

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Dapagliflozin + Dapagliflozin/Metformin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Mai 2018  
von 10:00 Uhr bis 11:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner  
Herr Dr. Richter  
Herr Dr. Rist  
Herr Schulze

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

Herr Dr. Mehlburger  
Frau Minarzyk

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

Herr Görgen  
Frau Dr. Tangermann

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

Herr Dr. Bartmus  
Herr Dr. Simang

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

Herr Dr. Kuckelsberg  
Herr Dr. Lüdtko

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Bornholdt  
Herr Dr. Kurucz

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG):**

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

Angemeldeter Teilnehmer der **Forscherguppe Diabetes e. V. (FG Diabetes):**

Herr Prof. Dr. Schnell

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Dapa als Monosubstanz und Dapa plus Metformin als Kombination, zum erneuten Mal, jetzt Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, also insofern eine Wiederholung des ersten § 35a- Verfahrens, das uns allen ja noch in Erinnerung ist. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. März 2018. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, dann die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Diabetesgesellschaft, die Forschungsgruppe Diabetes e.V., Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD SHARP & DOHME, Novo Nordisk, Sanofi Aventis und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder, weil wir Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für AstraZeneca sind da Frau Dr. Büchner, habe ich gesehen, Herr Dr. Richter, Herr Dr. Rist, daneben auch Herr Schulze, jawohl, dann aus der Versorgungspraxis Herr Professor Dr. Gallwitz, Herr Professor Müller-Wieland; wir sehen uns ja Freitagnachmittag noch einmal zur Unzeit. Kann man zu so unchristlichen Zeiten an Brückentagen Kongresse machen? Na ja, das ist halt so, aber Vater kommt. Dann sehe ich Herrn Professor Schnell von der Forschungsgruppe Diabetes, von den anderen pharmazeutischen Unternehmern Herrn Dr. Mehlburger und Frau Minarzyk von Boehringer, dann Frau Dr. Kuckelsberg und Herr Dr. Lütcke von Novo, dann von MSD Herr Dr. Bartmus und Herr Dr. Simang, dann von Sanofi Herr Dr. Bornholdt und Frau Dr. Kurucz, und dann von Lilly Herr Görgen und Frau Dr. Tangermann sowie Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? Nein. Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb Namen, entscheidendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen; bevor Sie das Wort ergreifen, Mikrofon benutzen.

Wir bewerten heute und diskutieren gemeinsam einmal Mono, einmal Kombi, und bevor ich Frau Dr. Büchner die Gelegenheit zur Einführung in die aus ihrer Sicht wesentlichen Punkte gebe, möchte ich zwei, drei Fragen adressieren zum einen an den pharmazeutischen Unternehmer: Nach welchen Kriterien ist in der Studie die individuelle Festlegung der Zielwerte für den Nüchternblutglukose-Plasma-Spiegel erfolgt? Vielleicht können Sie später dazu etwas sagen. Dann ist die geringere Hypoglykämie-Rate unter Dapa-Behandlung gegenüber Glimperid möglicherweise nur Folge der unterschiedlichen Dosierregime oder auch Effekt der jeweiligen Wirkstoffe, das ist ja eine zentrale Frage. Wann ist mit den Ergebnissen der Outcome-Studie DECLARE-TIMI-58 zu rechnen? Bei den Klinikern würde mich Folgendes interessieren: In welchen Fällen erfolgt in der klinischen Praxis eine Dosierung von Glimperid bis zur maximal zugelassenen Dosis trotz des potenziellen Hypoglykämierisikos? Das ist ja eine ganz wichtige Frage auch hinsichtlich der Beurteilung, ob die zVT umgesetzt wird oder nicht. Das sind aber nur so zwei, drei Dinge, die auf alle Fälle diskutiert werden sollten. – Frau Dr. Büchner, ich nehme an, Sie machen das, Sie haben das Wort; Sie haben ja schon Übung darin.

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Vielen Dank, Herr Prof. Hecken. Vielen Dank für die einleitenden Worte. Sehr geehrtes Gremium, ich möchte in meinen Eingangsworten heute im Wesentlichen zwei Punkte adressieren. Im Grunde auch die von Ihnen, Herr Professor Hecken, schon angesprochenen: zum einen die Versorgungs- und Bewertungsrelevanz der DapaZu-Studie und die medizinische Sinnhaftigkeit der Zielwerte und die damit verbundene SU-Titration; zum zweiten die angezeigte Bewertungsrelevanz der 04-er Studie unter besonderer Berücksichtigung der Gleichbehandlung im AMNOG unter

Einbeziehung der jüngsten G-BA Spruchpraxis. Bevor ich diese zwei Punkte adressiere, lassen Sie mich vielleicht kurz auf eine kleine Dapa-AMNOG-Reise mitnehmen. Viele von Ihnen haben dieses Produkt ja auch schon länger begleitet. Wenn ich von „Dapa“ spreche, spreche ich immer sowohl von der Mono- als auch von der Fix-Kombination. Dapa wurde 2012 im deutschen Markt eingeführt, ein holpriger AMNOG-Start; es wurde in der Initialbewertung kein Zusatznutzen vergeben. Wir sind dann ohne Zusatznutzen in die Preisverhandlungen gegangen; Preisverhandlungen ohne Zusatznutzen sind immer anders als Preisverhandlungen mit Zusatznutzen. Wir haben das Produkt dann kurzzeitig vom Markt genommen und standen dann sicherlich vor einer Situation, vor der viele pharmazeutische Unternehmer bereits standen, die Wirkstoffe in dieser Indikation ausbieten: Wie machen wir jetzt hier weiter? Wir sehen, dass derzeit 50 Prozent aller Substanzen für die Therapie von Diabetes nicht mehr am deutschen Markt verfügbar sind nach einer negativen Nutzenbewertung, auch wir standen vor dieser Entscheidung und haben ganz viel intern diskutiert und uns dann für einen ganz anderen Weg entschieden, für ein Bekenntnis, zum einen für den Wirkstoff, aber auch für die Patientenversorgung in Deutschland haben wir angefangen, einen AMNOG-Studie zu designen. Wir haben diverse Gespräche mit dem G-BA geführt im Hinblick auf das Studiendesign, es gab eine frühe G-BA-Beratung, und unter Berücksichtigung der initialen Kritik auch des IQWiG und der Leitlinien haben wir dann das Studiendesign adaptiert und tatsächlich eine Studie ausschließlich für die Bewertung im deutschen Bewertungssystem aufgesetzt. Das ist die sogenannte DapaZu-Studie, die fast 1.000 Patienten eingeschlossen hat mit einer Dauer von 52 Wochen. Die wesentlichen Endpunkte dieser Studie sind die HbA1c-Veränderung bis Woche 52 und das Auftreten von Hypoglykämien. Die Ergebnisse zeigen eine klare Nichtunterlegenheit von HbA1c zu Woche 52. Wir sehen eine signifikante Vermeidung von Hypoglykämien, insbesondere von wiederkehrenden Hypoglykämien, wir sehen das ganz unabhängig von der Titration auch bereits bei niedrigen Glimperid-Dosierungen. Um das vielleicht einmal zu verdeutlichen: Es gab insgesamt in der DapaZu-Studie im SU-Arm 241 Hypoglykämien und eine einzige davon im Dapa-Arm. Zudem sehen wir in der DapaZu-Studie eine signifikante Gewichtsreduktion zu Woche 52, tatsächlich mehr als 5 Kilogramm. Und wir sehen auch eine statistisch signifikante Veränderung der Lebensqualität gemessen am gewichtsspezifischen Fragebogen IWQOL der auch für Deutschland validiert ist. Mittlerweise sind in Deutschland rund 450.000 Patienten mit Typ-1 auf SGLT-2 eingestellt und rund 230.000 davon laufen derzeit auf Dapagliflozin.

Dapagliflozin ist insgesamt seit mehr als fünf Jahren verfügbar und auch im Rahmen der NVL und der dort definierten Therapieziele, nämlich Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtsreduktion, eine ganz klare Säule in der Therapie von Typ-2-Diabetes. Wenn wir einen kurzen Ausblick in die Zukunft wagen, wohin geht die Reise noch mit Dapa, dann kommen wir auch zu der von Ihnen angesprochene DECLARE-Studie, wo wir die Ergebnisse im Herbst dieses Jahres erwarten. Das ist eine Studie, die zum einen die Sicherheit von Dapagliflozin untersucht als auch die Überlegenheit von Dapa im Vergleich zum Therapiestandard mit den wesentlichen Endpunkten kardiovaskuläre Mortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Myokardinfarkt. Sie kennen wahrscheinlich alle die EMPA-REG-Studie – Diese Studie ist vergleichbar aufgesetzt; allerdings möchte ich anmerken, dass wir in der DECLARE-Studie nicht nur Patienten mit manifester CV-Vorerkrankung betrachten, sondern auch Patienten ohne manifeste CV-Vorerkrankung mit multiplen Risikofaktoren. Wir betrachten hier auch ein in Führungszeichen „gesünderes“ Patientenkollektiv, sodass wir uns hier auch noch zusätzliche Erkenntnisse erhoffen.

