

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. November 2016  
von 15.00 Uhr bis 15.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner  
Herr Heidenwag  
Herr Müller-Löbnitz  
Frau Rohwedder

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

Herr Dr. Gabler  
Herr Dr. Mehlburger

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

Herr Dr. Holzkämper  
Frau Tangermann

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

Herr Hentschke  
Herr Dr. Klebs

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Thiele

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

Frau Dicheva  
Herr Dr. Wille

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

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

Angemeldete Teilnehmer für die **Forschergruppe Diabetes e. V. Helmholtz Zentrum (DDG):**

Herr Prof. Dr. Schnell

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** So, meine Bitte wäre, dass Sie Platz nehmen, dass alle Platz nehmen, damit wir mit der fünften Anhörung beginnen können. – Ich begrüße die Damen und Herren, die jetzt neu in den Saal gekommen sind, ganz herzlich zu der heutigen Anhörung: Saxagliptin und Saxagliptin in Kombination mit Metformin.

Mein Name ist Vöcking, ich vertrete Herrn Hecken; Sie müssen mit mir vorliebnehmen. Ich versuche, die Sitzung zu einem vernünftigen Ende zu bringen und die fünfte Anhörung auch zu einem vernünftigen Ende zu bringen; bislang ist es eigentlich ganz gut gelungen. Ich bitte um Verständnis, wenn ich verschiedene protokollarische Themen abarbeiten muss, hier zunächst mal die Frage der Sitzungsliste von heute. Ich hake bei mir gleichzeitig einmal ab, wen ich hier schon gesehen habe: Ich fange mal an mit Herrn Professor Müller-Wieland – ist weiterhin da, Herr Professor Gallwitz ist weiterhin da, dann Herr Rasch und Herr Werner sind da, von der AkdÄ ist Herr Dr. Wille noch da, Frau Dicheva ist auch noch da. Und jetzt arbeite ich mal mich weiter von oben ab: Ich begrüße von AstraZeneca Frau Dr. Büchner – sie ist anwesend, dann Herrn Heidenwag – okay, Herrn Müller-Löbnitz und Frau Rohwedder – okay, dann müsste von Boehringer Herr Dr. Gabler da sein – okay. Dr. Mehlburger – anwesend, Herr Professor Schnell ist noch da. – Wir hatten schon gesagt, dass er unter Umständen aus Zeitgründen vorher gehen müsse, und meine Bitte wäre dann, Ihr Votum vorher einmal zu platzieren –, dann von Lilly Deutschland GmbH Herr Dr. Holzkämper, dann Frau Tangermann – okay, von Novartis Herr Hentschke und Herr Dr. Klebs – okay. Ist sonst noch jemand da, den ich nicht genannt habe? – Nein, niemand zeigt auf. Dann gehe ich davon aus, dass insofern alles vollständig ist.

Geschäftsleitende Bemerkung – die meisten von Ihnen kennen das, aber vielleicht gibt es doch den einen oder anderen, der es noch nicht gehört hat –: Es wird Wortprotokoll geführt, es gibt eine Tonbandaufnahme; deswegen ist meine Bitte, vor einem Redebeitrag den Namen, die entsendende Institution bzw. des Unternehmen zu nennen, und meine Bitte wäre dann auch, laut und deutlich zu reden, wenn es eben geht.

Stellung genommen haben im schriftlichen Verfahren: AstraZeneca, die AkdÄ, die DDG; dann Sachverständige der Praxis: Lilly, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Novartis und der vfa. Ich sage es an dieser Stelle ganz bewusst, weil MSD, die eben zu einer Anhörung da waren, keine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat und deswegen aus formellen Gründen nicht teilnehmen kann – da hat es vielleicht auch gewisse informatorische Missverständnisse gegeben –, aber aus ganz formellem Grunde ist jetzt die jeweilige Anwesenheit so richtiggestellt. Ich erwähne es einfach nur einmal für die Anwesenden. Wir hatten ursprünglich vor – wann war das? vor zwei, drei Jahren –, eine kombinierte Anhörung, wenn Sie sich daran erinnern, das war dann halt ein etwas anderes Verfahren; ich habe damals die anderen auch geleitet, diesmal hat man das – mir war es nicht bekannt; ich habe es vorher thematisiert – etwas anders organisiert. – Okay.

Kommen wir dann zum Stoff. Ich will ganz kurz darauf hinweisen: Es gibt im Grunde die Ergebnisse der IQWiG-Nutzen-Bewertung; ich fasse das ganz kurz zusammen: Für alle Patientenpopulationen wird gesagt: Es gibt keinen belegten Zusatznutzen, aus den verschiedenen Gründen und, und, und. Es gibt unterschiedliche Stellungnahmen, dazu auch in der Ausrichtung, in der Bewertung, unterschiedlich von AkdÄ oder DDG; wir haben es eben in einem anderen Verfahren schon ähnlich hier auch gehört. Ich spreche es trotzdem hier bewusst wieder an, und wir können das auch wieder thematisieren, damit nun auch das für dieses Verfahren geklärt ist, weil eben auch unterschiedliche Ak-

ten geführt werden. Es geht insbesondere um die Frage der Versorgungsrelevanz Relevanz – ich klammere den Wortteil „Versorgung“ jetzt aus,“ der SAVOR-TIMI-Studie vor dem Hintergrund der schon bekannten alten EMPA-REG-Studie, auch im Vergleich Wirkung und Relevanz von kürzeren und kleineren Studien insgesamt, und auch noch einmal um die Fragerunde: Wie sieht es aus, wenn man jetzt feststellt, dass es auch in der SAVOR-TIMI-Studie Vor- und Nachteile von Saxagliptin gibt? Wie ist das im Grunde zu beurteilen? Das ganz kurz einmal; das sind die Themenschwerpunkte; weitere Themen werde ich nicht aufgreifen, aber wir können das alles jetzt im weiteren Verfahren dann einzeln diskutieren.

Sie kennen das weitere Verfahren. Es ist immer vorgesehen, dass der pU zunächst einmal ein einleitendes Statement abgeben kann. Wenn Sie möchten, haben Sie jetzt die Gelegenheit. Frage: Wer macht es? – Frau Büchner, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Vielen Dank. – Ja, vielen Dank für die einleitenden Worte. – Es ist jetzt mehr als dreieinhalb Jahre her, dass wir bereits schon einmal für Saxagliptin uns hier getroffen haben und über den Zusatznutzen diskutiert haben. Wir freuen uns, dass wir hier noch einmal die Möglichkeit haben, jetzt zu den hier relevanten Aspekten und, wie Sie eben auch angesprochen haben, zur SAVOR-Studie uns noch mal auszutauschen und mögliche Unklarheiten hier noch einmal klären zu können. Die beiden zur Bewertung stehenden Arzneimittel sind schon relativ lange für die Patienten verfügbar, und es ist sicherlich im Sinne aller Beteiligten, hier abschließend über den Zusatznutzen zu befinden.

Aus unserer Sicht liegt ein Zusatznutzen sowohl für Saxa als auch für die Fixkombination vor. Im Ergebnis sehen wir unter der Berücksichtigung der alten, aber eben auch der neuen Evidenz und im Einklang mit bisherigen G-BA-Beschlüssen sowohl zu Saxagliptin als auch zu jüngeren Entscheidungen vom G-BA im Indikationsgebiet Diabetes einen Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet A, Add-on-Metformin für Patienten ohne CV-Vorerkrankungen, und zusätzlich sehen wir, abgeleitet aus der SAVOR-Studie, einen Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet Add-on-Insulin, insbesondere für die Fixkombination. Das AMNOG ist ein lernendes Verfahren, und wir haben gerade in den letzten Wochen gesehen, dass eben auch der G-BA bei jüngsten Entscheidungen sich ein bisschen in der Bewertungsmethodik neu positioniert hat. Im Sinne der Konsistenz über Verfahren hinweg und unter Berücksichtigung eben dieser letzten G-BA-Entscheidungen haben wir auch die Gesamtstudie im Dossier dargestellt. Gleichwohl sind aus unserer Sicht im Rahmen der frühen Nutzenbewertung eben diejenigen Analysen von primärer Bedeutung, die die vom G-BA geforderten Patientenpopulationen miteinander vergleichen, und das sind eben die von uns dargestellten zVT-Vergleiche.

