

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Saxagliptin/Metformin (nAWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Dezember 2017
von 13.00 Uhr bis 13.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner

Frau Rohwedder

Herr Schulze

Frau Wilkens

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

Frau Minarzyk

Frau Pierzina

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

Herr Dr. Bartmus

Frau Schmid

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im 35a-Verfahren, neues Anwendungsgebiet Saxa/Met in Kombination zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Ihnen bekannte Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Oktober 2017, zu der AstraZeneca als pharmazeutischer Unternehmer, Boehringer Ingelheim, MSD SHARP & DOHME und der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben. Leider haben wir keine Stellungnahmen aus der klinischen Praxis, die für uns insofern interessant gewesen wären, als wir sehr gerne heute auch über die zVT und die Änderung der zVT mit Klinikern diskutiert hätten. Aber das hat sich insoweit erledigt, als sich auch für die heutige mündliche Anhörung keine Kliniker bereitgefunden haben, an ihr teilzunehmen.

Ich muss für das Wortprotokoll die Anwesenheit feststellen. Ich stelle fest, dass da sind: Frau Dr. Büchner, Frau Rohwedder, Herr Schulze und Frau Wilkens für AstraZeneca, für Boehringer Frau Minarzyk und Frau Pierzina, für MSD SHARP & DOHME Herr Dr. Bartmus und Frau Schmid und für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. Sie waren heute Morgen auch schon da, und sind zwischenzeitlich auch eingetroffen.

Ich würde Ihnen, Frau Dr. Büchner, die Möglichkeit geben, einleitend einige Bemerkungen zur Dossierbewertung des IQWiG zu machen, sofern Sie es wünschen. Dann würden wir aus meiner Sicht eine ganz kurze Frage-Antwort-Runde anschließen, weil wir doch relativ wenige Diskussionspunkte haben. Ich hätte eigentlich sehr gerne – ich sage das noch einmal – über die geänderte zVT mit den Klinikern diskutiert. Hier haben wir Empagliflozin und Liraglutid, die aufgrund von positiven Outcome-Studien vom G-BA neu als Teil der zVT für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankungen benannt worden sind, diskutiert; aber das hat sich mit Blick auf die Anwesenheit eben erledigt.

Der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, also deshalb Namen, entsendendes Unternehmen oder Organisation nennen. – Frau Büchner, Sie dürfen beginnen.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Von unserer Seite auch nur ein paar kurze einleitende Worte. Wie Sie es bereits erwähnt haben, sprechen wir hier über Saxa/Met, was für die Indikation Diabetes Typ 2 zugelassen ist. Wir haben derzeit in Deutschland rund 6 Millionen Typ-2-Diabetiker, 1,4 Millionen davon werden derzeit mit einem DPP-4-Hemmer therapiert. Wir sehen eine steigende Prävalenz, sodass wir hier sicherlich eine zunehmende Herausforderung im deutschen Gesundheitssystem sehen können.

Die DPP-4 sind nach wie vor, und tatsächlich sogar zunehmend, ein wesentlicher Eckpfeiler in der Therapie des Diabetes Typ 2 über den gesamten Behandlungszyklus dieser Patienten, was auch die nationale Versorgungsleitlinie entsprechend abbildet. Insbesondere nach einer Metformin-Monotherapie, wenn unter dieser Monotherapie der Blutzucker nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, ist die zusätzliche Gabe des DPP-4-Hemmers mittlerweile eine Standardoption in der Therapie.

Seit 2016 sieht der G-BA keinen Zusatznutzen mehr für Saxa/Met. In einer Erstbewertung hatte der G-BA hier noch einen Zusatznutzen ausgesprochen. Gleichwohl ist dieses Kombinationspräparat weiterhin am Markt, was sicherlich im Bewertungs- und Bepreisungskontext in Deutschland keine Selbstverständlichkeit ist. Wir sehen bei 18 Diabetesverfahren, wo bei 14 kein Zusatznutzen durch den G-

BA festgestellt wurde, dass lediglich neun dieser 18 Produkte nach wie vor im deutschen Markt für die Therapie der Patienten zur Verfügung stehen.

Die Zweitbewertung von Saxa/Met hat dann unter der Berücksichtigung der SAVOR-Studie keinen Zusatznutzen mehr gesehen. Dieser Bewertung können wir nach wie vor nicht folgen, weil wir nach wie vor eine signifikante Vermeidung von Hypoglykämien sehen, die sich sehr patientenrelevant in der Therapie niederschlägt.

