

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Insulin glargin/Lixisenatid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. Juli 2018  
von 14:38 Uhr bis 15:34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Schwedler  
Herr Dr. Zehendner

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

Herr Görgen  
Frau Prof. Dr. Kretschmer

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **MSD Sharpe & Dohme GmbH (MSD)**:

Frau Dr. Jannowitz  
Frau Schmid

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

Frau Dr. Hotzy  
Herr Dr. Pieperhoff

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

Herr Dr. Bornholdt  
Herr Dr. Kuklan  
Herr Prof. Dr. Paar  
Herr Volz

Angemeldete Teilnehmer von der **Deutschen Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Gallwitz  
Herr Prof. Dr. Seufert

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

Frau Melchior  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:35 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren zu Suliqua. Die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Mai 2018 ist Basis der Stellungnahmen und der heutigen mündlichen Anhörung. Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, dann als Fachgesellschaft die DDG, als weitere pharmazeutische Unternehmer MSD Sharpe & Dohme, Boehringer, Novo Nordisk und Lilly sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Zunächst obliegt mir wieder die mühselige Verpflichtung, die Anwesenheit hier für das Protokoll abzufragen: Für Sanofi müsste zum einen Herr Dr. Bornholdt anwesend sein, dann Herr Dr. Kuklan, Herr Professor Paar und Herr Volz – sie sind alle da, jawohl. Außerdem müsste Herr Professor Gallwitz da sein – ja, er ist da, ihn habe ich gesehen –, ebenso Herr Professor Seufert – er ist auch da. Für Boehringer müssten Herr Schwedler und Herr Dr. Zehendner da sein – jawohl –, für Lilly Frau Professor Kretschmer – ja, sie war eben auch schon da – und Herr Görgen – er ist auch da –, dann für MSD Frau Dr. Jannowitz und Frau Schmid – ja –; dann für Novo Frau Dr. Hotzy – ja, sie ist da – und Herr Dr. Pieperhoff – jawohl – und schließlich für den vfa wieder Frau Melchior und Herr Rasch. – Es ist niemand mehr da, der nicht aufgerufen worden ist.

Ich weise der guten Ordnung halber, obwohl Sie alle das ja schon bis zum Erbrechen kennen, darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Deshalb nennen Sie bitte Namen und entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft.

Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer einleitend Gelegenheit zur Stellungnahme, zur zusammenfassenden Darstellung seiner Position, bezogen auf die IQWiG-Dossierbewertung. Vielleicht könnten Sie auch zwei, drei Takte dazu sagen, wieso Sie kurz nach Einführung dann sofort AV gegangen sind. Das ist erklärungsbedürftig; aber eigentlich auch wieder nicht unbedingt erklärungsbedürftig.

Eine weitere entscheidende Frage mit Blick auf die Wirkstoffkombination Lixisenatid/Insulin glargin plus Metformin wäre folgende: Welche Rolle spielt eine Dreifachkombination für die Therapiesituation, wenn Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutsenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert? Dann stellt sich die Frage: Sind die schönen Ergebnisse der LixiLan-O vor dem Hintergrund des in der Studie gewählten Titrationsziels für die Nüchternplasmaglukose auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar? Eine entscheidende Frage bezieht sich auf das Nebenwirkungsprofil der Fixdosiskombination gegenüber den derzeit in Deutschland verwendeten GLP-Rezeptoragonisten: Wie wird hier das Verhältnis eingeschätzt? Das ist ja eine der zentralen Fragen. – Wer möchte einführen? – Herr Professor Paar, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Zu uns noch einmal: Herr Kuklan und Herr Volz sind Experten, was das Dossier und die Stellungnahme betrifft, Herr Bornholdt zur Rechten von mir Experte für Market Access. Ich bin aus der Medizin. Ganz herzlichen Dank für die Möglichkeit zu dem üblichen kurzen Statement.