Wie bereits erwähnt, haben sowohl Saxa als auch die Fixkombination bereits einmal den AMNOG-Prozess durchlaufen. 2013 hat der G-BA hier einen Zusatznutzen festgestellt. Die beiden hier zur Diskussion stehenden Produkte sind damit eine Therapieoption, die ein signifikant niedrigeres Hypoglykämierisiko für den Patienten bedeutet als die Vergleichstherapie. Wir sprechen also eben über Produkte mit Zusatznutzen, die auch seit vielen Jahren erfolgreich in der Versorgung eingesetzt werden und seit vielen Jahren ein fester Bestandteil in der Versorgung von Diabetespatienten sind. Derzeit werden rund 150.000 Patienten mit Saxa bzw. mit Saxa/Met therapiert.

Es handelt sich hier um eine Neubewertung nach Fristablauf. Die Beschlüsse wurden damals befristet aufgrund der noch ausstehenden Daten der seinerzeit noch laufenden Langzeitsicherheitsstudien SAVOR-TIMI 53 zum Gesamtüberleben zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil. Die US-Arzneimittelbehörde FDA hatte im Jahr 2009 eine Richtlinie aufgesetzt, wonach Antidiabetika ihre kardiovaskuläre Sicherheit nachzuweisen haben. In diesem Kontext hat AstraZene-

ca die SAVOR-Studie initiiert. Diese Studie richtet sich hinsichtlich Design und Durchführung explizit an den Vorgaben der FDA aus und wurde im Mai 2010 mit dem ersten Patienten gestartet. Insgesamt sind rund 16.500 Patienten in der Studie eingeschlossen. Damit ist die SAVOR-Studie die größte Langzeitsicherheitsstudie im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 und erfüllt damit die Zulassungsbedingungen der FDA. Die Ergebnisse liegen eben nun vor und sind Bestandteil dieser Diskussion.

Bevor wir uns gleich Ihren Fragen stellen, möchte ich noch ein paar ganz kurze Anmerkungen machen zu der Darstellung der Studie im Nutzendossier und auch zu den noch im weiteren Verfahren nachgereichten Daten. Wir haben zwei vollständig überarbeitete Nutzendossiers vorgelegt, die die neue Evidenz aus der SAVOR-Studie beinhalten. Wir haben die Ergebnisse ausführlich präsentiert und gehen davon aus, dass die Befristungsgründe über die zVT-Vergleiche, aber auch über die zusätzliche Darstellung der Gesamtstudie umfangreich adressiert worden sind und haben dann, basierend auf die jüngeren vorangegangenen G-BA-Entscheidungen, im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zusätzlich für das Fixkombinationspräparat die relevante Population der SAVOR-Studie auch noch einmal umfassend dargestellt. Die eingreifenden Daten belegen damit die Sicherheit von Saxagliptin sowie eben auch der Fixkombination.

Das IQWiG hat in seiner Bewertung zu recht die sehr große Bedeutung an dieser SAVOR-Studie für das Anwendungsgebiet Diabetes hervorgehoben, kritisiert aber gleichwohl die Durchführung der Standardtherapie und äußert die Vermutung, dass die antihypoglykämische sowie die antihypertone Behandlung der Vergleichsgruppe möglicherweise unzureichend war, aber anhand der Daten, die wir auch im Stellungnahmeverfahren noch vorgelegt haben, können wir belegen, dass die Patienten leitliniengerecht behandelt worden sind und die jeweils notwendige Therapieeskalation erfolgte. Dies geschah unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinienempfehlung für die Population der Studie, nämlich Patienten mit langer Diabetesdauer, hohem kardiovaskulären Risiko und fortgeschrittenem Alter. Gerade für diese Patienten ist laut NVL eine zurückhaltende Eskalation angezeigt, und genau das wurde eben in der Studie umgesetzt. Die Therapie der Patienten ist deshalb als angemessen, leitliniengerecht und patientenindividuell adäquat zu bewerten.

Ich komme gleich noch zu den zVT-Vergleichen, möchte vorher aber noch einmal etwas zur Gesamtstudie sagen: In der SAVOR-Gesamtstudie zeigt sich die kardiovaskuläre Sicherheit für die gesamte Population. Der primäre Endpunkt MACE, also CV-Tod, nichttödlicher Schlaganfall, nichttödlicher Herzinfarkt, war komplett neutral unabhängig von der CV-Vorerkrankung. Es gab jedoch erstmalig und auch unerwartet ein Signal für das Risiko stationärer Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz. Dieses Ergebnis ist in keiner weiteren Evidenz aufgetreten, und es ist sicher wichtig, noch einmal auch für die weitere Diskussion klarzustellen, dass dieses Signal ausschließlich für Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Vorerkrankung in der SAVOR-Studie beobachtet wurde. Für Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung zeigt sich dieses Risiko nicht.

Wenn wir einmal zu den zVT-Vergleichen kommen, möchte ich ein bisschen spezifischer die bewertungsrelevanten Vergleiche hier noch einmal anreißen. Im Anwendungsgebiet A, also Add-on-Metformin, haben wir die Evidenz aus SAVOR gemäß den Anforderungen der frühen Nutzenbewertung im Dossier präsentiert, eben diese zVT-Vergleiche, die wir hier zugeschnitten haben. Wir haben dabei die Patienten der Saxa-Gruppe mit ausschließlicher Metformin-Vorbehandlung selektiert, und am Placeboarm haben wir die Patienten, die während der ersten drei Monate nach der Randomisierung zusätzlich zu Placebo und Standard of Care Sulfonylharnstoffe bekommen haben, selektiert. Darüber ist es uns gelungen, einen, wie es das AMNOG auch vorsieht und fordert, zVT-Vergleich vorlegen zu können. Das IQWiG äußert sich leider überhaupt nicht inhaltlich zu den für uns primär bewertungsrelevanten zVT-Vergleichen, sondern kritisiert vor allem die methodischen Limitationen. Uns

ist natürlich auch bewusst, dass wir aufgrund des Studiendesigns der SAVOR-Studie die unterschiedlichen Patientenzahlen in den Armen hier in diesem zVT-Vergleich sehen. Ich möchte aber an dieser Stelle noch einmal ins Gedächtnis rufen, dass die SAVOR-Studie eben nicht darauf ausgelegt war, Unterschiede gegenüber einem aktiven Komparator zu zeigen, sondern gemäß der Vorgaben der FDA umgesetzt wurde und hier ein Vergleich gegenüber Placebo plus Standard of Care die Methode der Wahl war.

Nichtsdestotrotz entsprechen die im Rahmen des AMNOG hier eingereichten Vergleiche aus unserer Sicht den Vorgaben für die frühe Nutzenbewertung und sollten in beiden Verfahren zur Bewertung auch herangezogen werden. Möglicherweise ist hier ein höheres Verzerrungspotenzial zu sehen, was die Aussagesicherheit beeinflusst. Aus unserer Sicht rechtfertigt es aber nicht einen kompletten Ausschluss dieser zVT-Vergleiche aus der Bewertung.

Sowohl Saxa als auch die Fixkombination zeigen in keinem Endpunkt einen Schaden. Man kann sagen: Im Gegenteil, es zeigen sich im zVT-Vergleich signifikante Vorteile auch bei den patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten wie dem kardiovaskulären Tod.

Der Zusatznutzen, der in dieser Gruppe bereits in der ersten Bewertung des G-BA, basierend auf die Zulassungsstudien, festgestellt wurde, hat damit aus unserer Sicht weiter Bestand. Hier lässt sich allenfalls unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Gesamtstudie eine Differenzierung nach Patienten mit und ohne CV-Vorerkrankung ableiten.