Ja, jetzt haben wir vom IQWiG tatsächlich keinen Zusatznutzen zugesprochen bekommen, und damit komme ich zu dem ersten Punkt, nämlich die Versorgungs- und Bewertungsrelevanz der DapaZu-Studie. Herr Professor Hecken, Sie haben die Festlegung der Zielwerte angesprochen, ich möchte kurz darauf eingehen, wie in der DapaZu-Studie die Zielwerte definiert worden sind. Und zwar hat der

Arzt vor der Randomisierung sowohl einen FPG-Wert definiert als auch einen HbA1c-Wert für den Patienten. Der FPG-Wert lag im Mittel in der DapaZu-Studie bei 119 Milligramm pro Deziliter. Für erwachsene Patienten hat die NVL eine Spanne von 100 bis 125 Milligramm pro Deziliter vorgesehen, das heißt, diese 119 befinden sich vollkommen in dieser Range. Der mittlere HbA1c-Zielwert lag bei 7 Prozent; die hier vorgegebene Spanne liegt bei 6,5 bis 7,5, also auch hier mitten in der versorgungsnahen Zielkorridorfindung. Die Zielwerte waren in beiden Armen vergleichbar, was sich auch schon darin begründet, dass die Zielwerte ja vor der Randomisierung festgelegt worden sind; es gibt also nicht Dapa-spezifische Zielwerte und SU-spezifische Zielwerte. Das ist sicherlich ganz wichtig, das einmal festzustellen.

Basierend auf diesen Zielwerten wurde dann vom Arzt patientenindividuell eine Titrationsentscheidung getroffen. Die Zielwerte waren dabei ein Kriterium, aber natürlich geht es bei der patientenindividuellen Entscheidung im Hinblick auf eine Therapieeskalation um eine patientenindividuelle Disposition, Alter, Ko-Morbiditäten etc. sind hier auch zu berücksichtigen. Wenn wir uns dann einmal die Werte der Patienten angucken vor Titration, zum Beispiel vor 4 Milligramm auf 5 Milligramm Titration, dann lag zum Beispiel der mittlere FPG-Wert hier bei 161, wenn der Arzt sich entschieden hat, von 4 auf 5 Milligramm hoch zu titrieren. Ich bitte Sie, sich Folgendes in Erinnerung zu rufen: Die NVL sieht hier einen Korridor von 110 bis 125 vor. Bei der Entscheidung, von 5 auf 6 Milligramm hochzutitrieren lag ein mittlerer FPG-Wert von 164 Milligramm pro Deziliter vor, also noch weiter außerhalb des erstrebenswerten Zielkorridors. Man kann insgesamt sagen, dass bei über 91 Prozent aller Titrationsentscheidungen oberhalb von 4 Milligramm ein FPG-Wert zugrunde lag von über 125 Milligramm pro Deziliter, also außerhalb der gewünschten Norm. Wenn man das einmal im Hinterkopf hat, wie diese Titrationsentscheidung vonstattengegangen ist, kann man dazu auch noch anmerken, dass wir zudem auch einen Zusammenhang zwischen SU-Dosierung, HbA1c-Senkung und den Hypoglykämien nicht aus der Studie ableiten können. Was wir sehen, ist eine medizinische Notwendigkeit der weiteren Dosiseskalation aufgrund der Zielwerte. Ich möchte einmal ganz klar unterstreichen, dass auch Dosierungen von 4, 5 und 6 Milligramm von der Fachinformation von Glimperid ganz klar abgedeckt sind. Wenn wir uns angucken, wo die Hypoglykämien denn auftraten, sehen wir, dass bei Dosierungen unterhalb von 4 Milligramm bereits 64 Prozent der bestätigten Hypoglykämien stattgefunden haben. Bei den symptomatischen Hypoglykämien sind es fast 80 Prozent, die bei Dosierungen von 0 bis 4 Milligramm stattgefunden haben, sodass wir hier keinen fazitrelevanten Zusammenhang zwischen Hypoglykämien, Glimperid-Dosierung und HbA1c-Senkung feststellen können, die signifikante Vermeidung der Hypos und insbesondere auch der wiederkehrenden Hypoglykämien eindeutig zugunsten von Dapa zu bewerten ist.

Lassen Sie mich nun zu meinem zweiten Punkt kommen, die Berücksichtigung der Studie 04. Durch die jüngste Bewertungspraxis des G-BA, insbesondere die Bewertung von Empagliflozin, sehen wir es als geboten an, auch die 04er-Studie in der Bewertung zu berücksichtigen. Das IQWiG sagt in der jetzt vorliegenden Bewertung relativ wenig zu der 04er-Studie und bezieht sich auf die initiale Bewertung und die Ablehnung der Studie. Da werden zwei Kritikpunkte im Wesentlichen genannt, weshalb die Studie nicht zur Bewertung herangezogen wird. Das eine ist die nicht labelkonforme Titration von Dapagliflozin, das zweite ist die nicht labelkonforme Titration von Glipizid. Zur nicht labelkonformen Titration von Dapa kann man sagen, dass hier diese Titration lediglich in den ersten 18 Wochen der Studie stattgefunden hat. Wir sprechen hier von einer Studie, die vier Jahre Beobachtungszeitraum umfasst, das heißt, diese ersten 18 Wochen stellen lediglich 8,7 Prozent der gesamten Beobachtungszeit dar. Das heißt, der überwiegende Großteil der gesamten Studie hat außerhalb dieser Titrationsphase stattgefunden, und nach 18 Wochen wurden 87,8 Prozent aller Patienten mit der labelkonformen 10-Prozent-Milligramm-Dosis von Dapa behandelt, was deutlich oberhalb des 80-Prozent-

Grenzwertes liegt, den das IQWiG regelhaft bemüht im Hinblick auf die Zielpopulation und die jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien. Das heißt, die Gruppe, die labelkonform therapiert wurde, ist deutlich größer als 80 Prozent. Der zweite Kritikpunkt, die nicht labelkonforme Titration von Glipizid von 10 auf 20 Milligramm, ist also eigentlich ein Schritt laut Fachinformation, der zwischen 10 Milligramm, 15 Milligramm, 20 Milligramm liegt. In der Studie wurde von 10 direkt auf 20 Milligramm titriert. Hier sehen wir insbesondere die Analogie zu dem Empaglifozin-Verfahren. Beide Dosierungen, sowohl die 10 als auch die 20 Milligramm, sind von der Fachinformation umfasst und damit labelkonform. Wir sehen, dass die bemängelte Titration nachweislich keinen Einfluss auf die gezeigte Vermeidung von Hypoglykämien durch Dapa hat, was auch zusätzlich eingereichte Sensitivitätsanalysen noch einmal sehr deutlich unterstreichen. Wir haben zum Beispiel eine Auswertung noch eingereicht, wo wir alle Hypos nicht mehr mitgezählt haben, die innerhalb von sechs Monaten nach diesem Titrationsschritt stattgefunden haben; hier sind immer noch die Ergebnisse positiv signifikant zugunsten von Dapagliflozin. Selbst wenn wir alle Hypoglykämien nicht mehr mitzählen, die nach einer potentiellen Dosisescalation von 10 Milligramm stattgefunden haben, sind auch dann alle Ergebnisse immer noch statistisch signifikant zugunsten von Dapagliflozin. Die Studie ist damit ganz klar als bewertungsrelevant für diese vorliegende Bewertung heranzuziehen. In Analogie zu der Studie 1245.28 von EMPA, wo in der initialen Bewertung das IQWiG auch vergleichbare Kritikpunkte am Design der Studie geäußert hat und auch initial diese Studie aus der Bewertung ausgeschlossen und jetzt im letzten Verfahren doch herangezogen wurde, sehen wir es als geboten an, auch die 04er-Studie hier zu berücksichtigen.

Zusammenfassend möchte ich sagen, es liegen nunmehr zwei RCTs vor, eine groß angelegte Zulassungsstudie und eine AMNOG-Studie, die ganz klar den Zusatznutzen von Dapagliflozin bestätigen. Wir erwarten im Herbst dieses Jahres mit DECLARE eine weitere Studie, welche noch einmal zusätzliche Evidenz für Dapa liefern wird im Hinblick auf die Sicherheit und die Überlegenheit von Dapa im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte. Mit diesem Ausblick möchte ich das Wort, Herr Professor Hecken, an Sie zurückgeben und für Fragen zur Verfügung stehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Diese Studie bezogen auf kardiovaskuläre Endpunkte, das ist dann die DECLARE?