Suliqua ist eine fixe Kombination zwischen einem Analoginsulin und einem GLP-Rezeptoragonisten. Die beiden Substanzen sind pharmakologisch komplementär und additiv. Insulin bewirkt, wie Sie wissen, eine starke Blutzuckersenkung. Die GLP-Komponente hat den Vorteil, dass sie kein Hypoglykämierisiko hat, weil sie den Blutzuckerspiegel nur dann senkt, wenn er erhöht ist.

Der G-BA hat sich schon vor mehr als zehn Jahren mit dem Therapieprinzip GLP-Rezeptoragonisten befasst. 2007 gab es einen Therapiehinweis, Exenatide, und schon damals hat der G-BA festgesetzt und beschrieben, dass man die Substanz dann einsetzen sollte, wenn Basalinsulin versagt hat und wenn eine weitere Steigerung der Basalinsulindosis eigentlich, ehrlich gesagt, nur noch Gewichtszunahme und Hypoglykämien bewirkt. Die Klasse hat in den letzten Jahren die ersten zwei positiven kardiovaskulären Outcome-Studien gesehen. In den kardiovaskulären Outcome-Studien ist auch die Hälfte der Patienten mit dieser Kombination behandelt worden, sodass man medizinisch meines Erachtens wirklich sicher von einer Sinnhaftigkeit ausgehen kann.

Unsere Stellungnahme hat sechs Punkte. Gute Tradition ist, sie nicht alle zu wiederholen; das werde ich auch nicht machen. Überlegungen bei Markteinführung hatten Sie gerade angesprochen; sie würde ich ganz gerne zusammenfassen: Wir hatten, als wir in den Markt einführten, die Situation, dass sechs neue Antidiabetika vom Markt gegangen waren, Opt-out gesehen hatten. Die Gründe sind klar: hohe Hürden für den Zusatznutzen und auch eine preiswerte generische Vergleichstherapie, die eine Preisverhandlung ohne Zusatznutzen naturgemäß extrem schwierig macht. Lixisenatide war als eine der sechs Substanzen auch in ein Opt-out gegangen.

Der nächste Punkt ist, dass die GLP-Rezeptoragonisten einerseits durch den Therapiehinweis des G-BA, aber auch durch Quoten auf KV-Ebene insgesamt reguliert sind. Das ist Punkt eins. Das hat uns dazu veranlasst, unmittelbar AV zu stellen, weil wir wirklich für die Patienten ein Opt-out vermeiden wollten, falls man sich nicht einigen kann, und wir der Meinung sind, dass Opt-outs weder für Patienten noch für den Arzt eine gute Sache sind, wenn ich es einmal so sagen darf.

Wir haben uns trotz der medizinischen Vorteile, die wir sehen, dazu entschlossen, weiterhin keinen Zusatznutzen zu beantragen. Es ist sicher angenehmer für die Patienten, zwei Therapieprinzipien mit einer Spritze und nicht mit zwei applizieren zu müssen; aber dennoch war klar, dass wir nach den entsprechenden Methodenpapieren nicht davon ausgehen konnten, einen Zusatznutzen für die Substanz, also für die fixe Kombination, zu erhalten.

Wir haben uns weiterhin – dies haben Sie angesprochen – für die Zukunft entschlossen, den peachfarbenen, zu deutsch pfirsichfarbenen Suliqua-Pen nicht wieder in Verkehr zu bringen. Das ist der Pen, der nach Versagen von OAD dem Patienten direkt die Kombination von zwei neuen Therapieprinzipien zur Verfügung stellen würde. Wir glauben, dass es doch eher sinnvoll ist, den nächsten Schritt zum Beispiel mit Basalinsulinen zu gehen und dann erst weiter zu eskalieren. Das war die Überlegung. Sie hatten ja angesprochen, dass ich kurz zu AV und zu weiteren Gedanken Stellung nehmen möge.