Wenn wir uns den zVT-Vergleich in der Add-on-Insulin-Gruppe anschauen, haben wir hier zVT-Vergleiche, die die vom IQWiG anerkannte Strukturgleichheit aufweisen. Die Ablehnungsgründe, die das IQWiG in seiner Bewertung zu diesen Vergleichen formuliert, sind aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar. Wenn man der aktuellen Bewertungslogik des G-BA folgt, sind diese Ergebnisse dieses Vergleiches auf jeden Fall bewertungsrelevant. Sowohl für Saxa als auch für Saxa/Met werden direkte randomisierte Vergleiche eben dargestellt, indem im Saxagliptin- und im Placeboarm jeweils die Patienten selektiert wurden, die zur Baseline mit Insulin plus Metformin behandelt wurden. Die Analysen zu Saxa/Met zeigen hier einen signifikanten Vorteil von Saxa in den Endpunkten Morbidität. Was hier gezeigt wird, ist, dass Saxa die Zahl der Myokardinfarkte signifikant senkt.

Die Analysen zu Saxa/Mono belegen die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxa in Kombination mit Insulin und Metformin. Wie ich bereits ausgeführt habe, erfolgte die Insulinbehandlung in der Studie leitliniengerecht und angepasst an eine multimorbide Population mit langer Diabetesdauer. Bei diesen Patienten sollte aufgrund des erhöhten Risikos, insbesondere bei Hypoglykämien, auf eine patientenindividuell angemessene Therapie besonders geachtet werden. Das war in SAVOR sicherlich der Fall.

Wir haben dann im Rahmen der Stellungnahme noch umfangreiche zusätzliche Daten aus der SAVOR-Studie, insbesondere zu Komboglyze, nachgereicht. Für diesen neuen Datenschnitt, welcher der Komboglyze-Population entspricht, wurden diejenigen Patienten aus der Safer-Gesamtstudie betrachtet, die mindestens mit 1.700 mg Metformin am Tag behandelt wurden, und für die Fixkombination zeigt sich hier eben ein konsistentes Bild zur CV-Sicherheit wie auch schon die freie Kombination.

Im Vergleich gegenüber der zVT wurden für die Fixkombinationen in dieser Gruppe nur Vorteile beobachtet. Ich möchte noch einmal betonen, dass diese Vergleiche strukturgleich sind und keinen methodischen Limitationen unterliegen und sich hier eben der signifikante Vorteil bei der Reduktion der Myokardinfarkte zeigt. Das gilt sowohl für nichttödliche als auch für tödliche Myokardinfarkte, sodass

sich aus unserer Sicht hier nicht nur die Sicherheit des Wirkstoffes bestätigt, sondern auch ein zusätzlicher Vorteil abzuleiten ist.

Ergänzend dazu, losgelöst von den zVT-Vergleichen, möchte ich noch einen Punkt aufgreifen, der auch in Bezug auf die Befristungsgründe genannt wurde: Das ist die akute Pankreatitis. Dies ist sicherlich ein weiterer Sicherheitsaspekt, für den SAVOR die Unbedenklichkeit von Saxa und Saxa/Met nachweisen konnte. Wir sehen hier kein erhöhtes Auftreten von Pankreatitis-Fällen. Das Gleiche gilt im Übrigen auch für das Auftreten von Retinopathien. Bei Nephropathien zeigt sich sogar ein protektiver Effekt.

Im Ergebnis lässt sich Folgendes feststellen: Der G-BA hat bereits einen Zusatznutzen für Saxa und Saxa/Met auf Basis der Zulassungsstudien anerkannt. Mit der Darstellung der SAVOR-Studie wurden die Befristungsgründe des G-BA adressiert. Die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxa wurde für die Patienten ohne bestehende kardiovaskuläre Vorerkrankung zweifelsfrei nachgewiesen. In den bewertungsrelevanten Vergleichen gegenüber der zVT zeigen sich ausschließlich Vorteile für Saxa bzw. Saxa/Met, und insbesondere für die Kombination für die Komboglyze, also Saxa/Met im Anwendungsgebiet Add-on-Insulin, sehen wir einen weiteren Zusatznutzen aufgrund der Vermeidung von Myokardinfarkten. Es liegt also jetzt neue Evidenz vor – das ist immer gut –, und wir glauben, dass das dazu führt, dass Saxa noch zielgerichteter eingesetzt werden kann. Unter Berücksichtigung eben der alten und der neuen Evidenz erscheint uns die maßgebliche Frage nicht, ob ein Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie vorliegt, sondern eher welche Patienten dann besonders profitieren. Hier mag es unter Berücksichtigung der vorgelegten Vergleiche, aber auch unter Einbindung der Ergebnisse der Gesamtstudie sinnvoll erscheinen, die Patienten mit und ohne CV-Vorerkrankungen differenziert zu betrachten. – Jetzt würden wir gerne für Ihre Fragen zur Verfügung stehen.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Frau Büchner für diese Positionierung. – Wenn ich den Fragenkreis mit einer Frage und einer bestimmten Konnotation eröffne, ist es darauf zurückzuführen, dass wir – das werden Sie mitbekommen haben – in der Anhörung, die davor gelaufen ist, eine ähnliche Thematik hatten. Das führt dazu, dass ich jedenfalls als Erstes einmal an die Kliniker eine Frage stelle und denen erkläre ich auch, warum und weshalb ich die Frage noch einmal stelle. Wir haben im Grunde eine weitere Anhörung. Damit eine ähnliche Thematik auch an dieses Protokoll hineinkommt, stelle ich eine ähnliche oder fast dieselbe Frage wieder an Sie, die ich im Verfahren davor gestellt habe, und zwar: Wie beurteilen Sie die Relevanz der SAVOR-Studie a) im Grunde im Hinblick auf Sicherheit, b) auch im Hinblick vielleicht auf andere Punkte, die im Grunde da sind, und wäre dankbar, wenn jedenfalls drei sich dazu äußern könnten. – Ich würde gerne beginnen mit Herrn Professor Schnell. Sie müssen demnächst weg, und ich möchte gern Ihr Votum dazu haben, dann die DDG und dann die AkdÄ. – Herr Professor Schnell.

**Prof. Dr. Schnell (Forscherguppe Diabetes e. V.):** Die SAVOR-Studie hat den Datenpool zu Saxagliptin deutlich erweitert. Es ist dadurch möglich geworden, für die kardiovaskuläre Sicherheit Daten zu erhalten, wie sie vorher zu Saxagliptin nicht bekannt waren: prospektiv, analysiert, große Untersuchung, großer Datenpool. Darüber hinaus ist es möglich gewesen, auch Vergleiche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den Daten herauszuziehen, Subgruppenanalysen und hier insbesondere positive Effekte auf kardiovaskuläre Komplikationen und Sterblichkeit zu erkennen, Daten, die wir so bisher noch nicht kannten. Auch ist mir gut die Diskussion in der ersten Anhörung zu Saxagliptin erinnerlich, wo wir viel über Sicherheit diskutiert haben. Ich denke auch, dass wir durch SAVOR jetzt weiter sind als damals, Stichwort Pankreatitis. Da stand vor einigen Jahren etwas im Raum, wo wir nicht sicher hier einen Ausschluss tätigen konnten und jetzt aufgrund von SAVOR hier über die kardiovaskuläre Sicherheit weitere Daten haben zu Pankreatitis und hier kein Signal gese-

hen haben. Das finde ich wirklich klinisch. Sie fragten auch nach den klinischen Aspekten von Bedeutung. Das war nicht primärer Endpunkt in SAVOR, aber ein wichtiges Ergebnis, sodass wir jetzt einen Haken dahinter machen konnten; das konnten wir damals zur ersten Anhörung noch nicht.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Eine Zusatzfrage: Bedeutung noch für andere Aspekte, nicht nur Sicherheitsaspekte, Relevanz, Nichtheranziehen, Heranziehen?

