaglutid zurückführen. Wir diskutieren gerade allgemeine Phänomene in der Diabetologie. Das ist sicher wichtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, wir diskutieren keine allgemeinen Phänomene, sondern durchaus auf das Produkt herunterbrechbare Folgerungen aus allgemeinen Phänomenen.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Genau. Ich mache diesen Satz zu Ende. Wir haben die REWIND-Studie. Das ist unsere Endpunktstudie, diese Safety-Studie, die machen wir. Es ist eine Auflage für viele Antidiabetesprodukte. Da wird mit Sicherheit die Erkenntnis herauskommen, wie es mit den Endpunkten für mikro- und makrovaskuläre Ereignisse aussieht. Denn das kommt bei vielen als Nebeneffekt heraus.

Ich spreche von allgemeiner Diabetologie, weil das Phänomen – ich saß hier schon öfter in diabetologischen Anhörungen – ein wiederkehrendes Problem ist. Wir nehmen das auch ernst, auch wenn jetzt häufig kommt: Warum haben Sie nicht früher angefangen? Das ist eine faire Frage, keine Frage. Aber wir glauben, dass wir diese Fragen mit der REWIND-Studie beantworten können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer. Weitere Fragen? – Keine mehr. Gibt es noch den Wunsch der sonstigen Stellungnehmer, etwas mündlich vorzutragen, die sich bislang noch nicht gemeldet haben? Oder sollen wir Bezug nehmen auf die schriftlichen Stellungnahmen? – Okay, es gibt keine Wünsche mehr. Dann noch kurz eine zusammenfassende Würdigung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmens. Wer macht das? – Sie erneut, Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich fasse das gerne zusammen. Der Schwerpunkt, den wir heute in der Diskussion gehört haben, ging um die Balancierung des reduzierten Hypoglykämierisikos, immerhin 80 Prozent, im Indikationsgebiet B versus Sulfonylharnstoffe. Dem steht gegenüber die für uns immer noch transient und weniger für den Patienten bedeutsame und gut beherrschbare Nebenwirkung der gastrointestinalen Nebenwirkungen. Die Zahlen sind die Zahlen; das möchte ich an dieser Stelle wiederholen. Aber in der Verordnungsrealität stellt sich, wie Sie heute hier in diesem Raum von den Anwendern gehört haben, nicht die Frage, was von größerer Bedeutung ist. Noch einmal: Wenn ich die gastrointestinalen Nebenwirkungen habe, kann ich den Patienten auf eine andere Therapie setzen. Dem Hypoglykämierisiko setze ich ihn weiterhin aus, wenn ich ihn nicht mit Dulaglutid behandle oder einem anderen Präparat, das geringere Hypoglykämierisiken hat, also Sulfonylharnstoffe oder eben die Insuline.

Langzeitdaten. Wir sind dran, wir versuchen unser Bestes. Was in der Diskussion wenig zur Sprache kam, sind unsere nachgelieferten Daten zu nächtlichen Hypoglykämien im Anwendungsgebiet D, also versus einer intensivierten Insulintherapie, ein Parameter, der in anderen diabetologischen Bewertungen akzeptiert wurde. Deshalb gehen wir davon aus, dass es auch hier eigentlich keine Diskussion gibt. Wir haben Daten nachgeliefert zu dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien, hartes Kriterium – also nicht Empfinden des Patienten, sondern tatsächlich hart festgestellte Werte –, wieder mit 70 mg und 54 mg, und auch den Symptomen, die normalerweise mit einer Hypoglykämie einhergehen. Wir haben da harte Daten geliefert.

Der dritte Punkt, den Sie angesprochen hatten, Herr Hecken, war der weitere indirekte Vergleich, den wir zusätzlich eingebracht haben. Da haben wir zusätzliche Daten ausgewertet. Es gab keine weiteren Fragen dazu. Damit hätten wir im Anwendungsgebiet B, versus Sulfonylharnstoffe, mindestens zwei indirekte Vergleiche, die konsistent die Überlegenheit von Dulaglutid in den Hypoglykämien zeigen, natürlich auch die gastrointestinalen Effekte; aber das haben wir an dieser Stelle erschöpfend ausdiskutiert, persönliches Empfinden der Patienten dazu, die Einschätzung, 80 Prozent Risikoreduktion versus eines transienten Effektes, dem ich entgehen kann, wenn ich die Therapie absetze. Aus diesem Aspekt heraus sehen wir beträchtlichen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet B als adäquat an.

Im Anwendungsgebiet D, also versus intensiver Insulintherapie, und Anwendungsgebiet B sehen wir zumindest für die Hypoglykämien einen beträchtlichen Zusatznutzen, den wir an dieser Stelle im Sinne des Patienten als Vorteil sehen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer. Ganz herzlichen Dank allen, die an dieser Anhörung teilgenommen haben. Wir werden das auszuwerten haben und dann entsprechend die Bewertung vornehmen. Danke, dass Sie da waren. Das war für heute genug Diabetes, Übelkeit, Erbrechen, Hypoglykämien. Wir werden uns jetzt der COPD zuwenden. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15.09 Uhr