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Ganz genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar, danke. Erste Frage von mir an die Praktiker, weil sie sich ja sehr lange jetzt auch eingelassen haben zur DapaZu-Studie und zur Frage, ob das jetzt gewählte Titrationsschema für die Kontrollgruppe, also für die Glimepirid-Gruppe, dem entspricht, was gute klinische Praxis bei der Anwendung dieses Wirkstoffes ist. Das war eine Frage, die ich eingangs auch an die Kliniker adressiert hatte. Ich weiß jetzt nicht, wer das macht. Herr Gallwitz, und dann vielleicht Herr Professor Schnell, zwei, drei Takte dazu, weil das ja eine sehr wesentliche Entscheidung auch hinsichtlich der Validität der Studie und die Möglichkeit der Einbeziehung ist. – Bitte schön, Herr Gallwitz.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Die Titration von Glimepirid war durchaus das übliche Titrationsschema, was in der Praxis verwendet wird. Wir haben in der Studie auch gesehen, dass im Grunde genommen die Glimepirid-Dosen, die gegeben wurden, dem entsprechen, was wir auch so einfach bei Patienten und im Verbrauch sehen. Das Problem bei der Gabe von Sulfonylharnstoffen ist, dass man schlechte Prädiktoren hat, wer wann genau unterzuckern wird. Wir sind mit dieser Diskussion ja schon öfter auch hier gewesen, und ich darf hier auch noch einmal erinnern an die Diskussion um die Hypoglykämien in den Zulassungsstudien zum Beispiel vom Linagliptin-Programm, wo wir ja auch gesehen haben, dass in einer Studie schon sehr niedrige Glimepirid-Dosen genauso zu Hypoglykämien

mien führen konnten wie hohe Dosen. Ich denke, es ist ganz wichtig für die Praxis, sich einfach noch einmal in Erinnerung zu rufen, dass wir hier an die Wirkmechanismen der einzelnen Medikamente denken müssen. Die Sulfonylharnstoffe haben eben den Nachteil, dass sie unabhängig von der augenblicklichen Blutzuckerkonzentration durch ihre direkte Wirkung an der insulinproduzierenden Betazelle einfach Insulin ausschütten lassen und damit das Hypoglykämierisiko gegeben ist. Die SGLT-2-Inhibitoren haben kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Es wird zwar das Transportprotein SGLT-2 in der Niere gehemmt, und damit kommt es zu einer vermehrten Glukoseausscheidung im Urin; aber wir haben in der Niere neben SGLT-2 auch noch SGLT-1, was salopp gesagt als Sicherheitsventil wirkt. Damit haben wir eben eine Hypoglykämiesicherheit bei dieser Substanzgruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Gallwitz. – Herr Professor Schnell, dann Frau Teupen, Frau Bickel und dann Herr Kaiser, nehme ich an.

**Herr Prof. Dr. Schnell (FG Diabetes):** Ich stimme den Ausführungen von Professor Gallwitz, Deutsche Diabetes Gesellschaft, zu mit Blick auf das Titrationsschema des Sulfonylharnstoffs. Die Frage ist, – und das konnte ja in dieser Studie wirklich ausgeschlossen werden –, ob eine höhere Dosierung möglicherweise auch eine häufigere Hypoglykämierate nach sich gezogen hat. Das hat man in dieser Untersuchung in keiner Weise beobachten können. Unter den höheren Dosierungen, 4, 5, 6 Milligramm, trat keine häufigere Hypoglykämierate auf; dies gilt es festzuhalten. In meinen Augen ist es ein wichtiger Aspekt, ebenso im Fokus zu haben auch die Glukosewerte, auf deren Basis die Sulfonylharnstoff-Dosierung um 1 Milligramm angepasst wurde von 4 auf 5, 5 auf 6 Milligramm, da lag die Nüchternblutglukose immer über 160, also deutlich oberhalb des Zielwertes, deutlich oberhalb des Korridors. Damit kommt auch zum Ausdruck, dass bei dieser Höhe der Nüchternblutglukose nicht die Gefahr gewesen ist, dass eine häufigere Hypoglykämierate aufgetreten ist. Damit kann man zusammenfassend wirklich unterstützen, dass hier die Titration, das Titrationsschema, nicht nur innerhalb der gegebenen Fachinformation erfolgt ist, sondern auch innerhalb dessen, was klinisch notwendig und auch in der Praxis durchgeführt wird, gewesen ist. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schnell. – Frau Teupen, Frau Bickel, Herr Kaiser.

**Frau Teupen:** Ich habe noch eine etwas andere Frage. Sie haben ja den IWQOL erwähnt, der etwas zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen auf das Gewicht sagt. Meine Frage dazu: Der ist ja für das Deutsche validiert, können Sie etwas sagen, ob er auch für Diabetes-2 ausreichend ist und ist es übertragbar für diese Indikation? Und noch eine Frage. Sie haben ja von der 5-prozentigen Gewichtsreduktion gesprochen. Meine Frage: wo die Rationale da ist. Gab es eine Änderung zum BMI, haben Sie das auch gemessen?

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

**Herr Schulze (Astra):** Danke, Herr Hecken – Danke für die Frage, Frau Teupen. Bei dem gewichtsspezifischen Fragebogen, dem IWQOL, handelt es sich, wie Sie schon erwähnten, um einen für Deutschland validierten Fragebogen, der wie gesagt ein gewichtsspezifischer Fragebogen ist, der nicht speziell für Diabetes validiert ist, sondern für verschiedene chronische Erkrankungen. Bezüglich Ihrer Frage zum BMI: Ja, auch dort haben wir eine signifikante Verringerung des Body-Maß-Index versus Ausgangswert zu Woche 52 gesehen.

**Frau Teupen:** Können Sie noch hinsichtlich der 5-Prozent-Rationale bei der Gewichtsreduktion etwas dazu sagen was dahinter steht nur einfach als Information.

**Herr Schulze (Astra):** Danke, Frau Teupen. Die 5 Prozent orientieren sich an der NVL, die NVL besagt, dass bei Patienten mit einem BMI größer 27 bis 35 eine fünfprozentige Gewichtsreduktion ein

explizites Therapieziel darstellt. In der Studie DapaZu erreichten dieses Therapieziel der fünfprozentigen Gewichtsreduktion eben deutlich mehr Patienten als unter Sulfonylharnstoff. Um das in den Kontext von Zahlen zu stellen: 70 versus 11 Patienten.

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

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die Kliniker bezüglich der Dosierung von Glimepirid. Habe ich Sie jetzt richtig verstanden, dass 6 Milligramm eine übliche Dosierung im Praxisalltag ist? Also 5 und 6 Milligramm. Ist das so, dass Sie das soweit hochtitrieren würden für die Mehrzahl der Patienten? 64 Prozent der Patienten sind ja hier auf 6 Milligramm gelaufen.

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

**Herr Prof. Dr. Schnell (FG Diabetes):** Wir passen die Sulfonylharnstoffdosis an in Abhängigkeit von dem Nüchternblutglukosewert. Wenn hier ein Wert um 160, 170 präprandial vorliegt, dann ist es durchaus möglich, in diesen Bereich auch zu titrieren. Man hat ja auch gesehen, dass hier keine erhöhte Hypoglykämierate aufgetreten ist. Der Hintergrund hier ist einfach, dass man versucht, weiter nicht eine Hypoglykämie auszulösen – das implizieren diese Fragen ja –, sondern weiter die Nüchternblutglukose zu senken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** DDG dazu.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Vielleicht nur kurz ergänzend zu Ihrer Frage. Die DapaZu-Studie war ja nun gezielt ausgelegt, um die Titrierung, die wir in früheren Verfahren durchaus diskutiert haben, zu testen. Es ist vorher randomisiert worden; das heißt, der Arzt war verblindet und sollte nach seinen üblichen und von ihm individualisierten vorher festgelegten Zielwerten den Patienten durch die Studie führen. Das heißt, eine Eskalation der Therapie hat er durchgeführt, wenn der Nüchternwert eben erhöht gewesen ist, aus meiner Sicht im Übrigen deutlich erhöht gewesen ist mit zum Beispiel jetzt 160 Milligramm pro Deziliter. Das heißt, ob das jetzt viele waren, es zeigt einfach, dass ein Therapiebedarf bestand, wenn nämlich Patienten mit 160 Milligramm nüchtern gewesen sind, ja, dann wurde doppelblind und verblindet eine Therapie eskaliert, unabhängig davon, welche Substanz dahinter war. Die weitere Analyse hat ja gezeigt, was wir wirklich nun seit Jahren wissen, auch wenn wir keine gute Erklärung haben, auch wenn man immer wieder versucht, infrage zu stellen, was dadurch nicht richtiger wird, dass das Hypoglykämierisiko bei so vielen Harnstoffen dosisunabhängig ist. Und überraschend: Das hat auch diese Studie gezeigt.

Das Zweite, wenn man sich diese Studie anguckt – das finde ich persönlich im klinischen Alltag noch beeindruckender – ist: Es sind rezidive Hypoglykämien. Das heißt, einzelne Patienten haben mehrere Hypoglykämien gehabt. Ich möchte kurz, auch wenn wir das vielleicht schon häufiger hatten, gerade auch in der letzten Zeit, auch in diesem Monat wieder – Es gibt es eine ganze Reihe wiederum von Publikationen: Man will es einfach nüchtern machen. Die Sorge der Hypoglykämie treibt die Deutsche Diabetesgesellschaft durchaus eben auch dann in ihren Empfehlungen um, ist, dass die Hypoglykämie ein enormer Risikofaktor ist für kardiovaskuläre Komplikationen, nämlich den three MACE, kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Gesamtsterblichkeit, arrhythmiebedingter Tod, in vielen Studien gezeigt, gerade jetzt vor Kurzem ist herausgekommen auch aus der DEVOTE-Studie: Hypoglykämie assoziiert man mit einem um 60 Prozent erhöhten Risiko für Gesamtsterblichkeit. Es ist gerade eine 109-Länder-Studie herausgekommen: hypoglykämiebezogene Todesrate vierfach erhöht. Also man muss einfach festhalten: Hypoglykämie ist eine lebensbedrohliche Komplikation. Und jetzt haben wir die Situation, dass wir ein Wirkprinzip haben, was dosisunabhängig dazu führt, und dann haben wir vielleicht auch noch einmal zusammenfassend dargestellt, dass wir ein Wirkprinzip haben, nämlich die SGLT-2-Hemmer die, selbst wenn wir das immer