**Prof. Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes e. V.):** Ja, selbstverständlich. Ich versuche, deutlich zu machen, dass man hier schon auch die zweckmäßige Vergleichstherapie analysiert hat, und vielleicht im Unterschied zur vorherigen Diskussion Hinweise auf Reduktion, kardiovaskuläre Komplikation und Sterblichkeit hat. Das ist eigentlich das, was wir uns wünschen können. Wenn wir das alles sehen, dann ist für mich die Datenlage so, dass sie sich positiv erweitert hat und klinisch wichtige Aspekte hier zusätzlich beantwortet sind.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Professor Schnell. – DDG? – Ich weiß nicht, wer von Ihnen antworten will?

**Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** In Ergänzung vielleicht nur zwei kurze Punkte: Ein Punkt, der mir sehr wichtig zu sein scheint, ist, dass bei den Sicherheitsstudien von den DPP4-Inhibitoren SAVOR-TIMI ja eine Studie war, bei der das Fortschreiten der kardiovaskulären Erkrankungen oder auch der Risikofaktoren deutlich ausgeprägter war als in der TECOS-Studie, und dass auch sozusagen das HbA1c-Einschlussfenster deutlich höher lag, sodass wir hierdurch jetzt zusätzliche Studiendaten haben, die einfach in einer höheren Risikogruppe noch einmal die gleiche Fragestellung bearbeitet haben. Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt: Sie hatten ja, Herr Vöcking, das Thema aufgebracht: Vergleich zu den kardiovaskulären Sicherheitsstudien, die jetzt Überlegenheit gezeigt hatten. Da möchte ich noch einen ergänzenden Punkt bringen, und zwar die SGLT-2-Hemmer wie Empagliflozin sind bei eingeschränkter Nierenfunktion derzeit nicht zugelassen. Wir haben bei den DPP-4-Inhibitoren Substanzen, die in Studien bei eingeschränkter Nierenfunktion auch Sicherheit gezeigt haben, die auch die Zulassung bei eingeschränkter Nierenfunktion haben, und damit haben wir durchaus auch eine andere Substanzklasse, die wir bei Patienten, bei denen wir Hypoglykämien vermeiden müssen und die eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, sicher verwenden können.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Rückfrage? – Herr Müller?

**Herr Müller:** Ich habe eine Rückfrage an die DDG, weil Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme ausgeführt haben, dass die Subgruppen, die der Hersteller aus der SAVOR-TIMI-Studie gemacht hat, eben biometrisch nicht – – Sie formulieren das so, dass das potenziell hypothesenbildende Analysen sind und dass Sie die Auffassung des IQWiG, diese nicht heranzuziehen, als biometrisch nachvollziehbar beschreiben. Wenn Sie sich dazu noch einmal äußern, wie Sie jetzt zu der Auswertung der Gesamtstudie und zur Auswertung der einzelnen Vergleiche stehen?

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DGG):** Nach dem Zitat gibt es ja noch einen Absatz, der dann eben auch bittet, sich zu überlegen, ob man nicht ein konsistentes Profil entwickelt, wie man kardiovaskuläre Sicherheitsstudien bewertet und auswertet. Deswegen haben wir das so formuliert. Bei TECOS kann man sagen: Selbst wenn man es will, man macht es nicht, weil die Zahl sehr gering ist. Hier hat

der pU gesagt: Wir wählen den Weg, wir werten die unterschiedlichen Subgruppen im direkten Vergleich aus, bekommen dann statistisch – Sie wissen, ich will – das hatten wir vorhin auch – immer zwischen statistisch und medizinischer Plausibilität vorsichtig bleiben; deskriptiv sehen Sie Unterschiede, und das IQWiG hat in seiner Stellungnahme sich darauf bezogen, dass die Gruppen sehr klein sind und ein hohes Verzerrungspotenzial da ist. Dem können wir natürlich biometrisch folgen, woraus allerdings jetzt der Schluss für die pUs ist, welche Subgruppen und wie denn dann im direkten Vergleich bewertet werden soll. Bei dem einen sagt man: Machen Sie es mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der andere macht es und kommt dann genau zu dem, was ja dann ist, dass die Zahlen zu klein sind. Also insofern wird das ja neutral gesagt: Wir können uns beiden Anmerkungen anschließen, und es ist jetzt die Frage, wie man das gewichtet.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Okay, danke. – Jetzt reiche ich die Frage weiter an die AkdÄ, Herr Dr. Wille?

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Zunächst einmal vielleicht zu den zVT-Vergleichen: Das würden wir genauso sehen und uns dem IQWiG eigentlich voll anschließen. Strukturgleichheit würden wir aber in den Subgruppen nicht sehen, die da selektiert worden sind. Allein, wenn man die Zahl der Patienten betrachtet, das ist einfach nicht nachvollziehbar, und da würden wir uns tatsächlich komplett dem IQWiG anschließen.

Vielleicht als Weiteres: Die Zulassung für Metformin ist ja gerade in den letzten Tagen noch dergestalt geändert worden, dass jetzt auch Patienten mit GFR ab 30 ml/min mit Metformin behandelt werden können. Diese Auswertungen konnten natürlich noch nicht darauf zugeschnitten sein; aber das ist etwas, was man sicherlich auch weiter beurteilen muss. Bei der SAVOR-Studie stellt sich in unseren Augen die Situation ganz ähnlich wie bei der TECOS-Studie dar, hier vielleicht mit dem Unterschied, dass bekanntermaßen die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz einen negativen Effekt gezeigt hat, auch die symptomatischen Hypoglykämien, die wir vielleicht nicht als ganz so sicher zu bewerten halten, weil auch einfach der HbA1c-Wert im Schnitt und in der Saxagliptin-Gruppe ungefähr um 0,3 Prozent im gesamten Mittel niedriger lag und das einfach auch dadurch bedingt sein kann. Ansonsten trifft im Grunde eigentlich alles zu, was wir vorher auch für die TECOS-Studie gesagt haben.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Dr. Wille. – Wir müssen im Grunde sehen, dass wir das, was wir thematisieren, nicht nur in einem Verfahren thematisieren, sondern mir geht es darum, das auch hier zu thematisieren; insofern bin ich dankbar für die Äußerungen. – Herr Müller-Löbnitz, Sie haben sich gerade gemeldet?

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Ja, wir würden gerne auch noch etwas zu den zVT-Vergleichen sagen.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Okay.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Ich würde einmal an Herrn Müller-Löbnitz weitergeben.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Für mich wäre auch die Frage: Wollen Sie einfach so stehen lassen, was jetzt Herr Dr. Wille gesagt hat oder wollen Sie sich dazu äußern?

**Herr Müller-Löbnitz (AstraZeneca):** Ja, wir wollen uns natürlich dazu äußern.– Die zVT-Vergleiche waren natürlich für uns von Anfang an eine Herausforderung. Die Problematik dieser Vergleiche hatten wir vorab bei einem Beratungsgespräch mit dem G-BA auch angesprochen, und da wurde eindeutig entschieden, dass anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Substanz beurteilt wer-

den soll und wir dementsprechende Analysen fahren sollen. Dieser Anforderung sind wir im Dossier nachgekommen. Wir haben ja im Dossier zwei verschiedene Arten von zVT-Vergleichen dargestellt: einmal die zVT-Vergleiche in der Kombination mit Insulin. Diese Vergleiche konnten wir strukturgleich durchführen, und zwar deshalb, weil wir alle Patienten selektieren konnten, die eine Insulin-plus-Metformin-Vortherapie hatten, da konnte man einfach die Patienten dazu nehmen. Dann wurden diese Patienten alle selektiert und von denen wurde dann die Hälfte zu Saxagliptin und die Hälfte zu Placebo randomisiert. Das ist ein biometrisch ganz valider Vergleich, auf den die eben hier angeführten Kritikpunkte gar nicht zutreffen. Das ist vom IQWiG aus einem völlig anderen Blickwinkel abgelehnt worden, weil sie meinten, die zVT sei nicht in der entsprechenden Weise durchgeführt worden. Also es ist angeführt worden, dass das Insulin nicht gesteigert werden konnte. Das würde ich jetzt aber auch nicht so sehen, weil die Insulintherapie den Ärzten freigestellt war, und sie konnten sie jederzeit an die Bedürfnisse des Patienten anpassen. Dass dann im Endeffekt bei Patienten, die länger als zwölf Jahre Diabetes haben und schon alt sind, nicht mehr so extrem viel ständig verändert wird, hat ja dann der Durchschnittswert gezeigt; aber das, würde ich sagen, ist Versorgungsrealität und müsste in dieser Situation auch akzeptiert werden. Eine ähnliche Insulintherapie in dieser Indikation ist ja in einer kürzlich durchgeführten anderen Bewertung auch so akzeptiert worden, obwohl keine Spezialauswertungen vorgelegt worden sind, wie wir das jetzt hier gemacht haben.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – Herr Kaiser, wollen Sie sich dazu äußern?

