

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

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

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. November 2016  
von 14.00 Uhr bis 15.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Minarzyk  
Herr Dr. Pfannkuche

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

Herr Dr. Holzkämper  
Frau Tangermann

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

Herr Dr. Krobot  
Herr Dr. Dr. Löbner  
Frau Dr. Scheuringer  
Frau Dr. Wendel-Schrief

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:**

Herr Prof. Dr. Schnell

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Beginn der Anhörung: 14.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Meine Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich zu der vierten Anhörung von heute. Zunächst einmal danke ich Ihnen, dass Sie uns noch etwas Zeit gelassen haben: Wir hatten eine Nachbesprechung nach der dritten Anhörung, die etwas Zeit gekostet hat. Aber ich gehe davon aus, dass Sie dafür Verständnis haben.

Ich begrüße Sie ganz herzlich zu den Themen von heute, Sitagliptin und Sitagliptin in der Kombination mit Metformin. Es geht um die Produkte von MSD SHARP & DOHME.

Ich möchte zunächst die Anwesenheitsliste abarbeiten. Es ist eine große Zahl von Ihnen da. Ich bitte hierfür um Ihr Verständnis. – Mein Name ist Vöcking. Ich vertrete heute Herrn Hecken, der nicht in Berlin ist. Sie müssen insofern mit mir vorliebnehmen.

Ich arbeite mich jetzt an den verschiedenen Protokollvorschriften ab. Zunächst einmal frage ich, wer anwesend ist. Ich fange mit der Firma MSD SHARP & DOHME an. Da habe ich als Ersten – ich gehe einfach der Reihe nach durch – Herrn Dr. Krobot – er ist anwesend –, Herrn Dr. Dr. Löbner – er ist anwesend –, Frau Dr. Scheuringer ist anwesend, Frau Dr. Wendel-Schrief sehe ich auch. Dann fange ich wieder oben an mit der Liste: Von der AkdÄ sind Herr Dr. Wille und Frau Dicheva da – sie sehe ich auch –, und dann von Boehringer Frau Minarzyk und Herr Dr. Pfannkuch – ihn habe ich auch schon gesehen, er sitzt mir fast gegenüber –. Weiter habe ich Herrn Professor Gallwitz auch schon gesehen; Herrn Professor Müller-Wieland sehe ich wieder – immer wieder erfreut, danke –, dann Herrn Professor Dr. Schnell – da hinten rechts. Dann kommen von Lilly Deutschland Herr Dr. Holzkämper – er ist anwesend – und Frau Tangermann – sie ist auch da. Die Teilnehmer von MSD hatte ich bereits aufgerufen. Ferner sind von Novartis Herr Hentschke – ihn sehe ich – und Herr Dr. Klebs genannt – er ist auch anwesend – und von Novo Nordisk Frau Dr. Thiele – sie ist auch anwesend, noch etwas verdeckt. Erneut anwesend sind Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. Sonst dürfte dort hinten niemand mehr sein, den ich nicht aufgerufen habe. – Ich sehe, das ist der Fall. Dann können wir einsteigen.

Ich will jetzt keine große Einführung in diese verschiedenen Themen, in die Subgruppen usw. machen. Wir müssen uns mit den verschiedenen Bewertungen des IQWiG auseinandersetzen. Ich würde die Diskussion gerne auf den Punkt bringen. Es gibt eine durchaus kritische Auseinandersetzung mit der Thematik von der AkdÄ. Ich habe da etwas gelb oder grün markiert oder rot unterstrichen. Ich gehe einmal durch: bei der Subgruppe A1, Studie P251, nicht geeignet, bei A2, methodische Mängel P063, bei der Personengruppe B1, methodische Mängel P803. Ich könnte die Reihe im Grunde genommen so fortsetzen.

Ich glaube, es wird der zentrale Punkt sein, sich mit den verschiedenen Studien zu beschäftigen. Insbesondere geht es natürlich um die Ergebnisse von TECOS in den verschiedenen vorhandenen Endpunkten. Das wird teilweise kritisch gesehen. Insofern möchte ich herausstreichen – das sind für mich wichtige Punkte für die Anhörung –: Wie wird die TECOS-Studie insgesamt oder in Einzelheiten bewertet? Wie ist die Versorgungsrelevanz auch vor dem Hintergrund der EMPA-REG-Studie im Ver-

gleich zu kürzeren und kleineren Studien? Ist die längere Studie aussagekräftiger als eine kürzere, oder wie sieht das dann aus? Ferner: Wie sind die in der TECOS-Studie aufgetretenen Vor- und Nachteile zu beurteilen? Wie relevant ist die statistisch signifikante Verschlechterung der GFR im Sitagliptin-Arm? Letzter Punkt in dieser Reihe: Wie genau wurden in TECOS die Hypoglykämien definiert? Wäre diese Operationalisierung für eine Auswertung durch das IQWiG geeignet? Das war ein cursorischer Durchgang durch die gesamte Studienlage etc. pp.

Sie kennen das Prozedere hier bei den Anhörungen. Fast alle waren schon einmal hier. Sie wissen, es wird Wortprotokoll geführt, es läuft ein Tonband mit. Trotzdem bitte ich Sie, Ihren Namen und die Einrichtung, das Unternehmen, die Institution, die Sie vertreten, zu nennen. Meine Bitte wäre, das durchzuhalten; denn das hilft den Protokollführern sehr.

Letzter Punkt. Sie wissen – auch das ist üblich hier in diesen Verfahren –, als Erstes erhält der pU die Gelegenheit zu einem grundsätzlichen Statement. – Wenn Sie wollen, Sie haben das Wort. Ich nehme an, Herr Dr. Löbner, Sie fangen an. Oder wer fängt von Ihnen an?

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Ich fange an. – Sehr geehrter Herr Vöcking, haben Sie vielen Dank für die Möglichkeit, hier kurz auf unsere Sicht der Dinge eingehen zu können.

Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Liebe Anwesende! Wir haben uns heute hier zum zweiten Male beim G-BA in Berlin zu einer Diskussion des Zusatznutzens von Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin in Fixkombination eingefunden. Bevor ich jedoch weiter in die Thematik einsteige, möchte ich gerne kurz meine Kollegen vorstellen, die mit mir gemeinsam MSD bei dieser Anhörung vertreten. Ganz links von mir sitzt Monika Scheuringer, die bei uns für die Erstellung der Dossiers verantwortlich zeichnet, dann links von mir Karl Krobot, der in Market Access den Primary-Care-Bereich leitet, rechts von mir Christian Löbner, unser Medical Director, und ich bin Jutta Wendel-Schrief und leite den gesamten Bereich Market Access bei MSD.

Im ersten G-BA-Beschluss zu Sitagliptin hatte der G-BA einen Zusatznutzen für zwei Patientengruppen festgestellt. In der Zwischenzeit sind neue Daten generiert worden, aus denen sich Erkenntnisse ergeben haben, die diesen damals festgestellten Zusatznutzen verstärken und für eine weitere Patientengruppe einen Zusatznutzen belegen. Dies haben wir in unserem Dossier dargelegt.

Lassen Sie mich ganz kurz auf die drei Patientengruppen eingehen. Die erste Patientengruppe erhielt Sitagliptin in der Monotherapie, die zweite Patientengruppe Sitagliptin in Kombination mit Metformin und die dritte Patientengruppe Sitagliptin in Kombination mit Insulin.

Bei der ersten Patientengruppe, welche Sitagliptin als Monotherapie bekommt, ist der Zusatznutzen auch weiterhin durch die Daten der Studie P063 belegbar. Hier hatte das IQWiG darum gebeten, die neuen Zulassungsbedingungen von Metformin zu berücksichtigen. Diese Daten haben wir in unserer Stellungnahme dargelegt. Die dort dargestellten Analysen zeigen, dass die Bewertung des G-BA vom 1. Oktober 2013 weiterhin valide ist und die Studienergebnisse weiterhin herangezogen werden können. Damit bestätigt sich der Zusatznutzen für Sitagliptin in der Monotherapie.

Zweitens. Für die Anwendung von Sitagliptin zusammen mit Metformin haben wir eine neue Studie vorgelegt, womit sich die Evidenzgrundlage gegenüber dem Erstbeschluss sogar verbreitert hat. Für diese Patientengruppe gibt es nun drei anwendbare Studien mit Vorteilen bei der Gesamtsterblichkeit, bei schweren kardiovaskulären Ereignissen wie auch bei symptomatischen Hypoglykämien einschließlich der Vermeidung von schwerwiegenden Hypoglykämien, welche medizinische Maßnahmen erfordern oder als schwer eingestuft sind. Diese breite Evidenzgrundlage gegenüber der zVT Sulfonylharnstoff gibt es für kein anderes Antidiabetikum. Damit zeigen diese umfangreichen Daten für Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff in mehreren Endpunktdimensionen einen erheblichen Zusatznutzen.

Auch in der dritten Patientengruppe, bei der Sitagliptin zusätzlich zu Insulin gegeben wird, gibt es neue Studiendaten, die nun auch hier einen Zusatznutzen zeigen. Diese Studiendaten zeigen beim Endpunkt symptomatische Hypoglykämien einen Vorteil für Sitagliptin bei gleichzeitig besserer Blutzuckerkontrolle, woraus sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Sitagliptin mit Insulin gegenüber Insulintherapie alleine ergibt. – Dies sind die drei relevanten Patientengruppen zu Sitagliptin.

Für die Bewertung zu unserer Fixkombination Sitagliptin/Metformin ergibt sich der Zusatznutzen analog zu der Monosubstanz Sitagliptin, also für die Fixkombination alleine und zusätzlich zu Insulin. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die neue Datenlage zu Sitagliptin und zur Fixkombination Sitagliptin/Metformin diejenige zur Nutzenbewertung des ersten G-BA-Beschlusses übertrifft bzw. für die Verwendung zusätzlich zu Insulin einen neuen Erkenntnisgewinn mit einem Zusatznutzen auch für diese Patientengruppe ergeben hat.

Ich fasse kurz zusammen: Für die erste Patientengruppe, Sitagliptin in der Monotherapie, hat sich der Zusatznutzen bestätigt, für die zweite Patientengruppe, Sitagliptin mit Metformin, hat sich die Studienbasis für den erheblichen Zusatznutzen verbreitert, und für die dritte Patientengruppe, Sitagliptin mit Insulin, hat sich ein neuer beträchtlicher Zusatznutzen ergeben.

Haben Sie vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion hierzu mit Ihnen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Ich versuche jetzt in die Diskussion hineinzugehen und spreche gleich die Fachgesellschaften an. Ich habe mir zur Vorbereitung die Stellungnahme der DDG angesehen und greife jetzt einmal einige Punkte heraus: EMPA-REG-OUTCOME-Studie: eine Meilensteinstudie für die Diabetologie und Kardiologie; Empagliflozin senkt das Risiko für den primären Endpunkt etc. pp. – Oder ich gehe einmal weiter, Kommentar der drei unterzeichnenden medizinischen Fachgesellschaften: EMPA-REG-OUTCOME ist eine internationale, von FDA auch im Design geforderte Sicherheitsstudie. – Ich führe das jetzt nicht weiter. – Herr Müller-Wieland, teilen Sie die Einschätzung des pU, oder wie sehen Sie die Situation grundsätzlich?

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Herr Vöcking, ich weiß jetzt nicht, worauf sich die Fragestellung bezieht. Aber die Zitate, die Sie eben gebracht haben, betreffen Empagliflozin, während wir jetzt meines Erachtens zu Sitagliptin verhandeln.