Wir sind der Überzeugung, dass Suliqua dann eingesetzt werden sollte, wenn eine Optimierung der Basalinsulintherapie nicht zum Erfolg geführt hat und, wie es in dem PET-Therapiehinweis geschrieben wurde, eigentlich damit zu rechnen ist, dass es nur noch Gewichtszunahme und vermehrte Hypoglykämien gibt. In dieser Konstellation ist nach unserer Auffassung die nicht einzige, aber doch medizinisch absolut sinnvollste zweckmäßige Vergleichstherapie zu diesem olivfarbenen Pen die intensiviertere Insulintherapie. Sie ist heute in Deutschland die mit Abstand am häufigsten verschriebene Medikation, wenn Basalinsulin versagt hat. Die Mischinsulinverordnungen sind in den letzten vier Jahren um circa ein Drittel zurückgegangen. Sowohl die LixiLan-L-Studie zur fixen Kombination als auch die Studie GetGoal-Duo 2 zu der freien Kombination haben gezeigt, dass nach nicht ausreichender Wirkung von Basalinsulin diese kombinierte Gabe in der Tat zu besserer Blutzuckerzielwerterreichung führt und nicht das Risiko von Gewichtszunahme und Hypoglykämie mit sich bringt.

Auch den folgenden Punkt hatten Sie angesprochen: Im Zusammenhang mit dem Verzicht auf dieses weitere Inverkehrbringen des peachfarbenen Pens kann man vielleicht denken, dass die Feststellung

eines geringeren Nutzens, was zu deutsch „Schaden“ heißt, für Sanofi keine oder wenig Relevanz hat und dass man das hier gar nicht groß diskutieren möchte. Aber das ist nicht der Fall, weil dieser Pen auch in anderen europäischen Ländern vertrieben wird, inzwischen auch sehr erfolgreich zum Beispiel in Ungarn, und wir wirklich nicht davon ausgehen können, dass andere Länder und die Ärzte in anderen Ländern verstehen, warum jetzt plötzlich ein höherer Schaden befürchtet wird, obwohl die EMA diesen Schaden nicht gesehen hat. Ich möchte einmal wörtlich aus dem EPAR zitieren; dort hat die EMA geschrieben:

Die Mehrheit der Patienten, die unter Übelkeit und Erbrechen litten,

– das sind die entscheidenden Nebenwirkungen –,

hatten nur ein bis zwei Episoden, und diese waren zu 99 Prozent mild bis moderat. Insgesamt weist die fixe Kombination ein vergleichbares Sicherheitsprofil auf wie die beiden einzelnen Komponenten.

Wir möchten den G-BA daher bitten, sich bei der endgültigen Bewertung der Sichtweise der Europäischen Zulassungsbehörde anzuschließen und nicht durch einen anderen Beschluss zumindest in anderen Ländern Missverständnisse in Bezug auf die positive Nutzen-Risiko-Bewertung der EMA zu erzeugen.

Weitere Punkte in der Stellungnahme beziehen sich auf die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier hat der G-BA in einer Beratung vom 16. Juni 2017 festgestellt und dies auch niedergeschrieben – das zitiere ich auch wörtlich –:

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutzucker selbstkontrollen ein- bis dreimal täglich geführt werden. ... Im Rahmen einer ICT

– also im Rahmen dieser Eskalation einer nicht optimalen Basalinsulintherapie –

sind vier bis sechs Messungen pro Tag nötig.