**Herr Dr. Kaiser:** Ja, zu dem ganzen Komplex der Auswertung für die Vergleichstherapie. Sie hatten erwähnt, das IQWiG hätte sich leider nicht inhaltlich damit auseinandergesetzt. Ich kann Ihnen gerne helfen: Auf den Seiten 16 bis 17 und 20 bis 28 können Sie sich zehn Seiten lang die inhaltliche Auseinandersetzung anschauen. Wenn Sie sich jetzt mal die Gruppengrößen anschauen – das ist ja schon angesprochen worden –, Sie bilden hier Gruppengrößen von 39 – –

**Herr Müller-Löbnitz (AstraZeneca):** Darf ich dazu etwas sagen?

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht lassen Sie mich ausreden, ich habe Sie auch ausreden lassen.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Einer nach dem anderen bitte!

**Herr Dr. Kaiser:** 39 versus 1.300 Patienten. Also Sie haben hier Verhältnisse, wo Sie wirklich mit dem allerallerallerbesten Willen nicht von irgendeiner Strukturgleichheit sprechen können, das können Sie weder mit Adjustierung noch sonst etwas hinbekommen. Sie haben ja erhebliche Unterschiede im HbA1c, Sie haben ja erhebliche Unterschiede in den Nüchtern glukosewerten. Wenn Sie ernsthaft hier meinen, Sie könnten hier irgendeine Analyse im Sinne einer randomisierten Analyse vorlegen, dann muss man sich schon sehr wundern. Ihre Einschlusskriterien sind ja randomisierte kontrollierte Studien, das haben Sie hier nicht mehr. Ich möchte auch darauf hinweisen, dass Ihre eigene Firma ja mit Dapagliflozin ein Verfahren hatte, wo Sie einen ähnlichen aber viel weniger stark ausgeprägten Fall mit einem Randomisierungsbruch hatten und der G-BA die entsprechenden Analysen ja zu Recht auch nicht herangezogen hat – da ging es um die Dosierung damals von Dapagliflozin; das ist auf der Seite 14 der tragenden Gründe zu Dapagliflozin –; das können Sie sich vielleicht hier auch noch einmal anschauen.

Ich habe aber eine Nachfrage, und es ist völlig richtig, dass man trennen muss zwischen den Analysen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem starken Randomisierungsbruch, den Sie in den allermeisten Fragestellungen haben, und der Analyse, die eine echte Subgruppenanalyse von Patienten

ten mit Insulinbehandlung darstellt, wo es nicht um einen Randomisierungsbruch, sondern um die inhaltliche Eignung dieser Analyse geht. Sie geben an und haben auch eben noch einmal in der mündlichen Ausführung angegeben, dass für die Monotherapie Sie keinen Vorteil sehen, keinen statistisch signifikanten Unterschied, aber vom kardiovaskulärer Sicherheit ausgehen, weil Sie auch keinen Nachteil sehen, dass Sie aber in der Fixkombination Vorteile sehen. Sie sagen: Das wäre sowohl bei tödlichen als auch bei nichttödlichen Myokardinfarkten der Fall. Also, zunächst erst einmal stellen Sie einen statistisch signifikanten Unterschied dar für nichttödliche Myokardinfarkte und für Myokardinfarkte gesamt. Das ist nicht dasselbe wie für tödlich und nichttödlich separat; für kardiovaskulären Tod sehen Sie keinen statistisch signifikanten Unterschied. Also wenn Sie von Myokardinfarkten gesamt sprechen, dann kann ein möglicher Unterschied hier durch die nichttödlichen bedingt sein. Trotzdem: Die nichttödlichen sind ja relevant. Worüber ich mich nur wundere, ist die wundersame Vermehrung von Myokardinfarkten in der Vergleichsgruppe. Die Fixkombinationsgruppe ist ja eine Subgruppe der Gesamtpopulation. Da sind wir, glaube ich, alle einer Meinung. Also die Fixkombination ist ja die Kombination mit Metformin mit einer bestimmten Dosierung. Das ursprüngliche Auswahlkriterium vorheriger Insulintherapie gilt ja sowohl für die Monotherapie als auch für die Fixkombination. Das sieht man ja auch an den Patientenzahlen: Sie haben etwa 800 Patienten in der Fixkombinationsauswertung und 1.000 Patienten pro Gruppe in der Monotherapie. Jetzt haben Sie in der Monotherapie bei knapp 1.000 Patienten in der Vergleichsgruppe 32 Patienten mit Myokardinfarkt, in der Fixkombination haben Sie bei 700 Patienten 34 Patienten mit Myokardinfarkt. Alle anderen – und das ist der einzige, wo Sie einen statistisch signifikanten Unterschied postulieren – Endpunkte gehen selbstverständlich in ihrer Ereignisrate runter. Wie kommt das zustande?

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Frage von Herrn Kaiser. – Wer sieht sich in der Lage, zu antworten? – Herr Müller-Löbnitz? – Dann können Sie auch Ihre vorherige Bemerkung loswerden. – Herr Kaiser, können Sie vielleicht noch sagen: Wo, an welcher Stelle das zu sehen ist? – Ich weiß nicht, was Herr Müller-Löbnitz jetzt gerade nachschaut.

**Herr Dr. Kaiser:** Also, es geht um das Anwendungsgebiet Patienten, die mit Insulin in Kombination behandelt werden, es geht um die Auswertung der SAVOR-TIMI-Studie, es geht um Diskrepanzen zwischen der Monosubstanz und der Fixkombination, es geht um eine Vermehrung von Myokardinfarkten, obwohl die Gruppe kleiner ist. – Aber da gibt es offensichtlich schon Beratungen untereinander.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Herr Müller-Löbnitz.

**Herr Müller-Löbnitz (AstraZeneca):** Wir werden das mit diesem Myokardinfarkt analysieren und Ihnen dafür eine Erklärung zukommen lassen.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Okay, dann wäre meine Bitte nur, as soon as possible, so schnell wie möglich. – Bis wann? – Wir haben heute Montag. – Mittwoch?

**Herr Müller-Löbnitz (AstraZeneca):** Mittwoch, ja.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Gut, alles klar. – Halten wir das fürs Protokoll fest. – Mittwoch. Okay? – Gut. Herr Kaiser, noch eine Frage?