**Herr Müller:** Zur Erläuterung. Es geht im Prinzip darum, soweit ich das jetzt mitbekommen habe, dass sich der pU zur TECOS-Studie gar nicht geäußert hat, dass es aber zwischenzeitlich Ergebnisse der kardiovaskulären OUTCOME-Studie gibt, auch zu Sitagliptin, und dass dies ja das ist, was wir primär in den Befristungsaufgaben gefordert haben, sodass wir jetzt gerne vor dem Hintergrund der Versorgungsrelevanz der EMPA-REG-Studie diskutieren möchten, wie Sie die TECOS-Studie und deren Ergebnisse einschätzen.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Gut, vielleicht zwei Punkte dazu. Erstens. Sowohl die EMPA-REG-OUTCOME- wie auch die TECOS-Studie sind vom Studiendesign her als Vorgabe von der FDA und damit auch unabhängig durchgeführt, nämlich zum einen durch die Oxford Study Group und zum anderen als kardiovaskuläre Sicherheitsstudie. Was bedeutet das? Das bedeutet, dass das Ziel Folgendes ist – wir werden es nachher wahrscheinlich auch noch einmal diskutieren –: Erst einmal soll getestet werden, ob die neue Substanz, in diesem Falle Sitagliptin, sozusagen einen von der Glukose unabhängigen Effekt hat. Safety heißt, möglichst die Sicherheit zu belegen – das, was auch immer der Wunsch des G-BA ist –, sodass eben klargelegt ist, dass es eine sichere Substanz ist. Wenn die Substanz sicher ist, kann man natürlich je nach Studiendesign weiter auswerten und fragen, ob eine Überlegenheit vorliegt. Das ist, dann auch im Design angepasst, bei EMPA-REG der Fall gewesen, beim Sitagliptin nicht.

Jetzt muss man aber als Erstes sagen: Diese SAFETY-Studie hat gezeigt, sie ist sicher. Damit gibt sie uns erst einmal sehr viele Daten, auch zu den wichtigen Fragen der Komorbiditäten, ob es sicher ist. Sie gibt uns zweitens Daten dazu, dass die Patienten alle ihre multiplen Medikamente beibehalten haben. Das heißt, auch in der kritischen Frage, wie viele Medikamente zusammenwirken usw., zeigt es die Sicherheit. Das Dritte ist, dass dann, wenn eine Beobachtung auftritt, wie zum Beispiel beim EMPA-REG-OUTCOME, die sicherlich da ist, diese dann sehr auf die Population bezogen ist, weil ja letztlich auch da noch unklar ist – wir haben das ja ausführlich diskutiert –, was der Mechanismus ist.

Deswegen betone ich: Bei der EMPA-REG-OUTCOME-Studie hatten alle Patienten eine kardiovaskuläre Vorerkrankung. Das klinische Spektrum bei der TECOS-Studie ist durchaus breiter und hat eben, dann auch noch einmal hervorgehoben, ein anderes Design. Damit wir das richtig verstehen: Es ist eine der wenigen Studien, die ganz bewusst, um eben einen möglichen Effekt des Blutzuckers auszuschließen – das war die Entscheidung nicht des pU, sondern die Entscheidung der Oxford Study Group –, einen sehr, sehr engen HbA1c-Range gewählt hat, um eben ganz sicher diese Hypothese testen zu können, dass diese Substanz in der Breite bei diesen Hochrisikopatienten kardiovaskulär sicher ist. Das hat sie belegt, und insofern ist aus unserer Sicht die Forderung der Befristung, nämlich genau diese Studie abzuwarten und zu sehen, auch wie die Sicherheit dieser Substanz in der kardiovaskulären Endpunktstudie aussieht, belegt, und zwar in dem Sinne positiv belegt: Sie ist sicher.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Dann gebe ich die Frage an die AkdÄ weiter.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Wir würden die TECOS-Studie, wenn sie überhaupt etwas zeigt, so interpretieren, dass sie eher Schaden zumindest signalisiert oder dass sie Hinweise darauf gibt, zum Beispiel bezüglich Retinopathie und GFR-Änderung. Das waren ja zumindest zwei Endpunkte, die zuungunsten von Sitagliptin verlaufen sind. Die anderen, vor allem die kardiovaskulären Endpunkte, waren neutral. Für uns gibt diese TECOS-Studie, wenn man sie überhaupt im Rahmen der Nutzenbewertung für diese einzelnen Subindikationen beurteilen wollte, vielmehr eher global Hinweise dafür, dass ein Schaden auftritt; ich sage bewusst „Hinweise“, weil das angesichts der vielen Subgruppenauswertungen sicherlich mit Vorsicht zu interpretieren ist.

Ich halte es für bemerkenswert, dass gerade diese beiden Endpunkte Retinopathie und Nierenfunktion eher ungünstig beeinflusst werden, obwohl der HbA1c-Wert zwar nicht so deutlich, aber immerhin mit knapp 0,3 Prozent unter Sitagliptin eher günstiger lag. Es wird immer argumentiert, dass die HbA1c-Werte, die Blutzuckereinstellung, gerade für die mikrovaskulären Komplikationen von Bedeutung sind. Das würde damit eher widerlegt werden. Es stützt vielleicht unsere Position der AkdÄ, da wir immer gesagt haben, wir wollten tatsächlich nachgewiesene Vorteile sehen, klinisch relevante Vorteile, und würden uns nicht auf die HbA1c-Werte verlassen. Das sind Surrogatparameter, die für uns nicht ausreichend sind. Das haben wir, glaube ich, bei den ersten Anhörungen ausführlich dargestellt. Es ist auch weiterhin unsere Position.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke, Herr Wille. – Herr Rodewyk.

**Herr Rodewyk:** Ich habe noch einmal eine Frage an Professor Müller-Wieland. Sie haben gerade gesagt, die Oxford Study Group habe diesen engen HbA1c-Rahmen quasi vorgegeben. Das war für uns ein solcher Punkt: Die Patienten waren ja nicht schlecht eingestellt und kriegten dann noch ein zusätzlich blutzuckersenkendes Medikament obendrauf. Das war ein bisschen der Kritikpunkt. Das heißt, es war jetzt nicht der pharmazeutische Unternehmer, der das gewollt hat, um möglicherweise Hypoglykämien in bestimmten Armen herbeizuführen, sondern das war eine Vorgabe, die von außen gekommen ist.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Jetzt kann ich nur internationale Diskussionen wiedergeben: Das war intensiv diskutiert. Sie können sich vorstellen, dass der eine oder andere das auch lieber anders gesehen hätte. Aber rein aus dem wissenschaftlichen Grund, um zu sagen, eine Safety-Studie lebt davon, dass die HbA1c-Differenz zwischen Placebo- und Verum-Gruppe möglichst eng ist, also möglichst gering ist, wurde dieser niedrige HbA1c-Wert gewählt, damit die Wahrscheinlichkeit steigt, dass das erreicht wird und damit die Variabilität eben gering ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Müller, Rückfrage.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Vielleicht in Ergänzung dazu: Die Studie war ja auch so ausgelegt, dass sie eine möglichst lange Laufzeit haben sollte. Das beeinflusst natürlich auch das HbA1c-Fenster, das man dann für den Patienteneinschluss wählt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Für das Protokoll: Das war Professor Gallwitz. – Meine Bitte ist nur, trotzdem den Namen zu nennen, weil man für das Protokoll dann die Aussage besser zuordnen kann. – Herr Müller, Sie hatten eine Nachfrage.

**Herr Müller:** Eine Rückfrage zu den Endpunkten Retinopathie und GFR. Das sind ja Endpunkte, die durchaus mit dem Diabetes in Zusammenhang gebracht werden und die Sie ja auch noch bei der EMPA-REG-Studie als extrem relevant für die Patienten beschrieben haben. Können Sie sich noch einmal dazu äußern, wie Sie es einschätzen, dass wir jetzt in einer sehr großen kardiovaskulären Studie negative Ergebnisse für Sitagliptin haben?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Die Frage geht an wen?

**Herr Müller:** An die DDG.

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Wir wollen ja sozusagen die Daten und die Studiendesigns weder ins Positive noch ins Negative verfrachten. Wir versuchen ja, sie zu bewerten. Der wesentliche Unterschied zur EMPA-REG-OUTCOME-Studie ist, gerade was die Inzidenz und Progression der Nephropathie angeht, dass direkt darauf gewählt worden ist. Es ist ein entsprechender kombinierter Punkt gewählt worden. Es ist die Progression der Mikroalbuminurie mit den klinischen Ereignissen gewählt worden, und es ist separat ausgewertet und publiziert worden.

Das ist eben sozusagen primär. Das wissen Sie; deswegen waren Sie ja auch mit Ihren ganzen Hinweisen sehr vorsichtig. Vielleicht machen wir es so: Entweder ist etwas signifikant, oder es ist etwas nicht signifikant. Ansonsten hat es den Charme einer Beobachtung. Das muss man dann sehen.

Zweitens geht es um die eGFR. Da können Sie auch sagen: Selbst bei Empagliflozin geht erst einmal die eGFR herunter, ist dann stabil beim laufenden – – Es ist dann schwer einzuschätzen, was es wirklich bedeutet. Deswegen, wenn überhaupt, nehmen wir dieses Neuauftreten und die Progression einer Mikroalbuminurie oder einer echten Nephropathie ernst. Jetzt möchte ich nicht wieder in die absoluten Zahlen gehen. Deswegen sage ich: Vom primären Punkt und von der Analyse her gibt es dafür keinen Hinweis. Deswegen würden wir „safe“ sagen.

Gerade deshalb, weil ja auch in der Placebogruppe die gängige Vergleichstherapie gewählt werden konnte, könnte man sogar eher, wenn man so argumentierte wie die AkdÄ, sagen, dass der Beleg da ist, dass es im Vergleich zu der gängigen Vergleichstherapie, jetzt zwar nicht in den Monosubstanzen, aber eben mindestens vergleichbar ist und damit der Beleg geführt ist. Dann sagen Sie es doch konkret: Hinweis ist Hinweis. Das ist kein Hinweis. Ein Hinweis ist etwas, was wirklich ein Signifikanzniveau hat; ansonsten ist es die Beobachtung einer Beobachtungsebene. So haben wir ja auch die

Pankreaskarzinome einmal diskutiert; als sie dann in der Beobachtung niedriger waren, haben wir sie nicht mehr diskutiert. Dann müsste man sagen, man schützt vor Pankreaskarzinomen. Es wird abstrus. Der primäre Endpunkt war: Safety-Studie, riesige Studie, die längste Studie bei DPP-4-Hemmern, sicher.

**Herr Müller:** Die Retinopathien haben Sie jetzt nicht angesprochen?

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Bei der Retinopathie dürfen wir nicht vergessen, dass die Sitagliptine allmählich auch fast zehn Jahre im Markt sind. Das sollten wir auch nicht ganz vergessen. Zur Retinopathie: Es ist nicht dezidiert und primär davon ein Protokoll erhoben worden, wie man es direkt und präzise auswertet. Die Retinopathie ist sicherlich ein Endpunkt, der sehr, sehr schwierig prospektiv auszuwerten ist. Ich würde es erst einmal als eine reine Beobachtung werten und auch nicht sozusagen als einen Hinweis, dass diese Substanz schadet.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Herr Dr. Wille und dann Herr Dr. Löbner.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich wollte nur einmal kurz darauf kommen: Das waren natürlich signifikante Ergebnisse. Wenn ich gesagt habe, Hinweis, dann habe ich das nur mit der Vorsicht gemacht, dass viele Endpunkte ausgewertet worden sind und man da in das Problem des multiplen Testens hineinkommt. Aber die Daten waren natürlich sowohl für die GFR als auch für die Retinopathie signifikant. Wenn wir noch weitere nennen sollen, könnten wir noch weitere aufzählen, aber das zunächst einmal nur zu diesem Punkt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Dr. Löbner.