Der G-BA hat in der Beratung also sehr klar gemacht, dass die zVT nach Versagen einer Basalinsulintherapie eine deutlich teurere Intensivierung der Insulintherapie ist. Das ist auch der Punkt für den Optimismus, den wir haben, vielleicht doch eine erfolgreiche Preisverhandlung auch ohne Zusatznutzen führen zu können; das hat es ja auch bei anderen Produkten von Sanofi schon gegeben. Wir halten es für durchaus denkbar, Suliqua, also den oliven Suliqua-Pen nach Basalinsulinversagen, zu einem Tagestherapiepreis in den deutschen Markt zu bringen, der nicht höher sein muss als die Kosten einer intensivierten Insulintherapie, wenn man alles zusammennimmt, begleitende Messungen usw. Wir gehen darüber hinaus auch davon aus, dass bei einer erfolgreichen Preisverhandlung mit einem Ergebnis, das dann natürlich nicht oberhalb der Kosten der zVT liegt, der Preis von Suliqua deutlich unterhalb der aktuellen Kosten der freien Kombinationen von Insulin und GLP-Rezeptoragonisten, die in Deutschland verfügbar sind, liegen dürfte. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Paar. – Ich habe die erste Wortmeldung von Frau Bickel; dann kommt Herr Kaiser.

**Frau Bickel:** Herr Professor Paar, Sie sprachen gerade zur Patientengruppe zu Fragestellung 2 an, dass für Patienten, die unzureichend auf eine BOT angesprochen haben, aus Ihrer Sicht die intensivierte Insulintherapie eigentlich die zweckmäßige Vergleichstherapie sei. Hierzu würde ich gerne die Kliniker befragen: Wenn die BOT versagt haben, was ist letztendlich die nächste Steigerung, die man macht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Fangen wir mit Herrn Gallwitz an, dann kommt Herr Seufert.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Es ist durchaus so, dass tatsächlich, wenn eine basal oral unterstützte Therapie eben mit oralen Antidiabetika und einem Basalinsulin nicht ausreicht, eine Intensivierung der Insulintherapie nach den bisherigen Leitlinien vorgesehen ist. Das kann man entweder so machen, dass man mit der Mahlzeit, bei der die Blutzuckeraussschläge am höchsten sind, mit einer zusätzlichen kurzwirksamen Insulingabe anfängt oder dies gleich für alle drei Mahlzeiten macht. Am häufigsten ist es so, dass es im Grunde genommen gleich für alle drei Mahlzeiten gemacht wird, weil es auch der gleiche Schulungsaufwand für die Patienten ist und es dafür die entsprechenden Schulungsprogramme gibt.

Was die Fachgesellschaften angeht, gibt es jetzt allerdings einen gewissen Umdenkprozess dahingehend, dass die europäische und die amerikanische Diabetes-Gesellschaft derzeit ein Positionspapier verfassen, das auf der amerikanischen Jahrestagung der Diabetes-Gesellschaft zur Diskussion gestellt wurde und im Oktober dann auf der europäischen Jahrestagung verabschiedet werden soll. In diesem Papier tendiert man dahin, Basalinsulin früher mit GLP-1-Rezeptoragonisten zu kombinieren, und zwar mit der Begründung, dass dies eine Therapie sei, die weniger komplex ist als eine intensivierte Insulintherapie und die mit weniger Hypoglykämien, mit weniger notwendigen Blutzuckermessungen sowie einem durchaus geringeren Schulungsaufwand einhergeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Dr. Gallwitz. – Herr Professor Seufert ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Seufert (DDG):** Dem ist vielleicht noch hinzuzufügen, dass die Erhöhung der Anzahl der prandialen Insulingaben bei einer Intensivierung der Therapie mit intensiveren Blutzuckermessungen einhergeht. Die Patienten müssen entsprechend mindestens viermal, sechsmal, achtmal messen; dies zeigt die Realität.

Zum zweiten Aspekt der Kombination, also dazu, Basalinsulin mit GLP-1-Rezeptoragonisten zu kombinieren, gibt es neuere Studiendaten, die zeigen, wenn ICT, intensive Insulintherapie, versus Basalinsulingabe plus GLP-1-Rezeptoragonist head-to-head miteinander verglichen worden ist, dass tatsächlich bei vielen Patienten diese prandiale Insulingabe wirkungsadäquat durch einen GLP-1-Rezeptoragonisten ersetzt werden kann.