**Herr Dr. Kaiser:** Nein.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Okay.

**Herr Müller-Löbnitz (AstraZeneca):** Über die Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet A, also Add-on-Metformin, habe ich ja vorhin noch gar nicht gesprochen. Darauf haben Sie aber gleich referiert, obwohl ich darüber noch gar nicht geredet hatte. Dazu muss man sagen: Diese Vergleiche waren natürlich schwieriger durchzuführen als die Vergleiche im Anwendungsgebiet Add-on-Metformin, weil wir hier die Randomisierung in dieser Form nicht aufrechterhalten konnten. Das hing einfach damit zusammen, dass eben zu Saxagliptin oder zu Placebo randomisiert wurde. Da gab es jetzt zwei Möglichkeiten für uns: Entweder stellen wir das nicht dar, wie es die anderen gemacht haben, oder wir versuchen hier eine bestmögliche Annäherung, um die Vorgaben des G-BA zu erfüllen. Diese bestmögliche Annäherung haben wir dann in diesen Analysen durchgeführt. Ich gebe zu: Sie haben Ihre Limitationen, aber Sie vergleichen auf der einen Seite die Patienten, die zum Randomisierungszeitpunkt mit Saxagliptin eskaliert worden sind, und die Patienten, die in der Placebogruppe mit Sulfonylharnstoff eskaliert worden sind. Damit hat man im Prinzip eine vergleichbare Therapiesituation, und das wurde dann verglichen mit allen Limitationen, die so ein Vergleich hat, ist es doch ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Punkt ist jetzt, dass wir schon der Meinung sind, dass diese Vergleiche trotz ihrer Limitationen in die Bewertung einfließen sollten, und zwar, weil laut Methodik Daten mit hohem Verzerrungspotenzial ja nicht automatisch zum Ausschluss führen, sondern nur zu einer Herabstufung in der Aussagesicherheit. Genau das haben wir auch gemacht: Wir haben die Aussagesicherheit herabgestuft auf Anhaltspunkt und diese Vergleiche auch nachrangig gewertet.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Von mir eine Frage: Wie hoch schätzen Sie denn das Verzerrungspotenzial?

**Herr Müller-Löbnitz (AstraZeneca):** Wir haben es mit „hoch“ eingeschätzt; das haben wir auch in dem Dossier so gemacht.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Herr Müller und dann Herr Kaiser.

**Herr Müller:** Wir haben ja jetzt, wenn wir die Gesamtstudie betrachten, immer noch den negativen Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Ich war bei der anderen Anhörung ja auch dabei, und dort wurde dann netterweise mehrfach vom pharmazeutischen Unternehmer darauf hingewiesen, dass dies doch in dieser Studie ein präspezifizierter für die Patienten hochrelevanter Endpunkt ist. Deswegen würde ich jetzt gern die Fachgesellschaften bitten, sich dazu zu positionieren, wie man denn so etwas erklären kann, dass man jetzt in dieser großen Gruppe hier einen Nachteil sieht, der signifikant ist. Und dann würde ich gerne noch vielleicht eine Stellungnahme von den Fachgesellschaften dazu bekommen, was der Unternehmer hier vorgeschlagen hat, dass ich das teile, indem ich quasi zwei Gruppen definiere und sage: Ich behandle sozusagen die Patienten, die keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung haben und die Patienten, die eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung haben, sozusagen unterschiedlich. So habe ich das verstanden; zumindest so in der Bewertung hatten Sie das ja eben vorgetragen. Es würde mich interessieren, ob Sie das auch so einschätzen, dass die Daten so sind, dass das gerechtfertigt wäre?

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Frage an DDG?

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DGG):** Das ist eine schwierige Frage und eine extrem wichtige Frage, sonst hätten Sie sie nicht gestellt, und das treibt uns natürlich auch in den Fachgesellschaften um. Da muss man auch einmal irgendwie sagen, welche verschiedenen Ebenen es gibt und ob man eine Antwort dazu hat oder nicht. Deswegen würde ich einfach die Diskussionsebenen 3. machen. Wenn man sich die Studie anguckt und die Ergebnisse betrachtet, dann sind sie erst mal da; das ist eben

ein absoluter Unterschied von 0,8 Prozent. Deswegen sage ich: Das Trennen zwischen der Beobachtung und dann der Relevanz ist da. Jetzt muss man fairnesshalber sagen, dass SAVOR-TIMI auch die erste Studie gewesen ist, die das ja im Gegensatz zu anderen DPP-4-Hemmern, die im Moment in Deutschland nicht auf dem Markt sind, aber auch prospektiv analysiert hat.

Der zweite Punkt ist, was dann gemacht worden ist, zu gucken: Hat man ein medizinisches Erklärungs- und Plausibilitätsmodell dazu? Dann wurde eben betrachtet, in welcher Gruppe von Patienten dieser absolute Risikoanstieg, der ja insgesamt sehr gering ist, relativ gesehen höher ist. Da ist es so gemacht worden, dass die Subgruppen analysiert worden sind mit einem für die Herzinsuffizienz validen Biomarker – das muss man jetzt fairnesshalber sagen –, nämlich nach den Spiegeln der sogenannten BNP oder NT-proBNP und hat gesehen, dass das bei Patienten mit Anhalt für hohe Werte, also vielleicht sozusagen mit Beginn manifester Herzinsuffizienz, relativ zu denen, die negativ gewesen sind, höher ist.

Der dritte Punkt ist, dass man – diese Diskussion führt nicht der pU, aber dieser Punkt ist durchaus auch in der internationalen Diskussion –, natürlich betrachten kann: Hat man denn, wenn man stratifiziert für die BNP, im Verlauf einen Anhalt, dass es sozusagen von der medizinischen Plausibilität einen Unterschied zwischen therapierter Gruppe und nichttherapierter Gruppe im Verlauf der BNP gibt, oder findet sich das nicht?

Der vierte Punkt, der auch diskutiert worden ist: Es ist präspezifiziert – deswegen hatten wir vorhin auch die Diskussion – jetzt noch einmal signifikant so der Hinweis, wir sind jetzt hier nicht in der Biometrie, aber 0,07 – – Also wenn Sie 20 oder 25 Analysen machen, wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit für falsch-positiv, und wenn Sie ganz sicher sein wollen, dass es signifikant ist, hätte man natürlich ein niedrigeres eigenes Signifikanzlevel nehmen müssen, sodass Sie erst einmal da jetzt stehen: Ist das jetzt falsch-positiv oder ist es so; deswegen diese Plausibilitätsdiskussion.

Was macht man jetzt aus den Daten? Man kann sagen: Klinisch ist in dieser Studie beobachtet, wenn man weitere Studien, die jetzt nicht vom pU durchgeführt worden sind, aber Beobachtungsstudien, Versorgungsdaten; es gab jetzt auch Studien im *New England Journal of Medicine*. Wenn man betrachtet, über 1 Million Menschen, die aufgenommen worden sind, und sich dann bei Herzinsuffizienz fragt: Gibt es einen Unterschied zwischen den Therapiestrategien? Die waren alle negativ, aber dennoch steht es im Raum, sodass ich Ihnen da keine Antwort geben kann, und wenn überhaupt, ist das Risiko sehr gering. Ich persönlich merke, dass ich keine Antwort habe, und die Möglichkeit für falsch-positiv – so haben wir es ja auch beschrieben – ist auch vom Signifikanzlevel da. Dass jetzt der pU daraus vorschlägt, zu fragen, wo er von den Daten her sicher ist – sicher ist bei ihm ohne kardiovaskulärer Vorerkrankungen –, dann nehme ich das erst einmal zur Kenntnis; das geben die Daten her. – So viel dazu; ich kann Ihnen das nicht nehmen, die Daten sind da. Die Frage ist jetzt: Wie relevant ist es, und ist es medizinisch plausibel? Ist es sozusagen wirklich ein Befund oder ist es ein biometrischer Befund? Ich kann es nicht entscheiden. Fakt ist erst einmal: Es ist da. Und das war bei der Diskussion vorhin bei den anderen pU nicht da, aber die hatten auch ein anderes Profil.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Okay. – Keine Antwort ist auch eine Antwort. Oder eine Antwort, die keine Sicherheit gibt. – Okay. Gut. Nehmen wir so. Ja, okay. – Herr Kaiser, Sie hatten noch eben eine Bemerkung oder Nachfrage?

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe zu diesem Komplex noch eine Nachfrage. Sie haben eben von Herstellerseite erwähnt – Herr Müller-Wieland, Sie sind, glaube ich, jetzt auch auf die Analysen eingegangen –, dass Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, dass das dort eben in der Studie auftritt,

aber mit den ohne manifester kardiovaskulärer Erkrankung nicht. Meine Frage ist: Auf welche Subgruppenanalysen rekurrieren Sie genau? Die Subgruppenanalysen, die Sie in dem Dossier zu der Studie vorgelegt haben, zeigen für keinen der von Ihnen vorab definierten Subgruppen einen positiven Interaktionstest, also: welche Analysen, auf welcher Seite, in welchem Dokument?