**Herr Dr. Dr. Löbner (MSD):** Ich möchte einen Punkt hervorheben: Was war das primäre Ziel der TECOS-Studie? Es bestand darin, zu zeigen, dass Sitagliptin kardiovaskulär sicher ist. Dem entsprechen auch die primären Endpunkte, die erhoben worden sind und die wir im Dossier auch dargestellt haben. Da ging es um MACE plus, MACE Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, Therapieintensivierungen, schwere Hypoglykämien und Hospitalisierungen, besonders Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz. Das waren die primären Endpunkte, und das, was dabei herauskommt, ist das, worauf sich das Studienergebnis stützt.

Es sind insgesamt 39 weitere Endpunkte erhoben worden. Wenn Sie von der Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 zu 20 ausgehen, was ja bei einem p-Wert von 0,05 passiert, dann sind da schon allein durch Zufall zwei Endpunkte in die positive Richtung darunter. Sie haben es auch schon gehört: Ein paar gehen in die eine Richtung, Pankreaskarzinome sehen wir numerisch weniger. Was soll man daraus dann also machen?

Ich kann bloß zitieren, was die EMA daraus gemacht hat. Die EMA – ich zitiere jetzt hier aus dem entsprechenden EPAR – hat Folgendes geschrieben:

No clinical relevant differences were observed in the incidence of diabetic eye disease, neuropathy, microalbuminuria, renal failure, peripheral vascular disease, gangrene, infections, gastrointestinal conditions, bone fractures and metabolic conditions.

Die EMA hat sich also auch diese Daten angeschaut und hat gesagt, dass sie da keine klinisch relevanten Unterschiede sieht.

Ich nenne einen weiteren Punkt, der aber meines Erachtens der wichtigste ist: Worüber reden wir hier in der Nutzenbewertung? Wir reden in der Nutzenbewertung über folgende Frage: Gibt es einen Vorteil von Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie? Die TECOS-Studie ist nicht darauf angelegt gewesen, diesen Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen, was übrigens auch das IQWiG in seiner Bewertung so sieht.

Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legen wir in großer Zahl vor für die Patientengruppe A – ohne Therapie –, für die Patientengruppe B – Kombination mit Metformin – und für die Patientengruppe C – Kombination mit Insulin – vor. Da gibt es die Daten für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und dort sehen Sie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ganz konsistent weniger Hypoglykämien in randomisierten, kontrollierten Studien und in gewissem Maße sogar bestimmte Vorteile bei der Mortalität. – Das vielleicht als Begründung, warum wir die TECOS-Studie als unterstützende Evidenz beigebracht haben, aber den Beleg des Zusatznutzens, wie es uns vom G-BA aufgegeben worden ist, auf die randomisierte Studie gegen die kontrollierte, gegen die zVT stützen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Unmittelbar dazu Herr Müller.

**Herr Müller:** Ich muss dazu etwas sagen, weil wir uns insofern falsch verstanden fühlen, als wir Ihnen in den Befristungsaufgaben explizit aufgetragen haben, Daten zu kardiovaskulärer Sicherheit vorzutragen. Ich nehme das jetzt so ein bisschen als Ausweidiskussion von Ihnen wahr, dass Sie jetzt die TECOS-Studie nicht diskutieren möchten. Ich lege durchaus großen Wert darauf, dass der G-BA bei Empagliflozin genau diese Studie, die ja von der FDA im Prinzip vom Design her vorgegeben wurde, gerade für diese Endpunkte als relevant bewertet und daraufhin auch einen Zusatznutzen beschlossen hat. Insofern würde ich jetzt für die nächste Zeit darum bitten, dass auch der pU auf die Ergebnisse der TECOS-Studie eingeht. Das sind diejenigen Daten, die der Bundesausschuss in den tragenden Gründen als die für den Diabetes patientenrelevanten Endpunkte beschrieben hat. Deswegen müssen wir die kleinen Studien nicht ausblenden, sondern im Kontext der großen Studie sehen. Das sind 15.000 Patienten, die Sie hier untersucht haben. Insofern würde ich Sie jetzt sozusagen ein wenig bremsen, wenn Sie sagen, der Zusatznutzen werde ja nur durch die kleinen Studien definiert. Also, ich glaube, es ist klar, dass die große TECOS-Studie für die Zusatznutzenbewertung relevant ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich nehme das einmal zum Anlass, an alle hier im Raum noch einmal die Bitte zu äußern, dass man versucht, die Dinge emotional im Grunde genommen etwas niedrigschwelliger zu betreiben. Wir sind hier nicht in der Situation, dass eine Entscheidung getroffen werden soll, sondern das ist hier eine reine Frage der Anhörung, in deren Rahmen Aspekte thematisiert werden, die sich aus dem bisherigen Verfahren ergeben haben. Wie das dann ganz am Ende durch das Gremium Unterausschuss bewertet wird, ist noch eine ganz andere Sache. Insofern bitte ich einfach um Nachsicht, wenn ein paar Dinge hinterfragt werden. Selbstverständlich kann jeder dazu dann wieder Stellung nehmen. Auch wenn Sie sagen, Sie wollen die TECOS-Studie nicht diskutieren und, und, und, oder Sie nehmen einen bestimmten Bezug dazu, dann ist das alles in Ordnung. Meine Bitte wäre nur, das relativ emotionsfrei hier zu erörtern. Das ist mein Anliegen. – Jetzt hatte sich zunächst einmal Herr Wille gemeldet, dann Herr Kaiser und dann Herr Mayer.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich weiß gar nicht, ob es nicht schon besprochen war; aber ich wollte vielleicht grundsätzlich noch einmal Folgendes sagen: Wir wollen im Grunde ja eigentlich, dass der Nutzen eines Mittels nachgewiesen wird. Von daher sieht die AkdÄ diese Auflage von der FDA und EMA nicht so ganz positiv; denn im Grunde hätte man eigentlich einen Nutzenbeleg fordern müssen. Ihn haben wir mit der TECOS-Studie auch nicht. Wir haben allenfalls mit diesen kardiovaskulären Endpunkten, wenn man sie so interpretieren will, eine ausreichende Sicherheit. Aber was wir natürlich für Patienten mit Diabetes mellitus haben wollen, ist, dass die kardiovaskulären Erkrankungen seltener auftreten, dass da ein absoluter Nutzen nachgewiesen wird. Das muss man auch noch einmal grundsätzlich sagen, wenn wir über diese große Studie, womit man das hätte nachweisen können, wenn es nachweisbar wäre, reden. In den Augen der AkdÄ ist es eigentlich sehr schade, dass man ein solches Projekt so vergeben hat.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich will das jetzt nicht kommentieren und nicht bewerten. Die Frage ist natürlich immer: Welche Intention hat eine Anfrage gehabt? – Es ist in der Welt; darüber kann man diskutieren, man kann Wünsche haben. Wir diskutieren erst einmal über die Faktenlage. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Dann versuche ich mich einmal der Faktenlage zuzuwenden. Zunächst einmal: Die GFR ist ein von Ihnen vorab definierter, sekundärer efficacy-Endpunkt, der neben denen steht, die Sie eben erwähnt haben. Wenn Sie sagen, das wäre nicht so, dann ist das nicht mit Ihrem Protokoll übereinstimmend.

Sie haben darüber hinaus die Retinopathien präspezifiziert über einen definierten Komplikationsfragebogen erhoben. Sie haben hier gewisse Qualitäten in Erhebungen dieser Endpunkte gebracht, wohl wissend, dass das natürlich relevante Endpunkte sind. Ich denke aber, dass man zum Beispiel bei der GFR natürlich ein bisschen aufpassen muss. Was wir hier sehen, ist ein Unterschied von wohl 1,5 ml/min zwischen den beiden Gruppen. Bei einer solch großen Studie – ich meine, da hat man sowieso sofort bei den stetigen Parametern einen statistisch signifikanten Unterschied – muss man sich natürlich fragen, ob das relevant ist. Bei einem Unterschied im Mittel von 1,5 wären wir sehr, sehr zurückhaltend, den als für relevant und damit auch als Nachteil zu bezeichnen. Das gilt dann für positive wie negative Effekte auf einen solchen Endpunkt gleichermaßen.

Nichtsdestotrotz bleibt bei den Retinopathien natürlich das Ergebnis. Da haben Sie einen statistisch signifikanten Nachteil für einen vorab definierten, nach Qualitätskriterien erhobenen und für Patienten relevanten Endpunkt. Das ist nun einmal Fakt. Diesen Fakt würde ich auch nicht versuchen wegzureden.

Jetzt muss man sich fragen: Welche Bedeutung hat das für die Nutzenbewertung? Da haben Sie auch völlig recht. Es ist ja nicht so, dass Sie diese Studie in Ihrem Bericht oder in Ihrem Dossier überhaupt nicht dargestellt hätten. Vielmehr haben Sie im Grunde genommen die Ergebnisse der Gesamtpopulation in jeder Teilpopulation immer wieder einmal dargestellt und dann dazu gesagt, ja, und das ist sicher.

Da muss man sich natürlich fragen, ob diese Schlussfolgerung daraus, das sei sicher, dann eine gerechtfertigte ist; denn zum einen sagen Sie eigentlich selber, dass Sie für diese konkrete Behandlungssituation – Mono-, Zweifach-, Dreifachtherapie – aus der TECOS-Studie eigentlich keine zielgenauen Daten ableiten können, machen aber eine Gesamtschau über alle Therapien, ohne die richtige Vergleichstherapie zu haben. Zum anderen haben Sie eben auch mindestens einen negativen Endpunkt der Retinopathien. Da muss man, einfach nur, um es wirklich einmal auf den Punkt zu bringen, sachgerecht sagen: Sie haben in dieser Studie keinen positiven, aber mindestens einen negativen Effekt. Welche Bedeutung er dann hat, muss man sich überlegen. Aber er ist nicht mit dem Hinweis auf irgendwelche Designschwächen wegzureden.

Nur noch einmal vielleicht auch zur DDG, aber auch zu Ihnen, und zwar zur Bedeutung von sekundären Endpunkten etc.: Bei der EMPA-REG-OUTCOME-Studie – das ist auch konsistent mit anderen Nutzenbewertungen – ist sehr stark auf relevante sekundäre Endpunkte abgehoben worden, zum Beispiel auf die End Stage Renal Disease. Es ist völlig nachvollziehbar, dass darauf abgehoben worden ist. Aber genauso muss man natürlich auch in negativen Fällen dann nicht das Argument heranziehen, das sei ja aber nur ein sekundärer Endpunkt. Also, da muss man ein bisschen aufpassen.

Sie als Hersteller gehen zum Beispiel sehr stark darauf ein, dass Sie in der Zweifachtherapie hier einen Mortalitätsvorteil hätten. Das, was Sie hier in der Mortalität haben, sind Daten, die Sie aus der Erhebung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse haben. Da ist nichts einmal vorab definiert an diesem Endpunkt. Man muss schon ein bisschen aufpassen, dass man ein Gleichgewicht in der Argumentation wahrt, was relevant und was irrelevant ist, was eine Bedeutung von Vorabdefinition und Adjudizierung oder Nichtadjudizierung hat. Sie haben im Grunde genommen in der TECOS-Studie mit

den Retinopathien – das habe ich eben schon beschrieben – eine Situation vorab definiert, nach Qualitätskriterien erhoben: statistisch signifikanter Nachteil. Das wegzureden ist meines Erachtens – damit sind wir jetzt bei den sachlichen Punkten – nicht angemessen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Löbner.

**Herr Dr. Dr. Löbner (MSD):** Wie gesagt, der Auftrag des G-BA, so wie wir ihn verstanden hatten, war, einen Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen und gleichzeitig die TECOS-Studie als Sicherheitsstudie ins Feld zu führen. Genauso, wie wir den Auftrag verstanden haben, haben wir das dargestellt.