wieder fragen, vom Wirkmechanismus her keine Hypoglykämien machen. Was mich ein bisschen irritiert ist, dass wir jetzt immer wiederkehrend ja auch schon seit längerer Zeit fragen, ob Hypoglykämien, die beobachtet worden sind, vergleichbar sind zwischen Sulfonylharnstoffen und hypoglykämiesicheren Therapieprinzipien. Wenn ein Wirkprinzip keine Hypoglykämien macht, dann kann man den Vergleich immer stellen, aber er wird deswegen weder richtiger noch sinnvoller. Ein Auto ohne Räder fährt nicht. Dann kann man natürlich sich überlegen, ob es vielleicht doch auf der linken Überholspur einen Unfall gemacht hat, aber es fährt nicht. Also dieser Vergleich, immer wieder zu sagen: War das die Dosis, waren das vergleichbar HbA1c-Werte – Damit schließe ich Ihre eingangs erwähnte Frage ab, nämlich: Sind die Hypoglykämien eventuell dosisabhängig oder auch auf den unterschiedliche HbA1c-Senkungen der DapaZu-Studie zurückzuführen? Nein. SGLT-2-Hemmer machen keine Hypoglykämien. Das bleibt auch erst einmal so. Und Sulfonylharnstoffe machen dosisunabhängig Hypoglykämien. Das ist keine neue Erkenntnis, das ist eine wiederkehrende Erkenntnis, und das hat DapaZu auch belegt. Das Faszinierende an DapaZu ist: doppelblind, titriert, vorher festgelegt, das ist Versorgungswirklichkeit von Sulfonylharnstoffen und eben der günstige Effekt eines Therapieprinzips, was hypoglykämiesicher ist, nämlich SGLT-2-Hemmer. Deswegen sind wir auch sehr gespannt, und es wäre schön, wenn das ermöglicht würde, dass wir die DECLARE-Studie und die Ergebnisse Ende des Jahres sehen und gucken können, was es auch für unsere Patienten in Deutschland bedeutet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Müller-Wieland. Jetzt habe ich mehrere Nachfragen zu dieser Thematik, bevor Herr Kaiser drankommt. Ich nehme an, Frau Müller, Sie hatten auch dazu? Also ich habe jetzt Frau Bickel mit Nachfrage, dann Frau Müller und Herrn Heckemann. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe trotzdem noch einmal eine Frage an die Kliniker. In der Fachinformation von Glimepirid steht, dass die Dosissteigerung von 4 Milligramm auf 5 und 6 Milligramm nur in Einzelfällen die Wirkung erhöht. Trotzdem frage ich mich dann: Warum ist das Design der Studie jetzt so durchgeführt worden, also „in Einzelfällen.“ Ich bin keine Klinikerin; aber ich kann mir nicht vorstellen, dass der größte Teil der Patienten, die auf eine Sulfonylharnstoffdosierung eingestellt sind, mit der höchsten Dosierung laufen. Ich kann mir das praktisch nicht vorstellen. Irgendwie sollten Sie doch noch einmal etwas aus der Praxis dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Müller-Wieland, Sie hatten sich als Erster bewegt.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Vielleicht sollten wir das einmal trennen. Erste Frage, zum Design der DapaZu-Studie: Es gab durchaus ja einmal Diskussionen, wo Studiendesigns initial mit einer höheren Dosierung Glimepirid vorgenommen wurden, was dann im Studiendesign deutlich kritisiert worden ist mit der Maßgabe, dass in der Fachinformation eben die 1-Milligramm-Titrierung vorgegeben ist. In der Fachinformation ist auch das Dosispektrum – darauf ist bereits eingegangen worden – von 1 bis 6 Milligramm vorgegeben. Insofern hat man sich, glaube ich, wohlweislich und durchaus ja auch mit Konsultationen, darüber abgestimmt, ein Studiendesign zu wählen, was der Fachinformation entspricht. Das ist jetzt so, das ist durchgeführt worden. Wenn man das macht und dann auch sieht und titriert nach der Nüchtern glukose, ja, dann wird die Therapie eskaliert. So kommen 4, 5 und 6 Milligramm, ob im Einzelfall oder nicht, zum Einsatz. Im Übrigen lag die durchschnittliche Dosis ja ungefähr um die 4 Milligramm. Das sind der Hintergrund und die Rationale des Designs. Hätte man jetzt gesagt: Es wird nur titriert bis 4 Milligramm und, nehmen wir einmal an, HbA1c-Senkung wäre vergleichbar oder sogar größer gewesen beim SGLT-2-Hemmer, dann hätten wir jetzt die Diskussion gehabt, warum nicht bis 6 Milligramm titriert worden ist. Das ist egal, das ist das Design dieser Studie. Die liegt vor, und die Rationale war, den Vorgaben entsprechend einer durchaus schon hier auch stattgehabten Diskussion die Fachinformation umzusetzen. Das ist ein sehr mühsa-

mes Protokoll und ich glaube, das ist ein sehr faszinierender Ansatz gewesen auch für dieses Verfahren grundsätzlich, dass es umgesetzt worden ist. Das ist die Sachlage.

Zweitens. Wie führt man eine Sulfonylharnstofftherapie, wenn man sie durchführt, – deswegen kann ich nicht so gut darüber sprechen – in der allgemeinen Praxis durch? Das heißt, wie in der DapaZu-Studie, der Arzt überlegt sich mit dem Patienten zusammen einen patientenzentrierten Zielwert und titriert danach seine blutzuckersenkende Dosis. Genau das ist in DapaZu durchgeführt worden. Insofern ist das ein übliches Verfahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal Nachfrage Frau Bickel, dann Frau Müller, Herr Heckemann, Herr Mayer dann erst Herr Kaiser.

**Frau Bickel:** Also ich gebe Ihnen recht, dass diese Diskussionen geführt wurden hier im G-BA bezüglich der Dosierung von Glimperid. Das IQWiG hatte da immer eine bestimmte Auffassung, hat bestimmte Studien nicht berücksichtigt. Aber wenn Sie sich die tragenden Gründe von den eigentlichen Diabetesverfahren angucken, dann sehen Sie, dass auch solche Studien berücksichtigt wurden bis 4 Milligramm. Mich wundert es schon, wenn in der Fachinformation steht, dass das „in Einzelfällen“ die Wirkung verbessert, 64 Prozent der Patienten auf eine Dosierung mit Glimperid von 6 Milligramm eingestellt worden sind. Das wundert mich dann schon, wenn man die tragenden Gründe der anderen Verfahren angeguckt hätte oder angucken würde, da sehr wohl solche Studien berücksichtigt wurden, die eben auch nur bis 4 Milligramm titriert wurden.

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

**Herr Schulze (Astra):** Ich möchte dazu nur ganz kurz etwas sagen, weil wir das bereits auch in unserem Eingangsstatement adressiert hatten. Wir haben uns jegliche individuelle Titrationsentscheidung natürlich angeschaut und unter Betrachtung dieser individuellen Titrationsentscheidung zeigt sich eben, dass der Großteil dieser Titrationsentscheidungen  $\geq 4$  Milligramm gemäß dem individuell vereinbarten FPG-Zielwert adäquat war, da diese eben bei dieser Titration nicht erreicht waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, dann Herr Heckemann, Herr Mayer und dann endlich Herr Kaiser.

**Herr Dr. Heckemann:** Frau Bickel hatte mir meine Frage gestohlen, es tut mir leid, ich kann nur sagen, dass mich die Argumentation, die Antwort darauf nicht überzeugt.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich würde jetzt einmal weggehen von der Titration und hätte eine Frage an die Kliniker zu Vorteilen und Nachteilen, die sich in der Studie mit dieser Titration noch gezeigt haben. Sie hatten ja sehr nachdrücklich darauf hingewiesen, dass Hypoglykämien potenziell lebensbedrohlich sind, auch negative kardiovaskuläre Auswirkungen zu erwarten sind usw. und dass deshalb der Vorteil, der sich hier gezeigt hat, unter diesen Bedingungen, klinisch sehr relevant wäre. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass die Nachteile behandelbar wären. Dann Sie sind auf die Genitalinfektionen eingegangen. Jetzt würde ich einfach gern noch wissen – es handelt sich ja nicht nur um Genitalinfektionen, sondern auch um Harnwegsinfektionen –, wie Sie das in der Klinik in der Praxis erleben; so ganz trivial ist das sicherlich ja nicht, denke ich, es erfordert dafür auch eine Therapie.

Die zweite Frage! Es haben sich ja auch – Sie haben darauf hingewiesen: doppelt verblindet – mehr Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gezeigt. Die Hypoglykämien, die in der Studie aufgetreten sind, waren ja hier nicht schwer, also der Vorteil hat sich bei den nicht schweren Hypoglykämien ge-

zeigt, und es gab in diesem verblindeten Design mehr Abbrüche. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen aus klinischer Sicht.