Insgesamt gibt es ja nicht nur Saxa/Met, sondern eben auch Saxa. Diese Produkte sind jetzt seit ungefähr acht Jahren, Saxa/Met seit fünf Jahren, im Markt. Diese Vorteile zeigen sich auch sehr deutlich in der Versorgungsrealität. Auch die EMA bewertet das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Saxa und Saxa/Met als positiv, was sich ja eben auch in dieser hier zur Diskussion stehenden Indikationserweiterung niederschlägt. Bei dem Verfahren, über das wir hier heute sprechen, geht es eben um eine Indikationserweiterung, wo auch die Tripeltherapie jetzt mit sämtlichen anderen Diabeteswirkstoffen ermöglicht werden soll, um tatsächlich dem Arzt die Möglichkeit zu geben, im Rahmen der Zulassung patientenindividuelle Lösungen zu finden und tatsächlich auch die Insulintherapie weiter nach hinten zu verschieben. Gerade in der Dreifachkombination gegenüber der dualen Therapie ist natürlich eine Fixkombination für den Patienten auch aus Compliance-Aspekten von großem Vorteil.

Für diese Zulassungserweiterung wurde die Studie 168 herangezogen. Das ist eine doppelblinde Phase-III-Studie, die auch im Dossier entsprechend dargestellt und diskutiert wurde. Wir sehen hier klare Vorteile bei der HbA1c-Zielsenkung. Trotz der Tripelgabe im Vergleich zur dualen Therapie sehen wir keine vermehrten Nebenwirkungen, sodass sich damit aus unserer Sicht eben einmal mehr die Relevanz von Saxagliptin im deutschen Versorgungskontext zeigt, und wenn man den gesamten Evidenzkörper von Saxa und Saxa/Met zugrundlegt, sehen wir damit einen deutlichen Mehrwert dieser Therapie in der Versorgung von Typ-2-Diabetikern.

Jetzt stehen wir gerne für eine, wie von Ihnen angesprochen, kurze Fragerunde zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner.– Sie kann auch länger werden; das weiß ich jetzt nicht. Nur wegen der Änderung der zVT und wegen diverser anderer Fragestellungen ist halt der Evidenzkörper jetzt überschaubar. Vor diesem Hintergrund war ich davon ausgegangen, dass es relativ kurz sein wird. – Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Um es noch zuzuspitzen: Der Evidenzkörper, den Sie für die Anwendungsgebietserweiterung vorgelegt haben, ist ja gleich null. Sie haben gerade beschrieben, dass die EMA ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis sieht; Das wird gar nicht infrage gestellt; das Arzneimittel ist ja zugelassen. Die Frage ist hier eine andere, nämlich, ob die jetzt neu zugelassenen Dreifachkombinationen Möglichkeiten für einen Zusatznutzen gegenüber dem vorhandenen haben. Sie selber haben im Dossier beschrieben, dass Sie dafür gar keine Daten haben. Insofern kann man hier für die Fragestellung der Nutzenbewertung nur feststellen, dass der Evidenzkörper gleich null ist. Ob Sie den anders für andere Fragestellungen beurteilen, ist etwas anderes. Aber das haben Sie im Dossier nun einmal selbst so vorgelegt, und es stimmt ja auch mit dem überein, was wir dann recherchiert haben. Es gibt keine Studien, die man für diese Fragestellung heranziehen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Vielleicht könnten Sie noch einmal etwas erläutern, was mir das noch nicht so ganz klar geworden ist. Sie haben letztendlich einmal die Gruppe Saxagliptin/Metformin+Insulin und dann die andere Gruppe mit Sulfonylharnstoff und SGLT2 etc. unterschieden. Eigentlich hatten wir die Gruppe

mit Sulfonylharnstoff schon bewertet. Ich habe in Ihren Ausführungen nicht ganz verstanden, warum Sie diese Differenzierung einmal mit Insulin und einmal für den Rest gemacht haben, obwohl wir eigentlich schon die mit Sulfonylharnstoff bewertet hatten.

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

Frau Wilkens (AstraZeneca): Wie Sie bereits sagten, wurde die Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff bereits bewertet. Es wurde bereits auch erwähnt, dass wir in der Kombinationstherapie Saxagliptin/Metformin mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, also beispielsweise mit GLP1 oder SGLT2 eine neue zweckmäßige Vergleichstherapie haben, nämlich Empagliflozin plus Humaninsulin oder auch Liraglutid plus Humaninsulin bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung. Dies trifft eben nun auch für Patienten zu, die in Kombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff behandelt werden. Aus diesem Grund haben wir hier eben dieses ganze Anwendungsgebiet noch einmal in Gänze dargestellt, um auch für diese Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie wieder neu zu hinzubekommen und abzubilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ja, das haben Sie ja so auch im Dossier beschrieben. Das ist natürlich inkonsistent, weil die Erweiterung der Vergleichstherapie natürlich auch für die Insulintherapie und eine Zweifachkombination gilt. Also, die Begründung, dass die Vergleichstherapie irgendwie für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen erweitert worden wäre, setzen Sie im Dossier nicht konsistent um, und das ist überdies auch kein Grund, dann ein Gebiet, das schon bewertet worden ist, entsprechend zusätzlich anhand einer Erweiterung des Anwendungsgebietes zu bewerten. Ob Sie aufgrund dessen dann einen Antrag auf erneute Bewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse stellen, weil Sie jetzt plötzlich eine direkte Vergleichsstudie im kardiovaskulären Bereich gegenüber Empagliflozin hätten – schön wäre es, wenn es das gäbe; das ist eine andere Frage. Aber Sie sind inkonsistent, und es bezieht sich eben auf ein Gebiet, das schon bewertet worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie replizieren, Frau Wilkens?