Es gibt eine ganze Menge Endpunkte in der TECOS-Studie, die wirklich zur Auswertung präspezifiziert waren und als primäres und sekundäres Outcome genannt worden sind. Dazu gehört übrigens nicht die Retinopathie, auch wenn sie erhoben wurde, ebenso wie ganz viele, nämlich 39, andere Endpunkte, und das war präspezifiziert; da stimme ich mit Ihnen überein. Aber es war nicht präspezifiziert, sie auszuwerten. Es gab aber noch einen Endpunkt, der sogar präspezifiziert war, auszuwerten, und das waren die Hospitalisierungen. Da sehen wir weniger unter Sitagliptin. Das sollte vielleicht auch noch in die Waagschale geworfen werden, wenn man sich die Gesamtstudie anschaut und anfängt, in einzelne kleinere Endpunkte hineinzugehen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Löbner. Ich nehme das einmal zum Anlass, zu sagen, dass ich ganz dankbar bin, dass intensiv die verschiedenen Themen im Grunde genommen jetzt diskutiert und abgearbeitet werden. Das ist genau Sinn und Zweck einer Anhörung. Wir sind heute nicht in der Situation – ich wiederhole das einmal –, dass dieser Kreis entscheiden würde, wie er im Grunde entscheiden will. Für mich ist ganz wichtig, unterschiedliche Positionen und auch Ihre Sichtweisen darzustellen. Die Bewertung kommt an einer anderen Stelle; wie sie erfolgt, dazu habe ich momentan überhaupt kein Votum. Ich bin erst einmal dankbar dafür, dass unterschiedliche Positionen dargestellt werden. Ich bitte aber eben auch um Verständnis und darum – das sage ich jetzt wirklich in Richtung aller –, erst einmal anzuhören, was der eine oder die andere zu dem Thema sagt. – Okay, gut. – Herr Kaiser, Sie hatten eine weitere Frage.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich will auf den Punkt mit den Hospitalisierungen eingehen. Es ist völlig richtig. Wir hatten auch geschrieben, dass die Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien – das ist der wesentliche Treiber für diesen Unterschied – unterschiedlich sind, und zwar statistisch signifikant. Häufiger treten Hospitalisierungen wegen Hyperglykämien in der Vergleichsgruppe auf. Das ist eben die Ausprägung dessen, dass Sie entgegen der ursprünglichen Planung hier keine glykämische Equipoise erreicht haben. Das sehen Sie an den entsprechenden Verläufen, an den HbA1c-Zielwerten und an den HbA1c-Verläufen. Das ist das Problem.

Dies dann als Vorteil zu werten, wenn man qua Design und qua Umsetzung in den konkreten Studienzentren eigentlich nicht das erreicht hat, was man ursprünglich im Design erreichen wollte, nämlich eine Glycemic Equipoise, ist natürlich – Da muss man sich auch fragen, ob das dann wirklich sachgerecht ist.

Ich denke, dass man mit der Studie folgendermaßen in der Situation steht: Sie haben beabsichtigt, eine bestimmte Patientengruppe ebendiesen zwei Therapien zuzuordnen, einmal einer Behandlung mit Sitagliptin, einmal einer Behandlung ohne Sitagliptin; das ist ja im engeren Sinne keine placebo-kontrollierte Studie, sondern es ist ja in der Vergleichsgruppe eine andere Therapie gewählt worden, eine Standardtherapie. Das ursprüngliche Anliegen war allerdings a) Glycemic Equipoise zu erreichen, und b) war auch das Kriterium, dass man eigentlich behandlungsbedürftige Patienten, und zwar eskalationsbedürftige Patienten, für die Blutzuckereinstellung eingeschlossen hat, für wie sinnvoll man das auch immer in diesen HbA1c-Bereichen hält, in denen die Patienten eingeschlossen worden

sind; aber das war nun einmal das Einschlusskriterium, und das ist ja auch die Zulassungsvoraussetzung für Sitagliptin. Sonst dürften Sie Sitagliptin überhaupt nicht einsetzen.

Passiert ist Folgendes: Zum einen haben Sie diese Glycemic Equipoise nicht erreicht, was offensichtlich dadurch bedingt wurde, dass in den Studienzentren das doch nicht so umgesetzt wurde, wie Sie es sich erwartet haben, und zum anderen ist eben auch diese Eskalation so nicht sichtbar. Da sieht man ja, dass in bestimmten höheren Regionen – sowohl Nüchternblutglukose und Nüchtern-Blutzucker als auch in HbA1c-Bereichen – noch ein Großteil von Patienten ist, hinsichtlich derer man sich ernsthaft fragen muss, warum da keine Therapieeskalation im Studienverlauf stattgefunden hat, obwohl diese Patienten per Definition eigentlich einer Eskalation bedürft hätten.

Vielleicht können Sie dazu auch noch einmal Stellung nehmen, was da eigentlich in den einzelnen Regionen passiert ist; denn leider haben Sie im Stellungnahmeverfahren, so wie Sie es auch im Dossier nicht gemacht haben, keine regionalen Analysen vorgelegt, obwohl wir das explizit erwähnt hatten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Löbner, versuchen Sie das jetzt einmal abzuarbeiten.

**Herr Dr. Dr. Löbner (MSD):** Ja, ich versuche gerade, diese ganzen Fragen zu ordnen. – Vielleicht der erste Punkt zu den Hospitalisierungen: Nicht die Gänze der Vorteile bei den Hospitalisierungen ist durch Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien zu erklären. Ich glaube aber ganz ehrlich, dass das ein riesengroßer Vorteil für die Substanz ist, der sich in dieser Studie abbildet. Die Studienärzte hatten wie im realen Leben alles in der Hand, um ihre Patienten zu behandeln, außer dem Aspekt, dass sie einmal zusätzlich Sitagliptin hatten, während sie es das andere Mal nicht hatten. Genau in dieser Realität ist es zuerst zu diesem Unterschied gekommen, der im weiteren Verlauf der Studie dann allerdings zusammenschmilzt, dass die Patienten mit Sitagliptin bezüglich der HbA1c-Senkung etwas besser sind. Das schmilzt dann am Ende zusammen; nach Woche 48 waren es nur noch 0,1 Prozent HbA1c. Das heißt, das ist relativ wenig. Ich glaube, dass das eigentlich eine sehr große – – Statt Grund zu einer Kritik am Studiendesign sollte es ein Vorteil für die Patienten sein, die Sitagliptin bekommen haben, dass sie weniger häufig im Krankenhaus sind. Wenn das kein Vorteil für die Patienten ist, dann weiß ich nicht, was ein Vorteil sein soll.

Der zweite Teil ist noch einmal eine Bitte, die TECOS-Studie als das zu nehmen, was sie ist, als eine Studie, die eine Fragestellung beantwortet, nämlich: Ist die Substanz kardiovaskulär sicher? Ich glaube, diese Frage ist beantwortet worden; alles andere überfrachtet die Studie, weil man dann ins statistische Nirwana kommt.

Die Frage, ob es kardiovaskulär sicher sei, ist aufgrund des Endpunktes MACE plus, also schwere kardiovaskuläre Ereignisse, und zusätzlich, weil das auch ein relevanter Endpunkt ist, aufgrund der Hospitalisierungen bezüglich Herzinsuffizienz beantwortet worden. Für diese beiden Endpunkte haben wir regionale Analysen vorgelegt, die keinerlei Unterschied zeigen. Es macht also auch überhaupt keinen Sinn, da weiter in die Tiefe zu bohren und zu schauen, was die Ursache dafür ist, dass es keine Unterschiede gibt. Sie schauen normalerweise in weitere Subanalysen hinein, wenn Sie den Unterschied sehen und wissen wollen, was das treibt. Aber Sie schauen nicht einfach einmal so, ob es darunter noch irgendwelche Unterschiede gibt, wenn die Hauptendpunkte in der Studie regional gleich sind. Auch da darf ich wieder auf den Assessment Report der EMA verweisen, die sich ebenfalls eine Vielzahl von Subgruppen angeschaut hat und ebenfalls zu der Schlussfolgerung kommt, dass es keine regionalen Unterschiede gibt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaiser, sind jetzt alle Fragen erst einmal beantwortet? Ich habe jetzt nicht nachgehakt, welche nicht. Aber Sie können noch einmal nachfragen. – Zunächst, Herr Löbner, danke. – Okay, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Zu dem regionalen Unterschied erst einmal als grundsätzliche Bemerkung: Sie sollten es sowohl dem IQWiG als auch dem G-BA überlassen, welche Analysen sie für relevant halten. Wenn Sie sagen, weil Sie bei zwei Endpunkten keine regionalen Unterschiede gesehen haben, machen Sie das nicht, dann ist das zwar Ihre Entscheidung, aber das bedeutet schlicht und einfach, dass Sie das, was andere für relevant halten, dann einfach nicht vorlegen.

Sie haben hier einen Unterschied in Hospitalisierungen wegen Hyperglykämien. Sie haben hier keine Analysen regionaler Effekte auf die Blutzuckerkontrolle gemacht, auf das, was tatsächlich an Behandlung passiert ist. Das liegt alles nicht vor, und das haben wir entsprechend erwähnt. Insofern wäre es schon sinnvoll gewesen, diese Dinge auch vorzulegen. Aber das haben Sie eben leider, wie gesagt, nicht gemacht, sodass man letztendlich – weil Sie eben die Worte verwendet haben, den Ärzten habe ja alles zur Verfügung gestanden – gar nicht beurteilen kann, was eigentlich wie wo gelaufen ist, weil Sie Analysen gar nicht so vorgelegt haben; denn sicherlich stand nicht allen Ärzten in diesen multinationalen Studien alles zur Verfügung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Löbner, wollen Sie darauf antworten? – Okay, gut. Das habe ich mir fast gedacht. – Ich habe auf der Agenda Herrn Mayer, dann Herrn Hastedt und dann Frau Wenzel-Seifert. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Herr Kaiser hat die meisten Fragen, die ich auch hatte, schon gestellt. Ich habe noch einmal eine Frage an Herrn Müller-Wieland. Sie haben vorher die Designs der Oxford Study Group, die sozusagen alle Langzeitstudien mit kreiert hätten, angesprochen und haben dann gesagt, hier sollten Studien aufgesetzt werden, die unabhängig von der BZ-Einstellung sein sollten. Jetzt frage ich: Wie haben Sie das „unabhängig“ gemeint? Unabhängig davon, wie gut sie im Vergleichsarm eingestellt sind, oder unabhängig, weil die in beiden Armen gleich gut eingestellt werden sollten?

Ich verstehe es so: Wenn man sagt, man macht irgendetwas unabhängig von irgendeiner Variablen, dann sollten beide Arme sozusagen gleiche Bedingungen haben, damit man sagen kann, es ist unabhängig von irgendetwas. Aber gerade das war ja eigentlich hier nicht der Fall, wie Herr Kaiser sagte, sodass eigentlich hier eine Abhängigkeit bestand, nämlich, dass die Blutzuckereinstellung in beiden Armen nicht gleich war, und damit wäre ja eigentlich die intendierte Aussagekraft dieser Langzeitstudien, nämlich dass die CV-Events beurteilbar werden, infrage zu stellen. Oder habe ich Sie da vorher falsch verstanden?

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich gebe das jetzt so wieder: Wir reden jetzt über das Design einer Safety-Studie. Was sie testen soll, ist, ob das neue zu testende Molekül, ganz allgemein gesprochen, unabhängig von der Glukosesenkung, sicher ist; anderenfalls hätten Sie ja zwei Variablen. Jetzt kommt natürlich die kritische Frage: Wie kann man das testen? Das ist kompliziert, klar. Deswegen hat man sich – das können Sie kritisieren, aber so ist es jetzt erst einmal; es gibt auch viele Rationale dafür – bei allen Safety-Studien gedacht: Wie soll man das machen?