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

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Die Nebenwirkung unter der Therapie, die Genitalinfektionen und die Harnwegsinfektionen, die Sie ansprachen, sind in etwa das, was wir erwarten in der Häufigkeit in der täglichen Praxis. Ich denke, das Entscheidende ist, dass man vorher den Patienten darüber aufklärt, weil im Grunde genommen der Mechanismus, wie die Genitalinfektionen geschehen können, klar ist: Überall da, wo es feucht und warm und süß ist, können Pilze wachsen. Die Infektionen sind im Prinzip gut behandelbar. Sie entstehen meist am Anfang der Therapie, wenn auch noch eine dekompensierte Stoffwechsellage vorliegt und damit auch die lokale Immunität nicht so gut ist, und sind gut mit lokalen Medikamenten und Pilzmitteln behandelbar. Jetzt ist es natürlich so, dass eine Genitalinfektion subjektiv etwas sehr, sehr Unangenehmes ist und sicher auch dazu führt, dass vereinzelt Patienten dann nicht mehr bereit sind, die Therapie weiterzuführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage von Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Mir ist schon klar, dass das sozusagen aufgrund des Milieus mit vermehrten Zuckerausscheidungen zu vermehrten Infektionen kommt und dass die Grunderkrankung natürlich auch eine Rolle spielt. Sie sind jetzt sehr auf die Pilzinfektionen, auf die Genitalinfektionen eingegangen, aber die Harnwegsinfektionen sind ja eher selten durch Pilze bedingt. Vielleicht können Sie dazu noch einmal etwas sagen; Die lassen sich auch nicht äußerlich behandeln in der Regel.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Klar, wenn Harnwegsinfekte entstehen, lassen die sich nicht äußerlich behandeln. Harnwegsinfekte sind deutlich seltener als Genitalinfekte. Wir wissen auf der anderen Seite, im Verlauf, dass es nicht zu einer Schädigung der Nierenfunktion unter dem Gebrauch von SGLT-2-Hemmern kommt, und auch die Harnwegsinfekte sind, wenn, dann eher zu Beginn der Behandlung zu beobachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Mayer und dann Herr Kaiser.

**Herr Dr. Mayer:** Ich wollte noch einmal ganz kurz zurück zu der Dosierung von Sulfonylharnstoffen, Professor Müller-Wieland adressieren. Weil Sie gerade eben gesagt haben, Einzelfälle interessieren Sie nicht, aber für mich noch einmal: Wenn die Fachinformation die Einzelfälle aufgrund einer zu antizipierenden kaum mehr zu steigernden Wirksamkeit und damit logischerweise potenziell dann nur noch das Nebenwirkungsprofil zu steigernde Dosiserhöhung von Glimepirid anführt, dann verstehe ich dann doch die Hinweise in der Fachinformation nicht. Das haben Sie, glaube ich, nicht ganz richtig gesagt: Es waren 6 Milligramm im Median, das heißt, mehr als 50 Prozent haben 6 Milligramm erhalten. Der Mittelwert von 4,9 ist ein bisschen trügerisch. Es haben mehr als 50 Prozent 6 Milligramm erhalten, der Median war 6 Milligramm. Die Einzelfälle, wir haben die Verfahren ja alle, glaube ich, miterlebt, auch Sie, Herr Professor Müller-Wieland, haben auch damals in den anderen Studien, wo die 6 und 5 Milligramm nicht zur Verfügung standen, dieses Design gut geheißen und für völlig ausreichend wegen der zunehmenden Hypoglykämierisiken gehalten. Also entweder haben wir andere Patienten vorliegen gehabt oder – Ich weiß nicht, das ist jetzt nicht so lange her, das war 2015/16, als wir die Diskussion geführt haben, und da war es völlig sachgerecht für Sie und für die DDG, dass wir hier überhaupt gar nicht für 5 und 6 Milligramm Studiendaten hatten, weil es sowieso keiner machte in der Praxis. Deswegen wundert es mich schon, dass diese Einzelfälle jetzt plötzlich bei über 50 Prozent der Patienten Standard sein sollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Müller-Wieland, Sie sind direkt angesprochen.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Erst einmal: Ich beantworte gern die Frage. Ich widerspreche: Ich habe nicht gesagt, dass Einzelfälle mich nicht interessieren. Ich habe nicht gesagt, dass das alles wunderbar ist usw., sondern mir wurde die Frage gestellt, warum das Design 5 und 6 Milligramm vorgesehen hat. Diese Fragestellung habe ich beantwortet, dass man ein Design gewählt hat – darüber kann man ja gerne diskutieren –, was der Fachinformation entspricht, von 1 bis 6 Milligramm. Das habe ich gesagt. Das Zweite, was ich gesagt habe, ist, dass, wenn man die Literatur insgesamt betrachtet, das Hypoglykämierisiko bei Sulfonylharnstoffen nicht in einer direkten Beziehung steht zur Dosierung. Das Dritte, was ich gesagt habe, ist, dass das Design so gewählt worden ist, so sind die Daten, und im Prinzip ist es ja auch so, dass es ja auch ein Efficacy und Safety gewesen ist, deswegen ist sicherlich auch eine Rationale, zu sagen, wenn man die Effektivität vergleicht, dass man das Spektrum der Dosen berücksichtigt. Dann aber zu unterstellen – das tun Sie indirekt–, „höhere Hypoglykämierate aufgrund der höheren Dosierungen“, das ist eine Unterstellung, das geben die Daten nicht her. Was wir feststellen: Wir haben ein Therapieprinzip mit rezidivierenden Hypoglykämien und ein Therapieprinzip ohne Hypoglykämien, das hat sich in der DapaZu-Studie bestätigt. Eine Versorgungsstudie vom Design her mit der individuellen Titrierung, keine vorgegebenen festen Zielwerte; das sind insofern die Daten. Ich habe nichts bewertet, sondern nur versucht, Ihre Frage zu beantworten.

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

**Herr Dr. Mayer:** Ganz kleine Nachfrage: Nichtsdestotrotz sagt die Fachinformation, dass keine bessere Wirksamkeit zu erwarten ist und deswegen nur Einzelfälle mehr als 4 Milligramm erhalten sollen. Was erwarten Sie denn, wenn die Fachinformation sagt, dass man keine bessere Wirkung erwarten kann, denn von einer höheren Dosierung? Doch eigentlich, ob jetzt Hypos oder andere Nebenwirkungen? Also wie würde ich jetzt medizinisch eine Aussage der Fachinformation interpretieren müssen als Arzt, wenn mir angeraten wird, nur in Einzelfällen, weil die Wirksamkeit kaum steigerbar ist, hier eine Studie zu designen, wo ich im Regelfall mehr als 4 Milligramm einsetze?

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

**Herr Prof. Dr. Schnell (DDG):** Nur ergänzend zu Ihrer Frage: Was hätte man anders machen sollen? Das ist ja das, was Sie implizieren auch mit Ihrer Frage. Das Studiendesign war so gewählt. Der Nüchternblutzucker war erhöht. Wenn man es belassen und gesagt hätte, gut, man bleibt bei 4 Milligramm, dann wäre es auch nicht richtig gewesen, wenn man gesagt hätte, ja, hier ist vielleicht etwas, wollte man eine zusätzliche HbA1c-Senkung nicht ausnutzen, die da gegeben wäre. Also damit ist man in der Fachinformation gewesen. Man wollte – das kann man ja auch positiv sehen – durch diese zusätzliche Erhöhung der Sulfonylharnstoffdosierung noch einen Effekt auch auf den HbA1c erwirken. Nicht irgendwie dann sagen, ja, ich lasse das so und dann hätte ich vielleicht noch ein größeres Delta im HbA1c gehabt. Ich denke, das ist etwas, das durchaus auch positiv anzumerken und zu sehen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Letzte Nachfrage Herr Mayer .

**Herr Dr. Mayer:** Letzte Nachfrage: Aber ist es nicht so, dass in der Versorgung man dann eigentlich doch eher über eine BOT nachdenken muss? Es ist einfach die therapeutische Eskalationsmöglichkeit in der Studie dann einfach begrenzt gewesen. Wenn ich hier regelhaft auf eine eigentlich laut Fachinformation mit einer kaum mehr zu erwartenden gesteigerten Wirksamkeit Sulfonylharnstoffdosis hochgehe muss ich doch eigentlich überlegen, ob ich nicht eine BOT hier anfrage.