Frau Wilkens (AstraZeneca): Genau. Die Zweifachkombinationstherapie haben wir im Rahmen der Nutzenbewertung gar nicht betrachtet, weil sozusagen diese Harmonisierung der Anwendungsgebiete durch die EMA eben hier allein die Dreifachkombinationstherapie betrachtet hat. Aus diesem Grund haben wir die Zweifachkombinationstherapie im Nutzendossier nicht betrachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Aber für die Therapie mit der Kombination Insulin gilt es halt ganz genauso. Da haben Sie auch eine Erweiterung. Also, Sie sind insgesamt inkonsistent an der Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Fragen? – Bitte schön, Frau Schwalm.

Frau Dr. Schwalm: Ich habe eine Frage zu den Patientenzahlen. Sie haben in der Stellungnahme Patientenzahlen nachgereicht bzw. den Anteil für diese Gruppe der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung berechnet. Sie haben hier eine Spanne zwischen 13 und 38 Prozent aufgemacht. Diese 38 Prozent orientieren sich an dem Beschluss des G-BA zu Empagliflozin, und die 13 Prozent haben Sie aus einer retrospektiven Beobachtungsstudie abgeleitet. Diese Studie wurde in mehreren Ländern durchgeführt, und es finden sich da eigentlich auch differenzierte Angaben zu den

einzelnen Ländern. Meine Frage zielt auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse ab. Ich finde hier im Anhang zu dieser Studie Angaben, dass 2.900 Patienten in Deutschland eingeschlossen wurden und 200.000 in Amerika. Während in Amerika der Anteil der Patienten mit Vorerkrankungen bei 10 Prozent lag, lag er in Deutschland bei 35,5 und einmal 37,1 Prozent. Meine Frage: Wieso haben Sie diese 13 Prozent angesetzt, die ja einen Durchschnittswert abbilden, wo man doch eigentlich Hinweise aus der Studie ableiten könnte, dass der Anteil dieser Patientengruppe doch deutlich größer ist in Deutschland?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schulze, bitte.

Herr Schulze (AstraZeneca): Ganz kurz dazu. Erst einmal vielen Dank für die Ausführungen. Wie Sie schon richtig erwähnt haben, haben wir im Rahmen der Stellungnahme eben basierend auf dieser retrospektiven Beobachtungsstudie die Untergrenze für die Population dargestellt und basierend auf dem G-BA-Beschluss zu Empagliflozin die Obergrenze definiert, wobei wir natürlich auch darauf hinweisen, dass aufgrund der unterschiedlichen Studienarten EMPA-REG mit einer RCT, während die Kosiborod-Publikation allerdings eine retrospektive Beobachtungsstudie ist, sodass sich hier natürlich Unsicherheiten ergeben bezüglich der Angaben. Bei Kosiborod ist es natürlich so, dass hier sechs Länder eingeschlossen sind, unter anderem natürlich USA – der Großteil der Patienten kommt aus den USA. Für Deutschland basieren die Angaben auf dem DPV-Register. Dort sind leider nicht allzu viele deutsche Patienten mit eingeschlossen. Demnach wäre es auch aus unserer Sicht hier keine valide Herangehensweise, sich alleine auf die 2.000 Patienten aus Deutschland zu beziehen, sondern dementsprechend haben wir die Studie in der Gesamtheit herangezogen, da wir hier einfach ein breites Spektrum aus Erhebungen aus Patientenakten und Registern aus sechs Ländern haben und diese aus unserer Sicht besser den Stand der Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen repräsentieren, als es das DPV-Register alleine machen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Schwalm? Okay. – Weitere Fragen, Anregungen? – Keine. Es gibt keine Fragen mehr. – Frau Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Wir haben auch keine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Dann können wir, glaube ich, auf die Zusammenfassung verzichten, weil Sie dann nur noch einmal das sagen könnten, was Sie einleitend schon gesagt haben. Dann können wir verbunden mit Dank für den Weg, den Sie auf sich genommen haben, diese Anhörung auch an der Stelle schon beenden. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13.15 Uhr