Das macht man, indem die eine Gruppe, sozusagen in diesem Falle diejenige, die die Dosis Sitagliptin bekommt – während in der placebokontrollierten Gruppe die Therapie als Usual Care eskaliert werden soll. Deswegen stellt sich natürlich auch die Frage – darauf komme ich vielleicht auch noch, wenn ich darf, zu einem Satz zu der Eskalation – nach den Maßgaben vor Ort, wir sagen, die Frage nach den Leitlinien, die im Prinzip vor Ort bei diesen Multicenter-Studien liegen, weil wir nicht alle Länder gleichmachen können, wonach sie die Therapie als Usual Care eskalieren sollen. Damit bekommen Sie eine Wahrscheinlichkeit, natürlich mit dem Ziel, dass Sie auch in der Placebogruppe weiter eskalieren, damit der Unterschied sehr klein wird. Jetzt gibt es zwei Fragen. Die eine ist: Was erkennen wir denn im Prinzip als einen signifikanten Unterschied im HbA1c-Wert an? Also, was ist

denn nun diese Equipoise? Natürlich kann man sagen, 0,1 Unterschied ist 0,1 Unterschied, selbstverständlich. Man kann sagen, 0,3 ist ein Unterschied. Gängig in der Regel, je nachdem, ist eine Größenordnung von kleiner 0,4 – da gibt es unterschiedliche Varianzen –, sodass sie eine Ähnlichkeit haben.

Zu der Frage der Eskalation: Aus meiner Sicht – Herr Kaiser, wir haben uns darüber auch schon an anderer Stelle völlig entspannt unterhalten – sollte man sich das noch einmal sehr genau angucken. Also, wenn das HbA1c in dem placebokontrollierten Arm nicht weiter gesenkt wird, dann ist die eine Annahme, hier wurde nicht adäquat eskaliert. Ich kann nur sagen, die Menschen, jedenfalls in den Studien – deshalb macht man sie ja doppelblind –, machen das, was sie normalerweise machen würden.

Der zweite Punkt ist: Es kann natürlich gerade sein, dass wir testen – – Deswegen halte ich diese Safety-Studien für extrem wichtig für die Versorgung, weil der placebokontrollierte Arm Ihnen genau zeigt – wahrscheinlich, weil sie Sorge haben, weil Sie keine hypoglykämiesicheren Substanzen haben, wenn Sie herunterkommen –, dass Sie eben nicht so eskalieren, wie Sie es tun würden, wenn Sie hypoglykämiesichere Substanzen hätten. Erst einmal ist es ein eigentlicher Test des wirklichen Lebens.

Das Zweite ist, und das wissen wir aus UKPDS, das wissen wir aus der ADOPT, das wissen wir aus allen klinischen Verläufen: Der normale Verlauf des Typ-2-Diabetes – also das, was ich erwarten würde, wenn nicht eskaliert werden würde – ist, dass der HbA1c über die drei, vier Jahre ansteigt, in aller Regel in der Größenordnung von 1 bis 1,5 Prozent. Wenn er das nicht tut, ist das ja schon ein Effekt der Eskalation in dem placebokontrollierten Arm. Also, um die Frage zu beantworten: Im Safety versuchen Sie, das so eng wie möglich zu machen, um genau den Effekt eines möglichen HbA1c-Effektes, der ja sowieso von anderer Seite diskutiert wird – auf der anderen Seite ist das nun einmal der Parameter, der schon aus vielerlei Gründen für die Diabetestherapie weiterhin international Relevanz hat –, anzugleichen, um im Prinzip zu fragen, ob unabhängig von der Glukosesenkung die Zugabe dieses neuen Moleküls zur Therapie nicht per se toxisch ist. Das ist die Hypothese, und das ist der Weg der Testung bei kardiovaskulären Sicherheitsstudien.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Sekunde, Herr Löbner, ich nehme Sie gleich dran. – Herr Professor Gallwitz, Sie wollten ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Eigentlich ist der Punkt genannt worden. Ich wollte nur noch einmal unterstreichen, dass eben in UKPDS und auch in der ADOPT-Studie bei gleicher Therapie über die Zeit der HbA1c-Wert immer angestiegen ist, sodass eben eine HbA1c-Konstanz in der Studie schon zeigt, dass die Therapie intensiviert wurde und eskaliert wurde.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Löbner dazu.

**Herr Dr. Dr. Löbner (MDS):** Ich möchte auf einen Punkt von Herrn Kaiser kurz eingehen und dann noch ein anderes Beispiel heranziehen, was diesen Punkt mit Glycemic Equipoise und den Konsequenzen recht gut beschreibt, wenn ich darf.

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

**Herr Dr. Dr. Löbner (MDS):** Der erste Punkt ist – er war mir noch durchgerutscht –, dass Herr Kaiser gesagt hat: Ja, im Modul B und numerisch auch im Modul A referenzieren wir auch darüber, dass es weniger Todesfälle unter Sitagliptin gibt, verglichen mit Sulfonylharnstoff. Da sagen Sie ganz richtig, das war nicht präspezifiziert, wobei man sagen muss, dass Todesfälle relativ selten fehldiagnostiziert werden.

Ihre Kritik würde aber durchaus gelten, wenn wir bloß eine einzige Studie hätten und man das da sähe. Dann würde man sich tatsächlich fragen: Hm, hat man hier irgendeinen Zufallsbefund? Aber wir haben jetzt drei Studien für die Patienten mit Metformin vorgelegt, und darin sehen wir ganz konsistent eine Verbesserung oder eine geringere Anzahl von Todesfällen, verglichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff, einmal signifikant, einmal nur als Trend. Aber wenn man das metaanalytisch zusammenfasst, dann bleibt dieser Trend bestehen und wird sogar in sehr hohem Maße signifikant. Ähnliche Trends sieht man auch in der Monotherapie. Das heißt, man hat hier nicht bloß eine Studie, anhand derer man das sieht, sondern mehrere, was das Ganze dann doch irgendwann deutlich erhärtet, verglichen damit, wenn Sie es nur in einer Studie haben, auch wenn es nicht präspezifiziert war.

Bei dem anderen Punkt ging es noch um das Thema Glycemic Equipoise. Ich möchte noch auf einen anderen Bereich verweisen, der recht gut erklärt, wie der Zusammenhang ist, und zwar ist das die Studie P260, die wir vorgelegt haben, um den Zusatznutzen für Sitagliptin on top of Insulin zu zeigen. Was haben Sie dort gesehen? Sie haben einmal Patienten, die nur Insulin bekommen, und das kann eskaliert werden. Im anderen Arm bekommen die Patienten auf das Insulin Sitagliptin dazu. Was passiert? Weil man versucht, die Patienten vor unnötigen Hypoglykämien zu schützen, ist die Eskalation des Insulins nur dann möglich, wenn es keine Hypoglykämien gibt. Was ist hier in dem Fall passiert? Sie haben durch Sitagliptin-Zugabe eine deutlich stärkere Blutzuckersenkung, nämlich 0,45 Prozentpunkte HbA1c, und trotzdem weniger Hypoglykämien. Wenn Sie Insulin alleine steigern, dann haben Sie eine deutlich schwächere HbA1c-Senkung, weil Sie irgendwann an die Grenzen stoßen, dass Ihnen die Hypoglykämien um die Ohren fliegen, und trotzdem mehr Hypoglykämien. Wenn man das Ganze weiter heruntergebracht hätte, dann hätte man in diesem Fall sogar noch deutlich mehr Hypoglykämien unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie gehabt. Das heißt, Sie stoßen irgendwann an die Grenze, dass Sie den Blutzucker nicht unbegrenzt nach unten prügeln können, ohne eine Vielzahl von Hypoglykämien in Kauf zu nehmen, was sicher nicht im Sinne der Patientensicherheit ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke. – Auf der Agenda habe ich jetzt Herrn Hastedt, Frau Wenzel-Seifert und dann Herrn Müller. – Herr Hastedt.

**Herr Dr. Hastedt:** Das hat sich schon erledigt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Dann Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich möchte doch noch einmal auf das Studiendesign von der TECOS-Studie zurückkommen. Es wurde eben gesagt, sie spiegele das wirkliche Leben wider. Das finden wir etwas verwunderlich; denn der Ausgangs-HbA1c-Wert betrug zu Studienbeginn 7,2, und 33 Prozent der Patienten hatten sogar HbA1c-Werte unter 7. Würde man Patienten in dieser Situation im wirklichen Leben eigentlich tatsächlich zusätzlich mit einem Medikament antidiabetisch behandeln?

Wir haben hier kardiovaskulär problematische Patienten, einen großen Teil von ihnen mit manifesten Erkrankungen, einen Teil mit Risikofaktoren, mehreren Risikofaktoren. Wir haben im letzten Verfahren, als es um Empagliflozin ging, festgestellt – da war der Ausgangswert deutlich höher; da war er über 8 –, dass da unter Umständen nicht ausreichend eskaliert wurde. Wir haben uns darauf verständigt, dass man bei diesen Patienten eigentlich eher höhere HbA1c-Zielwerte sieht, um Hypoglykämiegefahr auszuschließen. Es ist hier ja wohl sogar so, dass einige Endpunkte, die für uns in der Bewertung sehr wichtig sind und die wir als patientenrelevant betrachten, hinsichtlich der Hypoglykämien, der symptomatischen und der schweren Hypoglykämien, gar nicht ausreichend operationalisiert und auswertbar sind. Wir wissen also gar nicht, ob es hier zu Hypoglykämien gekommen ist. Inwieweit spiegelt denn eigentlich diese Studie tatsächlich den Behandlungsalltag der Patienten wider? Das ist ja so ein Härtetest.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Wenzel-Seifert, an wen geht jetzt die Frage, an den pU, auch an die Kliniker, oder? – Ich würde die Frage sowohl an den pU wie an die Kliniker richten. Wer fängt an? – Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Gut. Ich möchte daraus zwei Teile machen. Bei dem einen Teil ging es um die Wertigkeit des placebokontrollierten Arms in kardiovaskulären Sicherheitsstudien und die Interpretation der bestehenden oder nicht bestehenden Eskalationsbedürftigkeit. Da hatte ich gesagt, und zwar sehr allgemein gesprochen für kardiovaskuläre Sicherheitsstudien, dass man bitte nicht vergessen sollte, dass man eigentlich, wenn man an placebokontrollierter Versorgungsfor-schung prospektiv interessiert ist, durchaus auch diesen placebokontrollierten Arm, wenn man ihn sich genau anguckt, werten könnte bzw. auch werten sollte, dass das eigentlich durchaus, da wir ja sonst keine Daten haben, eine versorgungsrelevante prospektive Beobachtung ist.

Eine völlig andere Frage ist jetzt Ihre, nämlich die Frage danach, ob TECOS das Bild desjenigen Pa-tienten widerspiegelt, bei dem wir normalerweise auch eskalieren würden. Dann führen Sie gleich mit einer Bewertung an, dass die Patienten sehr, sehr gut eingestellt sind. Ich bleibe dabei lieber deskrip-tiv und sage: Natürlich haben wir einen HbA1c-Wert in einem relativ niedrigen Bereich. Die Gründe in dieser Studie für die Auswahl dieses niedrigen HbA1c-Werts hatten wir eingangs, glaube ich, ausführ-lich diskutiert. Das hat unter anderem natürlich auch den Grund, dass man ihn gewählt hat, um mög-lichst nahe – –, also die Enge zwischen den HbA1c-Werten über die Studie eng zu halten.