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

**Herr Schulze (Astra):** Danke, Herr Hecken. Ich glaube, grundsätzlich gilt zunächst einmal, dass wir auch die zVT, also die zweckmäßige Vergleichstherapie, in vollem zulassungskonformen Umfang

einsetzen müssen, um den Vergleich durchführen zu können, der auch den Kriterien und den Anforderungen der Nutzenbewertung entspricht. Da wir die Notwendigkeit der Dosissteigerung auf Glimepirid-Dosierung größer 4 Milligramm anhand der Daten belegen können, stehen die 6-Milligramm- und die 5-Milligramm-Dosierung nicht dem Fachinformationswortlaut entgegen. Hätte man eine Restriktion in das Design der Studie integriert durch die bereits bei 4 Milligramm Glimepirid bei Nichtzielwerterreichung eine Rescue Therapie, also eine Notfallmedikation, dann verabreicht worden wäre, dann wäre die Möglichkeit, Glimepirid eben in vollem zulassungskonformen Umfang auch einzusetzen, nicht gegeben gewesen, und so wäre schlussendlich auch die zVT nicht adäquat umgesetzt worden.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Es sind jetzt natürlich schon ganz viele Sachen gekommen, auf die ich dann gern noch eingehen würde, weil hier, glaube ich, auch vieles durcheinander gegangen und auch falsch dargestellt worden ist. Ich nenne nur einmal so ein paar Punkte: Diese Studie zeigt klar die Nichtunterlegenheit von Dapagliflozin; das stimmt nicht. Der zweite Punkt ist: Diese Studie weist nach, dass es keine dosisabhängige Hypoglykämiegefahr von Sulfonylharnstoffen gibt. Das geht nicht, das kann diese Studie nicht zeigen; ich erkläre auch gleich, warum. Dann gehe ich auch noch einmal ein auf die Frage der Dosierung von Glimepirid und der Grenze von 4 Milligramm oder weiterer Eskalation auf 5 und 6 Milligramm. Nur zitierend aus dem Wortprotokoll zu Albiglutid; da sage ich auch gleich noch etwas zu der Zeitschiene der DapaZu-Studie im Vergleich zu dem Albiglutid-Verfahren. Da ging es auch zum einen um die Titration von Zwischenschritten, aber auch darum, dass in der Albiglutid-Studie die Dosierung von Glimepirid auf 4 Milligramm begrenzt worden ist. Man hat dann zwei ähnliche HbA1c-Verläufe unter dem Sulfonylharnstoff unter Albiglutid gesehen, und das war deswegen ein großer Diskussionspunkt. Zitat: „Ich halte es für ein absolut rationales und versorgungsrelevantes Studienkonzept, dass man, wenn es versorgungsrelevante Ergebnisse bringt, nicht durch die geführte Argumentation infrage stellen sollte.“ Dem hat sich der G-BA angeschlossen. Das ist ein Zitat aus der DDG von Herrn Müller-Wieland. Für diese Studie DapaZu ist das Protokoll, die erste finale Version des Protokolls, drei Monate nach der Anhörung erstellt worden und zwei Monate, nachdem der G-BA seinen Beschluss veröffentlicht hat. Also es gibt sicherlich keine Argumentation, man hätte das nicht wissen können. Und es ist auch so, dass der G-BA in seiner Beratung zu der DapaZu-Studie selbstverständlich auch auf die Zulassung hingewiesen hat. Es gibt keine Interpretation einer Zulassung, „nur im Einzelfall wirksam“ und dann eine Umsetzung „wird im Regelfall gemacht“ wäre dasselbe. Es gibt ja auch an anderer Stelle im G-BA-Verfahren schon Beispiele. Da gibt es ebenfalls in Fachinformationen Formulierungen, nur im Einzelfall könnte, sollte etwas gemacht werden, und selbstverständlich sollte das dann nur im Einzelfall gemacht werden, denn diese Formulierung in der Fachinformation hat gute Gründe.

Ich sage kurz etwas dazu, warum diese Studie nicht nachweisen kann, dass es keine dosisbezogene Hypoglykämiegefahr gibt für die Sulfonylharnstoffe. Das, was in der Studie gemacht wird, ist, es wird titriert, und bestimmte Gründe sprechen gegebenenfalls gegen eine weitere Titration. Unter anderem wird genannt: Wenn Hypoglykämien aufgetreten sind, dann geht man nicht in eine weitere Titration. Inhaltlich sinnvoll, und das wurde dann ja auch nicht gemacht. Die Folge ist nur, dass diejenigen Patienten, die unter einer niedrigen Dosierung eine Hypoglykämie bekommen haben, natürlich gar nicht mit einer höheren Dosierung behandelt werden. Für die kann man also nicht mit einer höheren Dosierung Hypoglykämien zählen. Für die werden natürlich aber Hypoglykämien auch unter einer höheren Dosierung zu erwarten sein, völlig klar. Die Patienten, die nur mit einer höheren Dosierung Hypoglykämien bekommen, also überhaupt auf die höhere Dosierung gegangen sind, gehen konnten, weil vorher keine Hypoglykämie entstanden ist, hatten unter der niedrigen Dosierung keine Hypoglykämie, aber unter der hohen. Das heißt, diese Studie, was hier gemacht wird, sind Vergleiche von Gruppen,

die überhaupt nicht möglich sind; man kann sie schon machen, aber sie machen überhaupt keinen Sinn, um dann abzuleiten, es gäbe keine unterschiedliche Hypoglykämiegefahr abhängig von der Dosis, einmal abgesehen davon, dass das, was Sie in den Stellungnahmen präsentiert haben, auch keine Zeitadjustierung hat. Sie haben eine ganz unterschiedliche Behandlungsdauer der Patienten mit den unterschiedlichen Dosierungen. Also all das ist hier überhaupt nicht zu gebrauchen für diese Aussage.

Ich gehe jetzt auch noch einmal auf den anderen Punkt ein, den ich ganz am Anfang gesagt habe. Frau Büchner, Sie haben am Anfang geschrieben „Diese Studie weist ganz klar die Nichtunterlegenheit nach“. Diese Studie hatte als Ziel, oder als Nichtunterlegenheitsdefinition bezogen auf den HbA1c, eine obere Grenze von 0,3 im HbA1c. Sowohl im Studienprotokoll als auch in Ihrer Bewertung selbst im Dossier haben Sie angegeben, dass Sie diese Nichtunterlegenheit zum einen prüfen an den Patienten, die keine Rescue-Medikation bekommen haben, bei denen also nicht, weil der HbA1c oder der Blutzucker zu hoch war zwischendurch, Insulin bekommen haben, zum anderen aber, um die Robustheit dieses Ergebnisses zu prüfen, weitere Analysen durchführen, wo diese Patienten berücksichtigt worden sind. Ich sage jetzt auch einmal: Es macht natürlich auch Sinn, die Patienten aus der Analyse herauszunehmen bei Dapagliflozin, die besonders schlecht laufen bezogen auf Ihr Therapieziel; das verbessert natürlich das Ergebnis für Dapagliflozin dramatisch. Genau die schlechten Patienten nehmen Sie mit dieser Analyse aus der Bewertung heraus, nicht nur mit Dapagliflozin, auch bei Glimepirid; aber bei Dapagliflozin war es eben häufiger, weil die Behandlung unter Dapagliflozin viel seltener die Therapieziele erreicht hat, die Sie vorher als sinnvoll definiert haben.

Jetzt kommt noch etwas dazu. In Ihrem Dossier schreiben Sie, Sie verwenden die Methodik des IQWiG zur Bewertung der Relevanz der Ergebnisse und auch dazu, wie man die Ergebnisse, bezogen darauf, ob sie verwertbar sind, einordnen kann. Ein Punkt dabei ist: fehlende Werte in einem Ausmaß, dass es nicht mehr interpretierbar ist, 30 Prozent. Ihre Analyse zur Nichtunterlegenheit hat fehlende Werte im Ausmaß von fast 40 Prozent. Das thematisieren Sie aber überhaupt nicht. Sie widersprechen Ihrer eigenen Methodik, wenn Sie das heranziehen. Jetzt gehen wir einmal auf Ihre Sensitivitätsanalysen. Die erste Sensitivitätsanalyse ist nämlich: Sie nehmen alle Patienten und nehmen einfach den letzten HbA1c-Wert, der gemessen worden ist. Eine völlig übliche Analysemethode, die Sie in jeder Studie, die hier bisher diskutiert worden ist, sehen und die primär Analyse ist. Was sehen Sie da? Kein Nachweis einer Nichtunterlegenheit, weil die obere Grenze des Konfidenzintervalls deutlich über 0,3 ist. Zweite Analyse: Sie nehmen jetzt nicht alle Patienten, sondern nur diejenigen, die eine Rescue-Therapie bekommen haben. Ebenfalls weniger als 30 Prozent fehlende Werte, brauchbare Ergebnisse. Ergebnis: Nichtunterlegenheit nicht nachgewiesen, obere Grenze des Konfidenzintervalls größer 0,3. Sie widersprechen dem Studienprotokoll, Sie widersprechen Ihrem eigenen Studienbericht, Sie widersprechen Ihrer eigenen Methodik. Diese Studie hat alles nachgewiesen, aber sicherlich nicht eine Nichtunterlegenheit von Dapagliflozin. Und damit haben Sie natürlich ein ganz großes Problem und das macht die wesentliche Nichtinterpretierbarkeit dieser Ergebnisse aus. Sie erreichen mit Dapagliflozin die eigentlich von Ihnen als sinnvoll beschriebenen Therapieziele nicht in dem Ausmaß, wie Sie sie mit Glimepiriderreichen.