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Frau Rohwedder?

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Man kann deutlich anhand der Unterlagen sehen, zu denen allgemein publizierte Daten zu der Studie vorliegen, dass es da es auch spezifische Publikationen gibt, die nur dieses Signal des Risikos für die Hospitalisierung für Herzinsuffizienz behandeln, da kann man auch ganz deutlich die Subgruppen sehen: Patienten mit Vorerkrankungen, mit kardiovaskulären A-denorisikofaktoren bzw. auch gut referenzierbar hier die Informationen, die frei zugänglich sind von dem FDA Advisory Committee, hier wurden auch die verschiedenen Subgruppen angeschaut, auch die mit speziellen mit Herzinsuffizienz-Vorgeschichte und Niereninsuffizienz-Vorgeschichte, wo man deutlich sieht, dass das die erhöhten Risikofaktoren sind, was auch von den Zulassungsbehörden EMA und FDA von beiden auch entsprechend aufgenommen worden sind und gezeigt wurde: Das sind Risikofaktoren, die allgemein stehen für die Hospitalisierung für Herzinsuffizienz, unabhängig, ob es jetzt für Saxagliptin oder auch für Placebo ist. Man konnte keine anderen sehen und hat von daher gesagt, es gibt generell keinen kausalen Zusammenhang zu der Therapie, aber allgemein bei dieser Patientenpopulation sollte man vorsichtig sein und die Patienten genauer beobachten. Das würden wir hier jetzt genauso anwenden und das würde dann in großen Teilen der Patienten mit bestehender CV-Vorerkrankung entsprechen.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Zunächst eine Anmerkung dazu. Ich möchte eigentlich nicht danach googeln. Ich hatte deswegen extra gefragt: Welche Seite? Welches Dokument? Sie sagen, dass ist alles in irgendwie frei zugänglichen Dokumenten, die man bekommen kann. Ich habe nach Ihrem Dossier gefragt, und in Ihrem Dossier steht zu den vorab definierten Subgruppen zu diesem Endpunkt kein einziger positiver Interaktionstest. Also noch einmal die Frage: Gibt es für irgendeine der vorab definierten Subgruppenanalysen – – Nur als Hinweis: Wir werden häufig, der G-BA und das IQWiG, konfrontiert mit Subgruppenanalysen post-hoc-definiert mit irgendwelchen Grenzwerten. Gibt es in irgendeiner vorab definierten Subgruppe der SAVOR-TIMI-Studie einen Nachweis dafür, dass der Effekt bei der Herzinsuffizienz sich zwischen den Subgruppen unterscheidet, wenn ja, welche Subgruppen, und sind das die Subgruppen, die Sie gerade genannt haben, oder sind das alles Post-hoc-Analysen, von wem auch immer durchgeführt?

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Wer kann antworten?

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Für die Interaktionswerte haben wir dort nie einen signifikanten Effekt gesehen, weil dort nie eine Risikopopulation klar abgrenzbar ist, weil es auch keinen Unterschied aus klinischer Sicht zwischen Placebo und Saxagliptin gibt. Das Entscheidende aus klinischer Sicht war, dass wirklich die allgemeine Risikopopulation mit chronischer Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz identifiziert wurde als die, wo das absolute Risiko am meisten erhöht war. Das war dann die klinische Entscheidung, weswegen dann auch diese Information in den Fachinformationen übernommen wurde.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Um es dann abzuschließen: Sie schlagen also vor, ohne einen tatsächlichen positiven Interaktionstest hier solche Gruppenaussagen zu treffen, was ja ein deutlicher Widerspruch zu sonstigen Vorgehensweisen ist?

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Frau Rohwedder.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Also uns geht es hier auch um das wirkliche Patientenwohl, und das ist die Situation, wo wir sagen, dass für die Patienten ein erhöhtes Risiko ist, für andere Patienten ist es halt nicht nachweisbar. Bei Patienten mit Primärprävention, die keine CV-Risikofaktoren haben, sehen wir nicht dieses erhöhte Risiko. Von daher kann man hier guten Gewissens den Zusatznutzen weiter aussprechen.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Okay. – Lassen Sie es so stehen? – Herr Müller? – Okay.

**Herr Müller:** Das ist für uns vom Verfahren schon sehr relevant. Also ich würde gerne wissen: Wer sieht jetzt was? Wenn Sie sagen, dass für die Patienten ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung – – Wo sind diese Daten? Wir können jetzt hier nicht Daten googeln oder bei der FDA anfragen oder im Internet suchen, sondern wir müssen auf der Grundlage Ihres Dossiers und dann unter Hinzuziehung der Stellungnahmen entscheiden. Das kann ich jetzt so ein bisschen; aber ich möchte jetzt gerne wissen: Wer sieht was wo? Wenn Sie die Daten nicht haben, dann können wir auch nichts entscheiden.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Also ich verdeutliche einmal, deswegen hatte ich eben gesagt: Wir brauchen die Diskussion nicht weiter zu vertiefen. Es gilt halt der Beibringungsgrundsatz.

(Frau Rohwedder nickt)

Der pU muss das eben zeigen, dokumentieren im Grunde, wie, was und warum.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Die Unterlagen – –

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Es gibt keinen Amtsermittlungsgrundsatz.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Im Modul 5 sind die Unterlagen vorhanden; die genaue Seitenzahl können wir Ihnen gerne nachreichen.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Okay, dann wäre meine Bitte, wenn Sie nachreichen, dann das in demselben Zusammenhang zu stellen, wenn Sie sagen bis Mittwoch diese anderen Daten, vielleicht kann man das bis dahin auch machen. Einverstanden? – Gut. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Zur Herzinsuffizienz und zur Hospitalisierung vielleicht noch folgende Anmerkung: Es wäre aber auch ganz interessant, ob es da regionale Unterschiede gibt; die spielen ja bei Hospitalisierung doch eine ganz große Rolle. Ich würde aber ganz gerne auf einen anderen Indikator gucken, auf die Hypoglykämien, die überraschenderweise hier symptomatische Hypoglykämien in der SAVOR-Studie ungünstig sind zuungunsten von Saxagliptin, und in den vorherigen Studien war das genau der Endpunkt, bei denen der Vorteil gesehen worden ist. Wie können Sie das erklären? – Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme erläutert, es sei für Sie eigentlich ganz einfach erklärbar, das sei ja gar nicht an Saxagliptin festzumachen, sondern an den Kombinationspartner, und es sei ja auch schon in der Fachinformation geschildert, dass in Kombination mit Insulin und Sulfonylharnstoffen ein erhöhtes Hypoglykämierisiko bestehe. Jetzt unsere Frage: Inwieweit – da gibt es ja

auch die Empfehlung, dass bei diesen Kombinationen mit der Dosierung heruntergegangen werden soll – ist dann in dieser Studie auf dieses Risiko eingegangen worden? Warum wurde hier auch ein ganz erheblicher Anteil von Patienten eingeschlossen, die HbA1c-Werte unter 7 und damit auch, wenn man sie weitertherapiert, ein Hypoglykämierisiko haben, zumindest in diesen Kombinationstherapien?