Jetzt kommt jetzt die zweite, die klinisch pragmatische Frage. Wenn Sie mich als behandelnden Arzt oder als Privatperson fragen, würden Sie es denn wagen, diese Patienten zu behandeln, dann möch-te ich das auch formal machen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Nicht als Privatperson. Sie sind hier der Gutachter.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ja, aber das ist ja auch – – Gut, dann eben als Gutachter. Wenn Sie mich als behandelnden Arzt – das mache ich nun mal als einzelne Person – fragen, wie ich als Gutachter einen Patienten behandeln würde, dann muss man natürlich zwei Sachen sagen: Die Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft – – Da sind wir ja auch international nicht alle einig: Bei Patienten mit übrigens nicht hohem kardiovaskulärem Risiko, sondern eher mit bestehender kardiovaskulärer Vorerkrankung wurde damals ein Bereich von 6,5 bis 7,5 gewählt, basierend auf den Daten der prospektiven Efficacy Trials, Accord etc., wo eben ein Hinweis – die Diskussion ist bis heu-te nicht klar – besteht, eben die Relevanz der Hypoglykämie, dass wir sagen, wir wollen da eine Hy-poglykämiesicherheit.

Jetzt noch einmal zurück zu dem ganzen Verfahren. Was wir ja an den DPP-4-Hemmern besonders schätzen, ist, dass es aufgrund des molekularen Wirkmechanismus eine hypoglykämiesichere Thera-pie ist, übrigens im Gegensatz zur Vergleichstherapie, abgesehen davon, dass es keine Daten gibt, über die wir hier in Bezug auf die Vergleichstherapie diskutieren, die immer wieder angeführt wird. Aber das wissen wir ja. Das heißt, das ist eine hypoglykämiesichere Therapie. Bei Patienten, wenn sie Anfang 50 sind – ich bin zwar in einem jugendlichen Alter, aber ich könnte mich fast betroffen füh-len, wenn ich Diabetes hätte –, ist es eine individuelle Entscheidung. Dann kann ich nur sagen: Da gibt es sicherlich unterschiedliche Ansätze. Aber bei einem Patienten, der noch eine mittlere Lebens-erwartung von über 30 Jahren hat, können Sie es durchaus rechtfertigen, zu sagen: Wir möchten das HbA1c, wie es auch in anderen Leitlinien empfohlen ist – kleiner 7,0 oder kleiner 6,5 –, immer vo-rausgesetzt, es ist hypoglykämiesicher. Da diese Substanzklasse vom Wirkmechanismus her hy-poglykämiesicher ist: Ja, ich würde diese Patienten behandeln.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Eine Sekunde, bitte. Bevor Sie das Wort bekommen, hat Frau Wenzel-Seifert noch eine weitere Frage. – Ich habe Sie nicht vergessen.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja, ich muss noch einmal nachfragen: Das Durchschnittsalter im TECOS war so um die Mitte 60, und das war jetzt kardiovaskulär, Risikopatient, manifeste Erkrankung. Würden Sie die auch so behandeln?

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich würde die Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko, auch wenn sie Anfang 60 sind, was übrigens eigentlich kein hohes Alter ist – ich will jetzt auch nicht in die Runde gucken –, so sicher wie möglich und, was die HbA1c-Senkung angeht, so effektiv wie nötig und möglich behandeln, immer vorausgesetzt, es ist eine sichere Therapie, was heißt, keine Hypoglykämien. Dies ist hier vorhanden; also würde ich sie so behandeln.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Professor Müller-Wieland. – Herr Löbner.

**Herr Dr. Dr. Löbner (MSD):** Ich möchte noch auf zwei Punkte eingehen, die Sie gesagt haben. Der Erste ist: Wir befinden uns hier natürlich in einem Bestandsmarktverfahren. Die TECOS-Studie ist mit dem Erkenntnisstand aufgelegt worden, der bestand, als sie aufgelegt worden ist. Da waren viele von den Sachen, die Sie jetzt zitiert haben, noch nicht verfügbar.

Der zweite Punkt, den Sie ansprechen, ist aber ein ganz relevanter, und das ist die Frage der Hypoglykämien. Auch da sollte man sich anschauen, welche Art Studiendesign geeignet ist, um die Frage nach Hypoglykämien zu beantworten. In der TECOS-Studie haben Sie im Vergleichsarm und auch als Backgroundtherapie zu Sitagliptin eine äußerst bunte Mischung von Substanzen, die zum Teil Hypoglykämien auslösen und zum Teil Hypoglykämien nicht auslösen. Das heißt, für die Beantwortung der Frage, ob Sitagliptin einen Vorteil bezüglich Hypoglykämien hat, ist die TECOS-Studie vermutlich keine besonders geeignete Studie.

Wir haben aber genau solche Studien, die genau diese Frage beantworten, gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgelegt, und da sehen wir einen Vorteil für Sitagliptin sogar bei Hypoglykämien, die medizinische Fremdhilfe erfordern. Das ist ein sehr konsistenter Vorteil, der sich mehr oder weniger stark durch alle Patientengruppen hindurchzieht. Das heißt, diese Frage betreffend Hypoglykämien haben wir dort mit Studien beantwortet, die kontrolliert und randomisiert sind und genau diese Fragen auch beantworten können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Löbner, schönen Dank. – Wenn es zur Beruhigung der Gemüter dient, dann kann es sein, dass sich dieses Gremium und ganz bestimmte Teilnehmer in diesem Gremium mit diesem Thema Hypoglykämien sehr intensiv beschäftigt haben und dies den Ausschuss immer wieder beschäftigt hat. Sie können also davon ausgehen, dass hier doch eine gewisse Expertise vorhanden ist. Das sage ich nur einfach zur Beruhigung. Aber ich würde die Frage von Frau Wenzel einfach gern noch einmal weitergeben.

Herr Wille, kann die AkdÄ sich dazu äußern? – Ich weiß nicht, ob Sie sich vielleicht noch dazu äußern wollen; ich will Sie jetzt nicht auseinanderdividieren. Mir geht es nur darum, von den Klinikern zu erfahren, wie deren Sichtweise ist.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Wir würden das ganz ähnlich beurteilen, wie es gerade von KBV-Seite kam, mit den Einschlusskriterien und bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung, dass dies halt ein geeignetes Kollektiv ist, bei dem man die Therapie noch intensivieren muss. Das würden wir ganz ähnlich sehen.

Ich wollte im Grunde genommen eigentlich noch zu einem anderen Punkt kategorisch sagen: Diese Gliptine verursachen keine Hypoglykämien. Das ist meines Erachtens nicht ganz richtig. Es ist sicherlich so, dass doch immer wieder dann, wenn die Substanzen kombiniert werden, beobachtet wird,

dass die Hypoglykämierate größer wird. Es ist nicht viel, aber immerhin kann man es nicht so ganz kategorisch sagen, glaube ich.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Jetzt gehe ich der Reihe nach: Herr Professor Müller-Wieland und Herr Professor Gallwitz.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ganz kurz noch zwei Ergänzungen zu dieser klinischen Frage. Erstens. Die Frage in Bezug auf Hypoglykämien, Herr Wille, ist ja, ob die Substanz per se eine Hypoglykämie auslöst oder nicht nur in der Kombination. In der Kombination kann sie zu Hypoglykämien führen, weil meistens der Partner eine Substanz ist, die eben Hypoglykämien macht. Wenn dieser Partner nicht entsprechend in der Dosis reduziert wird, dann treten Hypoglykämien auf. Genau deswegen möchte ich die Antwort auf die vorhin gestellte Frage, ob ich diese Patienten behandeln würde, fairnesshalber ergänzen: Ja, ich würde sie mit einem DPP-4-Hemmer behandeln. Ich würde sie genau aufgrund des Risikos nicht mit der Vergleichstherapie behandeln.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Herr Professor Gallwitz, Herr Wille, und dann würde ich gern die Frage noch einmal an Herrn Professor Schnell weitergeben. – Sie halten sich immer so dezent im Hintergrund.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Meine Wortmeldung hat sich erübrigt. Es war das Gleiche wie von Herrn Müller-Wieland.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Wille, ganz kurz.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Nur ganz kurz: Allerdings würde das Behandeln dieser Patienten mit einem HbA1c von 6,5 den Leitlinienempfehlungen widersprechen, auch mit Gliptinen zu behandeln.

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Möchten Sie noch einen Kommentar dazu? – Die Leitlinie ist, dass wir eine individualisierte Therapie durchführen. Die Frage war an mich als behandelnder Arzt im Gegensatz zu anderen hier am Tisch und als Gutachter gerichtet, was ich tun würde. Immerhin sage ich auch, was ich tun würde: Ich würde individualisiert behandeln. Wenn es ein Patient mit einem hohen kardiovaskulären Risiko ist, würde ich mit einer hypoglykämiesicheren Therapie behandeln, und wenn er relativ jung ist, so weit wie möglich. Aber ich denke, wir müssen jetzt auch weiterkommen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wir werden es nicht schaffen, dass wir einen medizinisch-wissenschaftlichen Streit jetzt hier an diesem Tisch schlichten. – Herr Wille, einen Satz noch.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Nur einen Satz: Es ist aber hier in der TECOS-Studie nicht so gewesen, dass eine individualisierte Therapie vorgesehen war; das ist nicht der Fall.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das lasse ich jetzt einmal so stehen. – Herr Professor Schnell, mich würde einmal interessieren, wie Sie das sehen.

**Herr Prof. Dr. Schnell (Forscherguppe Diabetes):** Vielen Dank für die Erteilung des Worts. – Ich kann mich hier – daher wollte ich auch nicht redundant sein – der Sicht der DDG wirklich vollends anschließen. Einerseits sage ich auf die zuletzt diskutierte Frage, wie weit man den HbA1c-Wert senken würde: immer so weit, wie es möglich ist, ohne dass eine Hypoglykämie auftritt, auch bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten, so wie es in der TECOS-Studie steht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das ist das, was Herr Dr. Löbner auch angesprochen hatte.

**Herr Prof. Dr. Schnell (Forscherguppe Diabetes):** Ja. – Erfolg ist daher, immer die Hypoglykämievermeidung im Vordergrund zu haben, und dann, wenn das sicher möglich ist, auch bei diesen Hochrisikopatienten einen HbA1c-Wert unter 7 Prozent anzustreben.

Ich möchte noch auf einen anderen Aspekt hinweisen. Sie baten ja auch, die unterschiedlichen Facetten in die Kommentare aufzunehmen. Die TECOS-Studie ist eine kardiovaskuläre Sicherheitsstudie, und ich denke, es gilt hier auch bei der Interpretation oder der Diskussion, so wie sie bisher geführt wird, wirklich auch das zu berücksichtigen: Was kann eine Studie vom Studiendesign her leisten, und was kann sie nicht leisten? Da gibt es immer Grenzen, auch bei diesem Studiendesign, was ja in gewisser Weise auch vorgegeben worden ist.

Ich möchte Wert darauf legen, dass wir nicht vergessen sollten, dass wir jetzt durch TECOS hier für Sitagliptin wirklich eine große Datenbasis haben, die kardiovaskuläre Sicherheit zeigt. Das war das primäre Ziel der Studie; das ist auch erfolgreich abgeschlossen worden. Wenn Sie auch einmal die Abbildungen, die Eventraten vergleichen, dann erkennen Sie, dass es hier gelungen ist, so wie es das Ziel war, eine Neutralität, Non-inferiority, aufzuzeigen. Das ist das primäre Ziel gewesen. Ich möchte betonen – das klang auch vorhin schon an –, dass wir jetzt für Sitagliptin diese Sicherheit in der Studie gezeigt und damit im Vergleich zur früheren Nutzenbewertung eine breitere Datenbasis zur Verfügung haben.