Vielleicht einen letzten Punkt, bevor ich eine kurze Aussage noch zu dem IWQOL mache, weil das auch für die Interpretation der Hypoglykämien jetzt einmal unabhängig von Nichtunterlegenheit etc. auch noch einmal wichtig ist. Es gibt ja zwei verschiedene Hypoglykämien, die Sie vorab definiert haben, zwei Definitionen. Das eine waren die bestätigten Hypoglykämien, das sind die mit einem Grenzwert unter 50 Milligramm pro Deziliter, da beträgt der Unterschied 0 Prozent versus 4 Prozent; das war vermutlich das, was Herr Hecken in dem Eingangsstatement als relativ geringen Unterschied bei den Hypoglykämien beschrieben hat. Schwere Hypoglykämien sind nicht aufgetreten. Die 70-er

haben Sie dann nachträglich berechnet, auf die sind Sie im Wesentlichen eingegangen. Es gibt ein Positionstatement der amerikanischen und europäischen Diabetesgesellschaft, das Herr Gallwitz und ich im Gespräch miteinander ja einmal thematisiert hatten, wo Sie auch darauf hingewiesen hatten, dass im Grunde genommen in dieser Empfehlung jetzt ja steckt, dass aufgrund der Bedeutung der Hypoglykämien unter 50 Milligramm pro Deziliter versus 70 Milligramm pro Deziliter keine allgemeine Empfehlung mehr gegeben wird, 70 Milligramm pro Deziliter zu erheben respektive auszuwerten. „Kann man machen, muss man nicht;“ aber die 50 Milligramm pro Deziliter erhoben werden sollten, nichtsdestotrotz aber eine klare Trennung zu schweren Hypoglykämien bestehen bleiben sollte. Wir haben also den Fall, schwere Hypoglykämien separat zu beschreiben. Hier: keinerlei Ereignisse, auch nicht unter dem Sulfonylharnstoff. 50 Milligramm pro Deziliter als bedeutendere nicht schwere Hypoglykämien, hier: 0 versus 4 Prozent, und die anderen kann man machen, muss man nicht.

Jetzt gehe ich auf die bedeutenden 50 Milligramm pro Deziliter, auf das, was Sie als primäres Studienziel ja auch mit definiert haben, ein. Da haben Sie in der Stellungnahme vorgelegt, in welchem Titrationsschritt diese Hypoglykämien aufgetreten sind. Die Tabelle, die Sie vorgelegt haben, enthält nicht nur diese Information, sondern sie enthält auch die Information, zu welchem Zeitpunkt der letzte Dosistitrationsschritt, also die letzte Dosiserhöhung, erfolgt ist und welcher HbA1c-Wert zu diesem Zeitpunkt bestand, also zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung. Was man an dieser Tabelle sieht – deswegen ist jede Diskussion allein um den Nüchternblutzucker irreführend; Sie haben nämlich auch den HbA1c als Zielkorridor definiert –, ist: 10 von 13 Patienten, die eine solche Hypoglykämie erhalten haben, 80 Prozent, haben eine Dosistitration bekommen in einem HbA1c-Bereich unter 7 Prozent, im Mittel von 6,3 Prozent, im niedrigsten Wert von 5,8 Prozent. Das ist das, was in dieser Studie gemacht worden ist. Das kann man bedauern, dass das so passiert ist, aber das zeigen Ihre Daten. Die alleinige Diskussion um den Nüchternblutzucker - wir müssen doch nur über reaktive Hypoglykämien beim Nüchternblutzucker reden, wenn über Nacht mittlerweile möglicherweise eine nächtliche Hypoglykämie entstanden ist; das ist doch keine neue Erkenntnis. Selbstverständlich zieht man den HbA1c-Wert für die Titrationsentscheidung mit hinzu. Steht in den Leitlinien, steht bei der DDG, steht sogar in der Studie eigentlich dabei. Wenn man sich das anschaut: 80 Prozent der Patienten Titration trotz niedrigem HbA1c, danach Hypoglykämie. Das ist ein weiteres Problem dieser Studie.

Der letzte Punkt, nur kurz zu dem IWQOL ganz unabhängig davon, wie man über die Eignung spricht, nur der Hinweis: Die Autoren selbst sagen, das, was hier durchgeführt worden ist, ist eine Validierung bei Patienten, die eine Gewichtsreduktion anstreben. Diese Validierung ist auf Patienten mit Typ-2-Diabetes bei einer Behandlung, die nicht auf Gewichtsreduktion ausgerichtet ist, nicht übertragbar. Das sagen die Autoren. Unabhängig davon: Sie haben überhaupt kein relevantes Ergebnis da drin, überhaupt keinen relevanten Unterschied. Auch da wieder: Wenn Sie jetzt sagen, na ja, aber wir gucken jetzt noch einmal, ob das nicht vielleicht doch relevant ist an der einen oder anderen Stelle, widersprechen Sie Ihren eigenen Methoden. Sie beschreiben nämlich in den Methoden Ihres Dossiers: Relevanzschwelle 0,2 für die standardisierte Mittelwertsdifferenz. Das haben Sie auch durchgeführt, das zeigt sich beim Unterschied: Es gibt keinen relevanten Unterschied bei diesem Punkt. Deswegen müssen Sie sich vielleicht auch nicht wundern, dass aus dieser Studie kein Zusatznutzen abgeleitet wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So, das war jetzt Fundamentalkritik. – Wer möchte? Frau Büchner, bitte.

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Ich weiß gar nicht, ob das so fundamental war oder ganz viele kleine Punkte herausgesucht worden sind, ich versuche einmal hinten anzufangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Doch, ganz viele kleine Punkte können relevant sein. Ob sie klein sind, das definieren wir dann später. Widerlegen Sie alles, dann sind wir ja glücklich.

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Keine der bestätigten Hypos tritt nach einer inkorrekten Titration auf, insofern kann ich den Punkt nicht nachvollziehen. In der DapaZu-Studie war der FPG-Wert als Titrationskriterium maßgeblich, nicht der HbA1c-Wert. Die Zielwerterreichung ist in beiden Armen äquivalent, vergleichbar. Die Zielwerte sind, wie wir alle wissen, langfristige Zielwerte. Es gab keinen festgelegten Zeitkorridor, innerhalb dessen diese Zielwerte in der DapaZu-Studie zu erreichen waren. Zu Woche 52 liegt eine signifikante Nichtunterlegenheit von Dapa im Hinblick auf den HbA1c vor, das ist so. Sie sprechen von den Titrationsentscheidungen auf 5 und 6 Milligramm, dass das laut Fachinformation Einzelfallentscheidungen sind. Die Ärzte haben tatsächlich hier patientenindividuelle Entscheidungen getroffen. Sie haben jeden einzelnen Patienten – Es war keine kollektive Entscheidung, 6 Milligramm über 4 Milligramm zu titrieren, sondern basierend auf den Patientencharakteristika und den definierten Zielwerten wurden diese Patienten oberhalb der 4 Milligramm, was gemäß Fachinformation zugelassene Titrationsschritte sind, hochtitriert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann frage ich jetzt einmal zur Überbrückung die Kliniker. Herr Kaiser hat ja gesagt: Okay, in der Studie war zugrunde gelegt, Titration erfolgt unter Betrachtung des Nüchternblutzuckers, aber das ist nach Leitlinien, nach Literatur und Gott weiß was niemals oder sollte niemals das alleinige Kriterium sein, sondern soll immer gemeinsam betrachtet werden mit dem HbA1c, er hat dann gesagt, bei Patienten, bei denen eben dann bestimmte HbA1c-Werte unterschritten worden sind, dann eben die Hypoglykämien entstanden. Wie macht man das in der Praxis? Guckt man sich den Nüchternblutzucker an, sieht das isoliert und sagt, so, jetzt titrieren wir, oder guckt man sich dann auch den HbA1c an?

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Natürlich guckt man in der Praxis nicht nur auf den Nüchternblutzucker, sondern man guckt auch auf den HbA1c, und noch viel wertvoller sind eigentlich Tagesprofile, die man holt. Unter Berücksichtigung all dieser einzelnen Werte, die Momentaufnahmen sind, versucht man dann eine Therapieentscheidung zu treffen. Auf der anderen Seite ist es schon, ich sage einmal, in vielen Studien eher so, dass man vordefiniert, dass man anhand der Nüchternblutzuckerwerte Dosisanpassungen von Medikamenten oder eine Therapieeskalation festlegt. Hier in der DapaZu-Studie war es jetzt so, dass die Abstände bei zwei Wochen in etwa lagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser noch einmal und dann Frau Bickel.

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Darf ich dazu noch einmal?

– Na klar, Entschuldigung. Frau Büchner.

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Also der mittlere HbA1c-Wert lag bei diesen Titrationsentscheidungen oberhalb von 4 Milligramm bei 7,6 Prozent, also auch nicht bei dem von Ihnen benannten Schwellenwert, und ein weiterer Parameter für diese Titrationsentscheidung war auch das von dem Patienten geführte Patiententagebuch, also es ist nicht nur die Momentaufnahme des FPG-Wertes, die hier ausschlaggebend war.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht gehe ich auf den letzten Punkt von Frau Büchner ein. Ich bin auch nicht auf den Mittelwert eingegangen, sondern ich bin darauf eingegangen, wie der HbA1c war zum Zeitpunkt der Titration auf die nächsthöhere Dosis, bevor dann die bestätigte Hypoglykämie entstanden ist. Das sind die Daten, die Sie jetzt mit der Stellungnahme vorgelegt haben. Und da war der Mittelwert 6,3 Prozent, das waren hypoglykämiegefährdete Patienten; die sind noch weiter titriert worden, und das ist ein Problem. Weil Sie immer davon sprechen, „Die Titrationsentscheidung war korrekt“:



Das sind Analysen, die Sie jetzt nachträglich durchgeführt haben, mit der Stellungnahme vorgelegt haben, die einen bestimmten Algorithmus angewandt haben. Ja selbstverständlich beziehen Sie die diese Information gar nicht ein, das ist doch das Problem. Das heißt, Sie machen diesen Algorithmus eben nur nach dem Nüchternblutzucker, den Sie hier in den Stellungnahmen haben, aber diese anderen Informationen, von denen Sie jetzt gerade sagen, die wären mit herangezogen worden, HbA1c und Profil, das haben Sie in Ihrem Algorithmus überhaupt nicht drin. Selbst bei nur Berücksichtigung der Nüchternblutzuckerwerte haben Sie schon ein Viertel falscher Titrationsentscheidungen. Jetzt nehmen Sie einmal den HbA1c und die Blutzuckerprofile dazu, da werden Sie eine ganze Menge von falschen Titrationsentscheidungen haben.