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Frau Rohwedder.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Die Hypoglykämien sind deutlich erhöht in der SAVOR-Gesamtstudie. Man kann dies aber, wie in einer Stellungnahme die Daten gezeigt haben, direkt darauf zurückführen, dass es an Patienten liegt in Kombination mit Sulfonylharnstoffen in jeglicher Kombination. Wenn man sich die Patienten anschaut, die nur mit Metformin behandelt sind, keinen Sulfonylharnstoff drin haben, dann sieht man, dass kein erhöhtes Risiko vorliegt; das sind auch entsprechende Daten aus den Zulassungsstudien, worauf auch der Zusatznutzen bisher ausgesprochen wurde. Es liegt also wirklich nur an der Kombination mit Sulfonylharnstoffen. Die Ärzte wurden im Studienprotokoll darauf hingewiesen, und falls nicht auch vorher schon bekannt, natürlich in den entsprechenden Fachinformationen, dass dieses Risiko bei der Kombination mit Sulfonylharnstoffen besteht und eine entsprechende Reduktion der Dosis vorgenommen werden sollte. Das war aber dem Arzt jeweils individuell überlassen, da haben wir keine Vorschriften gemacht und nicht gesagt: Bitte die Dosis um soundso viel Prozent reduzieren. Das hat dann der Arzt selber zum Zeitpunkt der Randomisierung entschieden. Bei Patienten mit einem niedrigen HbA1c haben wir gesehen, dass sie nur in Kombination mit Insulin ein erhöhtes Risiko haben. Für Hypoglykämien allgemein sieht man bei Saxagliptin nicht das Problem, das eine Hypoglykämie verursacht, abhängig von dem Ausgangs-HbA1c. Das heißt, wenn man einen niedrigen HbA1c unter 7 hat und Saxagliptin in Mono oder in Kombination mit Metformin bekommt, gibt es kein erhöhtes Hypoglykämierisiko per se. Wir haben nur dieses erhöhte Risiko in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen gesehen. Das widerspricht also nicht dem Zusatznutzen, der vorher ausgesprochen wurde und sich auf die Kombination mit Metformin bezieht. Hier sehen wir auch in SAVOR den gleichen Anteil an Hypoglykämien.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Okay. – Die erste Frage war aber noch: regionale Unterschiede bei der Hospitalisierung. Wenn Sie die Frage beantworten könnten?

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Dazu liegen keine Daten vor. Aber die Definition für den Endpunkt war generell gleich weltweit, das heißt, es sollten deswegen keine Unterschiede hinsichtlich der Regionen bestehen.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Kaiser:** Ich habe eine Frage zu der Analyse zu dem Effekt, bezogen auf die Hypoglykämien, abhängig von der Therapie, die durchgeführt wird. Es ist ja die Therapie, die, vermute ich zumindest, zu Baseline durchgeführt wurde. Jetzt haben Sie Kategorien gebildet, kein orales Antidiabetikum Metformin alleine – das ist für mich erst einmal nachvollziehbar; es ist ja eine Monotherapie –, dann haben Sie aber zum Beispiel jegliche Sulfonylharnstoffe und jegliches Insulin. Gibt es dort Überlappungen zwischen den Gruppen? Das heißt, sind in jeglichen Insulingruppen auch diejenigen, die Sulfonylharnstoff bekommen haben und umgekehrt?

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Ja.

**Herr Kaiser:** Dann haben Sie aber doch gar keine sinnvollen Subgruppenanalysen durchgeführt, die wirklich disjunkte Gruppen untersucht haben? – Gibt es solche Analysen?

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Es antwortet Frau Rohwedder.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Wir haben auch Subgruppenanalysen angeschaut, wo wir ähnlich wie mit Metformin alleine geschaut haben, die in jeglicher Kombination Sulfonylharnstoffe enthalten haben oder auch welche, die Insulin in jeglichen Kombinationen enthalten haben. Es gibt aber auch Analysen zu Patienten, die nur mit Insulin behandelt worden sind und dann Saxagliptin dazubekommen haben.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Kaiser:** Aber solche disjunkten Subgruppenanalysen haben Sie jetzt nicht vorgelegt? Im Stellungnahmeverfahren sind die Gruppen ja offensichtlich nicht disjunkt, sondern untereinander besteht ja Abhängigkeit zwischen den Gruppen, weil Sie gleiche Patienten in mehreren Gruppen haben, wenn ich das jetzt richtig verstanden habe.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Genau. Zwischen der Gruppe „Insulin alle“ und der Gruppe „Sulfonyl alle“ kann es Überschneidungen geben, ja.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Frau Rohwedder, meine Bitte wäre: Bevor Sie antworten, fürs Protokoll den Namen zu nennen, dann kann man es besser zuordnen, okay? – Weitere Fragen? – Ich schaue jetzt in die Runde. DKG, KBV, Patientenvertretung, GKV, SV? – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Wenzel-Seifert:** Vielleicht noch eine Verständnisfrage: Aber die Patienten, die nur Metformin bekommen haben, die kann man abgrenzen? Kann man die abgrenzen von den anderen? Das ist ja eine wichtige Frage.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Ja. Die Patienten, die zu Baseline Metformin ohne weitere Medikation behalten haben, haben wir einzeln dargestellt.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Okay, klare Antwort. Ich schaue noch hierzu in die Runde. Gibt es noch weitere Fragen? – Wenn nicht, dann können wir zum Abschluss der Anhörung kommen. Es gibt wie üblich die Möglichkeit, wenn der pharmazeutische Unternehmer es will, zu einer abschließenden Positionierung, einem Resümee aus Ihrer Sicht. – Frau Büchner, wenn Sie wollen, haben Sie das Wort.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Vielleicht einmal nur ganz kurz: Alle Daten, auf die wir uns bezogen haben, liegen natürlich in Modul 5 vor, also muss niemand googeln, um irgendwelche Daten zu finden, über die wir hier heute sprechen. Grundsätzlich, glaube ich, muss man einmal sagen: Das gibt jetzt neue Evidenz für Saxagliptin. Das ist grundsätzlich gut, weil Evidenz immer irgendwie dazu führt, dass man mehr weiß über ein Produkt. In diesem Fall führt es dazu, dass man das Produkt möglicherweise noch zielgerichteter einsetzen kann. Wenn ich mir etwas wünschen dürfte, dann wäre es, dass Sie drei Dinge aus dieser Anhörung mitnehmen, und zwar zum einen für das Anwendungsgebiet Add-on- Met, das wir hier über die zVT-Vergleiche, aber auch über die Gesamtstudie sehen, dass sich eben für Patienten insbesondere ohne CV-Vorerkrankungen das Produkt als sicher darstellt. Das Auftreten von Hypoglykämien im Vergleich zur SUR hat im Wesentlichen auch die Evidenz aus dem vorherigen Verfahren gezeigt, die Zulassungsstudien.

Das Zweite ist: Im Anwendungsgebiet Add-on-Insulin zeigt sich eben unter Berücksichtigung der neuen Evidenz, dass Saxa/Met Myokardinfarkte im Vergleich zur zVT verhindert.

Das Dritte ist, dass sowohl bei Saxa als auch bei Saxa/Met in den eben genannten Anwendungsgebieten hier ein Zusatznutzen auszusprechen, aus unserer Sicht nicht nur im Einklang mit den vorgelegten Daten stünde, sondern auch mit den jüngsten Entscheidungen zu oralen Antidiabetika durch den G-BA, aber auch mit der vorhergehenden Bewertung des G-BA zu Saxagliptin.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Frau Büchner, für das Resümee. Ich weiß nicht, ob Ihre Wünsche in Erfüllung gehen, das ist gar nicht meine Aussage dazu etwas zu zusagen; aber ich kann ich Ihnen zusagen, dass jedenfalls das Gremium des Unterausschusses alle die Dinge, die hier im Verlauf des Verfahrens vorgetragen worden sind, schriftlich und mündlich, würdigt und bewertet, und dann wird der Ausschuss zu einer entsprechenden Entscheidung kommen. Ich von mir aus hätte keinen Wunsch, nur die Bitte: Sie haben in zwei Punkten zugesagt, bis Mittwoch Informationen zu liefern; meine Bitte wäre dann noch, wenn es irgend geht, es rechtzeitig zu machen.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Ja, das werden wir tun.

**Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):** Okay, prima. – Dann schließe ich damit diese fünfte Anhörung des heutigen Tages und bedanke mich bei allen Teilnehmern für die Geduld, die Muße, aber auch die Expertise. Insbesondere bei den Sachverständigen bedanke ich mich, dass Sie Geduld hatten mit dem Gremium, mit dem Vorsitzenden, auch mit den verschiedenen Themen, die wir angesprochen haben. Herzlichen Dank. Ich wünsche Ihnen einen schönen Abend und einen guten Heimweg. Vor allem: Bleiben Sie gesund. Und damit schließe ich diese Anhörung.

Ende der Anhörung: 15.45