Ein Hinweis noch hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie, über die wir hier immer sprechen: Lassen Sie uns nicht vergessen, dass wir für diese zweckmäßige Vergleichstherapie diese Daten bisher in keiner Weise vorliegen haben, nicht in einem Ansatz eine prospektive Studie haben, die kardiovaskuläre Sicherheit zeigen konnte. Wenn wir sogar die Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie analysieren, die bisher vorliegen, dann haben wir im Gegenteil sogar Hinweise, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Wie gesagt, das ist keine prospektive Studie. Nur möchte ich das gerne in Bezug auf Ihre Entscheidung auch zu bedenken geben, und das sollten wir nicht vergessen, auch wenn wir hier über Unterpunkte diskutieren, dass wir hier denjenigen Menschen, die diese Substanz einnehmen, wirklich eine Sicherheit in der Behandlung geben können, wie wir es für die zweckmäßige Vergleichstherapie bisher nicht können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Schnell, schönen Dank für die Erläuterung. Aber ich glaube, das ist unbestritten im Grunde genommen die Intention der Studie. Die Frage war ja nur – ich habe sie anfangs ja gestellt –, ob man daraus auch noch anderes herleiten kann. Ich wiederhole noch einmal ganz bewusst vor diesem Hintergrund meine Frage; ich kann sie hier ablesen: Wie ist die Versorgungsrelevanz der TECOS-Studie vor dem Hintergrund der EMPA-REG auch im Vergleich zu den kürzeren und kleineren Studien zu beurteilen? Das war eine ganz neutrale, nüchterne Frage: Ergeben sich andere Erkenntnisse daraus, ja oder nein, und wenn ja, welcher Art? Das war der Hintergrund.

**Herr Prof. Dr. Schnell (Forscherguppe Diabetes):** Ich kann vielleicht eines noch ergänzen, wenn Sie noch einmal darauf zurückkommen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Sekunde! Ich sage nur: Das ist Herr Professor Schnell.

**Herr Prof. Dr. Schnell (Forscherguppe Diabetes):** Wenn Sie die Vergleichsgruppe in TECOS betrachten und dort analysieren, welche Therapien in der Vergleichsgruppe denn dann angewendet wurden – da kann man sicherlich sagen, das ist in gewisser Weise auch Real World, weil das die Vergleichsgruppe war und man hier ein Ziel hatte, trotz Placebo die Therapiekonstanz und die HbA1c-Konstanz zu gewährleisten –, dann sehen Sie, dass in der Vergleichsgruppe im Verlauf – das begann etwa nach zwei Jahren – weit häufiger Insulin gegeben werden musste. Am Ende lag die Zahl der insuliniierten Menschen mit Diabetes in der Vergleichsgruppe weit höher gegenüber derjenigen Gruppe, die Sitagliptin erhalten hatte. Meines Erachtens ist das auch etwas, was wir bemerken soll-

ten, hier die Möglichkeit, die Insulintherapie in gewisser Weise hinauszuzögern, und wir alle wissen: Insulin führt auch zu Hypoglykämien und ist mit einer Gewichtszunahme vergesellschaftet, was wir gerne vermeiden möchten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, schönen Dank. – Auf der Agenda habe ich jetzt Herrn Müller und dann Herrn Kaiser.

**Herr Müller:** Ich habe noch einmal eine Frage an die Experten. Ich hadere immer noch ein bisschen damit, dass wir die EMPA-REG-Studie ja doch als sehr relevant für die Versorgung interpretiert haben. Wenn ich mir die Vergleichsarme angucke, dann sprechen Sie immer von den Placeboarmen. Aber es ist doch so, dass die Patienten im Vergleichsarm Metformin, Sulfonylharnstoff und Insulin in erster Linie bekommen haben. Das ist dem, was der G-BA als Vergleichstherapie beschrieben hat, nicht ganz unähnlich. Sie sagen ja auch, sicherlich mit Berechtigung, dass für die Sulfonylharnstoffe eine solche Sicherheitsstudie nicht in diesem Maße vorliegt.

Würde ich jetzt aber doch davon ausgehen – das ist wirklich eine offene Frage an die Experten –, dass jetzt da ein so hohes kardiovaskuläres Risikopotenzial vorliegen würde, dann müsste ich doch zumindest in diesen großen Studien Signale sehen. Aber ich sehe nicht einmal die Signale. Das ist ein wenig das Beunruhigende daran: Wir haben ja eine ähnliche Studie auch hinsichtlich einer Überlegenheit eines neuen Wirkstoffes ausgelegt, und diese Effekte sehe ich hier nicht. Wenn ich Sie jetzt interpretiere, so sagen Sie: Die Sulfonylharnstoffe haben ein hohes kardiovaskuläres Schadenspotenzial. Das ist doch aber die Substanz, die hier im Placeboarm oral wahrscheinlich ein Rückgrat der HbA1c-Kontrolle war. Damit hadere ich noch ein wenig.

Die zweite Frage wäre: Würden Sie wirklich dem folgen, was der pU sagt, dass die Mortalität dieser P024-Studie valider ist, als es die Mortalitätsdaten aus der TECOS-Studie sind? Das ist ja immerhin auch noch etwas, was der Unternehmer sagt, dass hier ein Mortalitätsvorteil vorliegt, was ja ein sehr gewichtiges Datum ist. Da würde ich ganz gerne noch einmal eine Einschätzung bekommen, wie das die Experten sehen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das waren zwei Fragen. Jetzt fange ich an: Herr Professor Schnell, können Sie dazu antworten?

**Herr Prof. Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes):** Zur ersten Frage: Die Therapieeskalation in TECOS, die Unterschiede, lagen weniger im Bereich der Sulfonylharnstoffe als im Bereich der Insulintherapie. Das hat man meines Erachtens gut zeigen können; ich denke, das ist ein Vorteil.

Wenn Sie jetzt die Relevanz mit Blick auf die Vergleichstherapie als weiteren Aspekt erwähnen, dann ist zu sagen, dass die TECOS-Studie einfach vom Design her keine Studie war, die eine zweckmäßige Vergleichstherapie untersucht hat, also mit Blick auf Sulfonylharnstofftherapie; vielmehr gab es hierbei einen definierten Placeboarm, aber hier nicht spezifisch Sulfonylharnstoffe, gegen die verglichen wurde. Ich glaube, das ist einfach vom Design her auch nicht machbar gewesen. Daher kann ich die Auffassung des pharmazeutischen Herstellers aus meiner Sicht teilen, dass man an dieser Stelle sagt, die Studie war einfach nicht direkt darauf angelegt, auch wenn es eine große randomisierte Studie gewesen ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – DDG? Ich weiß nicht, wer von Ihnen antworten möchte. – Professor Gallwitz.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Ich kann es nur unterstreichen. Es war ja so, dass die mit Sulfonylharnstoff behandelte Kohorte ungefähr 40 Prozent der Patienten war. Ich denke, dass wir trotzdem bezüglich der Sicherheitslage von DPP-4-Inhibitoren im Allgemeinen jetzt eine sehr gute Datenlage

haben, die eben für kardiovaskuläre Sicherheit für alle DPP-4-Inhibitoren, bei denen diese Sicherheitsstudien mittlerweile beendet sind, klar in die gleiche Richtung geht.

Für die Beantwortung Ihrer Frage, Herr Müller, werden wir leider noch warten müssen, bis wir die direkte Vergleichsstudie Linagliptin gegen Glimpirid haben werden. Wahrscheinlich sitzen wir dazu in zwei Jahren hier und diskutieren weiter.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – AkdÄ?

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Einmal kurz zu der Studie P024 mit der Mortalität. Das ist eigentlich in der Publikation von den Autoren selber schon so beschrieben worden, dass sie da keinen Zusammenhang mit der unterschiedlichen Mortalität in der Studie sehen und das nicht auf den Sulfonylharnstoff bezogen haben.

Die andere Frage: Ich finde es durchaus sozusagen berechtigt, dass die Mittel, die für die zweckmäßige Vergleichstherapie in den einzelnen Situationen auch vom G-BA so vorgesehen sind, sich offenbar als mindestens genauso sicher gezeigt haben wie in diesem Fall Sitagliptin. Also muss man natürlich, wenn man die Studie als Sicherheit für Sitagliptin interpretiert, es dann auch anders herum machen. Das halte ich für durchaus gerechtfertigt. Es wurde ja doch immer so hingestellt, dass insbesondere Sulfonylharnstoffe Mortalität erhöhen. Das spricht hier dagegen. Natürlich sind mehrere und nicht nur Sulfonylharnstoffe eingesetzt worden. Aber es war ja ohnehin ein Strategievergleich. Insofern können wir Substanzvergleiche hier nur bedingt vornehmen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Krobot.

**Herr Dr. Krobot (MSD):** Herr Müller, noch einmal ganz kurz zu Ihrer Frage zu Protokoll 024 und der Mortalität. Das Besondere am Protokoll 024 war: Sie war gegen die zVT, gegen SU. Das ist TECOS nicht. Wenn man sich diese Studie Protokoll 024 ansieht, hat man einen p-Wert von ungefähr drei Hundertstel. Es gibt eine weitere Studie, ebenfalls gegen zVT, Protokoll 803, gleichgerichtete Effekte. Es gibt eine dritte Studie im selben Anwendungsgebiet, die HARMONY-3-Studie, ebenfalls gleichgerichtete Effekte. Wenn man diese drei Studien jetzt einmal kumulativ metaanalytisch bezüglich der Mortalität betrachtet – wie gesagt, drei Studien, unabhängige, verschiedene Hersteller, auch verschiedene SU-Wirkstoffe, einmal Glimpirid/Glipizid –, dann kommt man in der kumulativen Betrachtung auf Irrtumswahrscheinlichkeiten von drei Tausendstel.

Wenn man jetzt sogar den Bogen noch weiter spannt und in die Monotherapie blickt – dort war die zVT ja auch Sulfonylharnstoff –, gibt es die Studie Protokoll 063: Null Ereignisse unter Sitagliptin, vier oder fünf Ereignisse unter Sulfonylharnstoff, je nachdem, wie Sie das betrachten. Wenn Sie das einmal anwendungsgebietsüberspannend betrachten, sind Sie bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von einem Zehntausendstel. Also, das kann man ja auch einmal machen. Der Unterschied zwischen den Anwendungsgebieten A und B, also Monotherapie und Metformin add-on, besteht ja nur darin, dass in einem Anwendungsgebiet Metformin in der hinteren Therapie ist. Aber der randomisierte Vergleich ist ja immer noch Sitagliptin versus Sulfonylharnstoff.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Krobot, jetzt haben Sie natürlich ein neues Fass aufgemacht. Jetzt könnte ich es wieder hinterfragen. Die Positionierung der AkdÄ zum Thema HARMONY 3 habe ich hier schriftlich, mache ich aber jetzt nicht. Damit könnten wir uns nämlich wieder längere Zeit beschäftigen. – Herr Kaiser, Sie hatten noch eine Frage.