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Das ist ja jetzt eine interessante Mutmaßung, die Sie hier in Raum stellen. Das, was wir sehen anhand der Daten, ist, dass sämtliche Titrationsentscheidungen medizinisch angezeigt und adäquat waren, dass wir hier einen FPG-Wert regelhaft von über 160 haben, der weit außerhalb des in den Leitlinien vorgegebenen Korridors von 110 bis 125 liegt. Da werden Sie mir auch zustimmen, und dass es ein Ziel ist in der Diabetestherapie, die Patienten normnah einzustellen, steht, glaube ich, auch außer Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser noch einmal.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich meine, es sind ja auch verschiedene Punkte aus meiner ersten Äußerung nicht beantwortet worden, Nichtunterlegenheit nach 52 Wochen der einen Analyse; ich habe Sie auf den Widerspruch aufmerksam gemacht, den Sie damit zwischen Ihrem eigenen Studienbericht, Ihrem Studienprotokoll, Ihrem Dossier haben, weil Sie die Sensitivitätsanalysen, die die Robustheit nicht nachgewiesen haben, wiederum nicht erwähnt haben. Aber da kommen wir, glaube ich, irgendwie nicht weiter.

Ich habe eine andere Frage. Sie haben am Anfang erwähnt, diese DapaZu-Studie sei ja und auch nur für Deutschland geplant worden. Ich sage einmal so, es gibt natürlich die Beratung, die hier beim G-BA durchgeführt worden ist. Wir haben über Dinge gesprochen, die Sie ganz offensichtlich so nicht beachtet haben. Jetzt ist es so, dass vor zwei Wochen der Bewertungsausschuss der EMA getagt hat und da die Feststellung getroffen wurde, dass Sie den Zulassungsantrag für die Fixkombination Saxagliptin/ Dapagliflozin zurückgezogen haben. Warum hat das jetzt hier eine Bedeutung? In der Äußerung der EMA ist zu lesen, dass der Zulassungsantrag gestellt wurde auf Basis von zwei Studien, einer Studie mit Insulin; um die müssen wir uns jetzt hier nicht weiter kümmern. Das andere ist eine dreiarmlige Studie, die aber nicht weiter benannt wird mit ihrem Namen, eine dreiarmlige Studie, die genauso aufgebaut ist wie die DapaZu-Studie. Ich habe zwei Fragen dazu. Die erste Frage ist: War die DapaZu-Studie Gegenstand Ihres Zulassungsantrags von Saxagliptin/Dapagliflozin, weil das theoretisch möglich ist, weil ein dritter Arm ja mitgeführt worden ist mit Saxagliptin? Die zweite Frage, die ich habe, ist: Wenn das so ist, welche Major Objections; denn das ist der Grund, den Sie angegeben haben als Firma, warum Sie den Zulassungsantrag zurückgezogen haben, sind von der Zulassungsbehörde formuliert worden, und haben sie etwas mit der DapaZu-Studie zu tun?

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

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Das weiß ich nicht, dazu kann ich Ihnen leider nichts sagen, inwieweit dieser Zulassungsantrag die DapaZu-Studie umfasst.

**Herr Kaiser:** Dann hätte ich eine andere Frage. Wenn er sie nicht umfasst, dann wäre ja Ihr Dossier unvollständig, da muss es ja noch eine andere Studie geben, die diese drei Arme hat.

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Tut mir leid, wir können das gerne noch einmal nachvollziehen, aber zu diesem Zulassungsantrag – – Wir sind nicht eingebunden in die Zulassungsanträge, das ist ein globaler Vorgang, der nicht mit den nationalen Landesgesellschaften abgestimmt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Weitere Fragen. Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte noch einmal zurückkommen auf das, was wir vorhin diskutiert hatten, nur damit es nicht so stehenbleibt zu den Genital- und Harnwegsinfektionen. Nach den Zahlen, die mir vorliegen – aber vielleicht haben Sie einen anderen Datenschnitt oder andere Zahlen – sind sie ziemlich exakt gleich häufig. Nur damit das im Protokoll jetzt nicht unwidersprochen stehenbleibt: Genitalinfektionen 8,0 Prozent, Harnwegsinfektionen 7,7 Prozent im Dapagliflozin-Arm. Abbrüche übrigens auch in einer ähnlichen Höhe mit 8,6 Prozent.

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

**Herr Schulze (Astra):** Ich möchte dazu nur ganz kurz auch noch ergänzen, dass bei den Genitalinfektionen und bei den Harnwegsinfektionen natürlich ungefähr vergleichbare Ereigniszahlen vorliegen. Bei den Harnwegsinfektionen handelt es sich allerdings um ein Ergebnis, das, bezogen auf die Methodik, die das IQWiG auch bemüht, um ein nicht klinisch relevantes Ergebnis handelt, wenn man das Effektmaß und das Konfidenzintervall betrachtet. Wir sehen zudem bei den Harnwegsinfektionen zwei Abbrüche im Sulfonylharnstoff-Arm und keinen einzigen im Dapagliflozin-Arm.

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

**Herr Dr. Rodewyk:** Ich habe zwei Fragen. Stimmt es, dass in Japan diese Harnwegsinfektionen eigentlich überhaupt gar keine Rolle spielen, weil die andere Toiletten haben? Das andere ist – –

(Heiterkeit)

– Ja, ich meine, es ist ein Hygieneproblem. Ich höre bei den SGLT-2-Hemmern von diabetologischen Schwerpunktpraxen: Die einen sagen, wir kennen das Problem mit den Harnwegsinfektionen und mit den Genitalinfektionen so gut wie gar nicht, weil wir eine unheimlich gute Aufklärung machen und den Leuten sagen, wie sie Hygiene betreiben sollen, und in anderen Praxen, wo das weniger gemacht wird, kommt das häufiger vor. Das ist ein Punkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt gehen wir von der Titration zur Toilettenbeschaffenheit. Das ist jetzt eine spannende Wendung.

**Herr Dr. Rodewyk:** Ich habe noch einen zweiten Punkt. Wenn man sich die EMPA-REG-Studie anguckt, dann haben wir ganz zu Beginn schon eine Aufteilung, in der kardiovaskulären Risikosituation waren das Hochrisikopatienten, aber Sie haben jetzt ein Jahr lang nicht unbedingt Hochrisikopatienten behandelt. Sieht man in dieser Richtung– die Kardiovaskuläre Situation war jetzt nicht Ihr primäres Ziel – aber sieht man dieser Richtung, dass sich etwas Positives tut? Denn Ihre DECLARE-Studie hat ja auch nicht die Hochrisikopatienten drin, und wenn man sich die europa- und weltweiten Zahlen anguckt, sieht man ja auch deutliche Vorteile von SGLT-2-Hemmern. Das war jetzt hier noch gar kein Thema, deswegen.

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

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Ja, ich übergebe gleich an Herrn Rist. Ich wollte noch einmal zur DECLARE-Studie sagen: Wir haben auch die Patienten mit manifester CV-Vorerkrankung in der DECLARE-Studie, aber auch die anderen mit multiplen Risikofaktoren, schon auch die Hochrisikopatienten. Und zu dem ersten Teil der Frage, also nicht zu den Toiletten, sondern zu der danach, übergebe ich einmal an Herrn Rist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also: Wer sich häufiger sauber macht, kriegt weniger Pilz, wenn er es richtig macht. Das können wir, glaube ich, evidenzbasiert festhalten. Sonst müssen wir noch ein externes Gutachten über die Wirkung von japanischen Spül- und Sprühtoiletten mit Beimischung von Chemikalien oder so etwas – – Ich habe zum Beispiel Maulwurfsgift, wenn du das drauftust, kriegst du auch keinen Pilz mehr, das wird aber nicht mehr verkauft. – Jetzt Herr Rist zum Rest.

**Herr Dr. Rist (Astra):** Zu den Fragen der kardiovaskulären Ereignisse bei DapaZu. Da zeigt sich innerhalb dieses Jahres kein Unterschied. 1,3 Prozent in der Dapa/Metformin-Gruppe und 1,6 Prozent in der Glimperid/Metformin-Gruppe. Das ist auch ganz unterschiedlich verteilt, das ist nicht ablesbar. Man darf auch nicht vergessen, das ist ja nur ein Jahr gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar. – So. Weitere Fragen? Nein. – Frau Büchner, zusammenfassend, wenn Sie möchten.

**Frau Dr. Büchner (Astra):** Vielen Dank für die abschließenden Worte, die mir jetzt hier obliegen. Wir sind nach wie vor der Auffassung, dass sowohl die 04er-Studie zu berücksichtigen ist bei dieser Bewertung als auch die DapaZu-Studie. Ich glaube, im Hinblick auf diese Dosierung, es wäre kein anderes Studiendesign möglich gewesen, um die zVT adäquat abzubilden. Damit möchte ich auch schließen für heute.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Büchner. Danke schön an alle, die hier waren und uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt zu werten haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:17 Uhr