**Herr Dr. Kaiser:** Ja, ich habe noch eine Anmerkung, und zwar zu Herrn Löbner, der eben gesagt hat, na ja, die Hypoglykämien könne man ja eigentlich nicht werten, weil da so viele verschiedene Substanzen angewandt werden. – Herr Löbner, das entwertet Ihre TECOS-Studie natürlich vollkommen, auch für andere Endpunkte. Wenn Sie sagen, dass man Hypoglykämien nicht werten kann, weil so

viele verschiedene Substanzen verwendet werden, dann muss man sich natürlich fragen, ob man überhaupt irgendwelche anderen Endpunkte werten kann, weil natürlich die kardiovaskulären Ereignisse und jegliche anderen auch durch die anderen Substanzen entwertet werden können. Das, was Sie hier gemacht haben, ob die Behandlung jetzt sachgerecht oder nicht sachgerecht war, ist doch Folgendes gewesen: Sie haben hier eine Therapiestrategie mit Sitagliptin gegenüber einer Therapiestrategie ohne Sitagliptin verglichen. Wenn Sie einen Unterschied in Hypoglykämien sähen, dann wäre das Ergebnis dieser randomisierten kontrollierten Studie: Eine Therapiestrategie unter Verwendung von Sitagliptin führt zu mehr oder weniger – je nachdem, wie das Ergebnis ist – Hypoglykämien. Natürlich kann man auch für Sitagliptin Hypoglykämien werten, genauso wie Hyperglykämien, wie Retinopathien, wie kardiovaskuläre Ereignisse, wie zerebrovaskuläre Ereignisse.

In diesem Zusammenhang: Wir haben in unserer Bewertung beschrieben, dass Sie die seit fünf Jahren und nicht nur seit fünf Jahren in der frühen Nutzenbewertung, sondern seit zehn Jahren, nämlich in den vorherigen Verfahren auch, üblichen Endpunkte für die TECOS-Studie nicht vorgelegt haben: bestätigte Hypoglykämien, Blutzucker und Symptome, und schwere Hypoglykämien mit der entsprechenden Operationalisierung. Sie haben sie auch im Stellungnahmeverfahren wiederum nicht vorgelegt.

Was Frau Wenzel-Seifert eben erwähnt hat, ist, dass Sie genau diese Behauptung, das sei hypoglykämiesicher in dieser Therapiestrategie, immer in Kombination möglicherweise mit anderen Therapien, mit Ihren Daten überhaupt nicht nachgewiesen haben, weil Sie die entsprechenden Ergebnisse hier nicht vorgelegt haben. Wie sind denn die konkreten Ergebnisse für bestätigte Hypoglykämien mit einem Grenzwert von 50 oder 70 mg/dl, und wie sind sie für schwere Hypoglykämien? Dabei geht es nicht um Ergebnisse nach der Definition, wie Sie sie in der Studie verwendet haben, sondern darum, wie die allgemein übliche, seit zehn Jahren hier im G-BA-Verfahren verwendete Operationalisierung ist. Sie haben es auch im Stellungnahmeverfahren nicht ausgewertet.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer möchte darauf antworten? – Vielleicht Sie, Herr Dr. Löbner.

**Herr Dr. Dr. Löbner (MSD):** Ich möchte meine Bemerkung noch einmal spezifizieren. Die TECOS-Studie ist nicht dazu geeignet, die Frage zu beantworten, ob Sitagliptin bezüglich Hypoglykämien einen Vorteil hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, einfach, weil Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff in beiden Armen sehr stark finden. Hypoglykämien, die durch Sulfonylharnstoffe ausgelöst werden, werden natürlich durch Sitagliptin nicht zunichte gemacht. Herr Schnell hatte auch schon ausgeführt, dass der Unterschied hauptsächlich in der Eskalation der Insulintherapie bestand. – Bezüglich der Endpunkte schaue ich jetzt zu meinen Kollegen, ob wir da jetzt schon die Möglichkeit haben, Aussagen zu treffen oder ob wir sie eventuell dann nachreichen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Wer will den Versuch wagen? – Frau Scheuringer.

**Frau Dr. Scheuringer (MSD):** Zur Frage der symptomatischen Hypoglykämien, bestätigt durch einen Blutzuckerwert: Wie schon vorher ausgeführt worden ist, ist dieses Protokoll von der Methodik her unabhängig von uns entwickelt worden. Diese symptomatischen Hypoglykämien mit der Blutzuckermessung wurden in der TECOS nicht so erhoben. Das heißt, wir können es auch nicht beibringen. Es wurde die Operationalisierung angewandt, die Sie in unserem Dossier finden.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Das nehme ich jetzt erst einmal so hin. Ich wäre trotzdem dankbar, wenn Sie noch einmal sagen würden, was Sie zu Hypoglykämien erhoben haben; denn gegebenenfalls können Sie

das natürlich trotzdem aus den entsprechenden Erhebungen berechnen. Da wäre ich jetzt einmal sehr zurückhaltend.

Der andere Punkt ist: Die schweren Hypoglykämien, die Sie beschrieben haben, haben ja ein weiteres Kriterium. Sie bestehen aus mehreren Kriterien. Sie bestehen zum Beispiel aus einer entsprechenden Notfallbehandlung, aus einer entsprechenden medikamentösen Notfallbehandlung, aus einem komatösen Zustand, aber eben auch sehr unspezifisch, weshalb das in den Verfahren des G-BA hier so nicht herangezogen wird, aus dem allgemeinen Begriff Fremdhilfe. Fremdhilfe kann tatsächlich ja auch bedeuten: Ich bekomme eine Cola. Damit will ich die Hypoglykämie nicht entwerten; ich will nur beschreiben, wie die Ergebnissicherheit für schwere Hypoglykämien ist, und deswegen hat sich der G-BA ja eben auch darauf beschränkt, Fremdhilfe allgemein hier nicht heranzuziehen. Das ist ein Zusatzkriterium. Wenn Sie das in Ihren entsprechenden Erhebungsbögen als Zusatzkriterium haben, dann müssen Sie das im Grunde genommen nur herausrechnen; dann haben Sie die schweren Hypoglykämien, die auch dann erfüllt sind, wenn dieses Zusatzkriterium alleine nicht erfüllt ist.

Ich kann also, ehrlich gesagt, nicht nachvollziehen, warum Sie diese Sachen nicht berechnen können. Sie konnten ja auch sonst viele Sachen neu berechnen. Sie haben neu berechnet, wie das für die Fixkombination ist, Sie haben diesen Endpunkt neu berechnet und jenen Endpunkt neu berechnet. Warum nicht die Hypoglykämien?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wollen Sie darauf antworten? Sie müssen nicht darauf antworten. In diesen Verfahren gilt immer noch der Beibringungsgrundsatz. Aber ich weiß nicht, ob Sie antworten wollen.

**Frau Dr. Scheuringer (MSD):** Ich würde schon gern antworten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, Frau Scheuringer.

**Frau Dr. Scheuringer (MSD):** Wir gehen hinein. Ich schaue mir das mit meinem Team noch einmal an. Prinzipiell möchte ich dazu erwähnen, dass eben die Hypoglykämie, so wie wir sie vorfinden, ein präspezifizierter Endpunkt war und wir uns in der Darstellung des Dossiers auch auf diese präspezifizierten Sicherheitsendpunkte Pankreatitis bezogen haben; da lagen explorative Analysen mit Effektschätzern nach Hypoglykämien vor. So wie Sie es jetzt vorfinden, lagen eben explorative Analysen im CSR, im Studienbericht, vor. Diese sind auch so im Dossier dargestellt.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Einfach, um den Widerspruch noch einmal auf den Punkt zu bringen: Es ist richtig, dass das so im Studienbericht war. Sie hätten es anders berechnen können. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auf Punkte des IQWiG, auf die Dossierbewertung reagiert. Sie haben auf andere Punkte ohne Begründung nicht reagiert, und dazu gehören die Hypoglykämien, und die Hypoglykämien waren gerade in der Diskussion, auch von Frau Wenzel-Seifert erwähnt, und auch nicht ohne Grund, wenn wir an die nächste Anhörung denken, wo ein Gliptin in einer ähnlich designten Studie eine höhere Rate an Hypoglykämien gezeigt hat.

Sie haben die entsprechenden Ergebnisse nicht vorgelegt, und damit besteht eine Unsicherheit bezüglich des Hypoglykämierisikos einer Therapiestrategie mit Sitagliptin versus einer Therapiestrategie ohne Sitagliptin. Das ist erst einmal nur Fakt, und das hätten Sie auflösen können.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Meine Bitte wäre, diese Bitte von Herrn Kaiser jetzt einfach so mitzunehmen und die Daten dann bitte so schnell wie möglich, maximal in einer Woche, zu übermitteln, weil das Verfahren weitergeht. Es liegt an Ihnen, ob Sie es wahrnehmen wollen oder nicht. Das kann ich Ihnen nur anheimstellen.

So, jetzt schaue ich einmal in die Runde: Gibt es noch weitere Fragen, oder sind alle Aspekte erschöpfend und ausreichend erörtert worden? – Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. Dann gilt das hier übliche Verfahren, dass der pharmazeutische Unternehmer am Schluss die Gelegenheit bekommt, wenn er möchte, zusammenfassend noch einmal etwas zu sagen. – Frau Wendel-Schrief, ich nehme an, Sie wollen das Wort ergreifen. Sie müssen es nicht, Sie können, und wenn Sie wollen, dürfen Sie es jetzt.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Vielen Dank; ja, ich möchte es sehr gerne. – Vielen Dank für die interessante und anregende Diskussion. Wir haben auf jeden Fall in der Diskussion gesehen, wie wichtig es ist, dass Diabetespatienten eine einfache und sichere Therapie zur Verfügung haben, damit sie ein selbstbestimmtes Leben führen können.

Die Sitagliptin-Produkte haben in den letzten Jahren einen großen Anteil an der Versorgungssicherheit der Behandlung der Volkskrankheit Diabetes in Deutschland. Daher ist es natürlich auch wichtig und sehr verständlich, dass wir uns hier über den Zusatznutzen der Sitagliptin-Produkte im Klaren sein müssen bzw. im Klaren sein wollen. Deswegen ist es umso erfreulicher, dass wir nochmals neue Studiendaten für die neue Bewertung vorlegen konnten.

Damit ergibt sich nun aus unserer Sicht die folgende Bewertungssituation: Für die erste Patientengruppe Sitagliptin in der Monotherapie hat sich der Zusatznutzen aus der Erstbewertung bestätigt, für die zweite Patientengruppe Sitagliptin mit Metformin hat sich die Studienbasis für den erheblichen Zusatznutzen verbreitert, und für die dritte Patientengruppe Sitagliptin mit Insulin hat sich ein neuer, beträchtlicher Zusatznutzen ergeben.

Zu Sitagliptin – das klang auch an – liegt hiermit nun ein großer Erkenntnisstand vor, einschließlich der Daten zur kardiovaskulären Langzeitsicherheit. Damit ist es unserer Ansicht nach für den G-BA möglich, nun eine abschließende Bewertung zu Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin in fester Kombination zu geben. – Vielen Dank für die Diskussion.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Frau Wendel-Schrief. Ich bedanke mich bei Ihnen und bei Ihren Kollegen und Kolleginnen für die Teilnahme. Insbesondere bedanke ich mich natürlich auch bei den Experten und Sachverständigen für die nach meinem Eindruck manchmal etwas emotionsgeladene Diskussion. Aber ich bitte um Nachsicht. – Herr Müller-Wieland, Sie guckten etwas, aber so kommt manchmal die Botschaft an.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich wollte sagen, ich weiß gar nicht, wo die Emotionalität ist. Ich empfand das als einen sehr sachlichen Austausch.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ja, dann bin ich zufrieden. Ich wollte noch einmal erklären: Ich empfinde es als ganz gut, wenn auch einmal etwas intensiver in der Sache diskutiert wird, ein Stückchen im Grunde auch einmal unterschiedliche Meinungen diskutiert werden. Das ist ganz gut. Das ist nämlich die Aufgabe des Gremiums hier, sich ein Bild zu machen, um dann zu einer Entscheidung zu kommen, die nicht heute gefällt werden wird, aber demnächst vorbereitet werden und dann getroffen werden wird.

Danke, dass Sie da waren. Ich wünsche Ihnen einen guten und insbesondere einen gesunden Heimweg. – Schönen Dank. Ich schliesse damit die Anhörung.

Ende der Anhörung: 15.35 Uhr