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

**Frau Bickel:** Sie sprachen eben von einem Therapieregime, bei dem Sie zu den Mahlzeiten kurzwirksames Insulin hinzugeben. Aber ist das dann gleichzeitig noch mit basalem Insulin am Abend?

**Herr Prof. Dr. Seufert (DDG):** Ja.

**Frau Bickel:** Ja. Okay. – Wo sehen Sie denn den Stellenwert der CT?

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Der Stellenwert der konventionellen Insulintherapie mit einer zweimal täglichen Injektion von Mischinsulin hat in Deutschland, aber auch weltweit in den letzten Jahren kontinuierlich abgenommen, vor allem aufgrund der schwierigen Steuerbarkeit im täglichen Leben der Patienten mit einer erhöhten Hypoglykämiegefahr vor allem zwischen den Hauptmahlzeiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Seufert, Ergänzung.

**Herr Prof. Dr. Seufert (DDG):** Wir setzen aus diabetologischer Sicht die Mischinsulintherapie, also konventionelle Insulintherapie, in der Regel bei Patienten in Pflegeheimen ein oder wenn der Sozial-

dienst zweimal am Tag kommt, damit er nicht dreimal am Tag kommen muss, obwohl es vielleicht indiziert wäre, dass die Patienten vom Sozialdienst diese Mischinsulindosen bekommen. Es ist immer die zweitbeste Lösung bei den meisten Patienten, weil es eben Phasen der Überinsulinisierung und Phasen der Unterinsulinisierung gibt, wenn dann entsprechend Löcher kommen und damit in diesem Regime eine höhere Hypo-, aber auch eine höhere Hyperglykämiegefahr besteht.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Dann fange ich einmal mit diesem Thema an. Wir haben sicherlich auch noch zu den anderen Punkten Fragen. Ich habe zumindest noch zu einigen Darstellungen auch der GetGoal-Duo-2-Studie, die Sie in Ihre Stellungnahme aufgenommen haben, eine Frage. Aber bleiben wir zunächst bei der konventionellen Therapie.

Herr Paar, Sie haben in Ihren Unterlagen eine Auswertung vorgelegt und sie gerade auch zitiert, nach der in den letzten vier Jahren der Mischinsulinanteil oder die Anzahl der Packungen zu Mischinsulin um 33 Prozent zurückgegangen sein soll. Das kann man so aus den Daten natürlich nicht ablesen. Sie haben für 2014 ein paar Monate und für 2018 ein paar Monate. Die einzigen Jahre, die Sie vollständig haben – Sie haben sehr starke Fluktuationen zwischen den Monaten –, sind 2015 bis 2017. Da haben Sie einen Rückgang von nicht einmal 20 Prozent, also deutlich weniger.

Davon unabhängig haben Sie hier noch eine Packungsanzahl von 300.000. Diese Anzahl Packungen bedeutet Folgendes: Wenn man einmal sagt, mit einer Packung kommen die Patienten etwa einen Monat weit – das ist jetzt einfach eine Berechnung von 50 Einheiten pro Tag bei den normalen Packungsgrößen –, dann haben Sie hier 100.000 Patienten, die Sie mit einer solchen konventionellen Therapie behandeln. Sie selber haben in Ihrem Dossier in der Indikation, wozu der G-BA eine Insulintherapie beschrieben hat und bei der Sie sagen, dass nur die intensivierete Insulintherapie infrage kommt, 70.000 Patienten beschrieben. Das beißt sich für mich.

Ich glaube, Sie können mit einer solchen einfachen Analyse, dass da die Packungszahlen ein bisschen zurückgingen, nicht den Beweis führen, dass die Mischinsulintherapie – das ist die konkrete Frage – nach Versagen einer basalunterstützten Therapie im Vergleich zu einer intensivierten Insulintherapie praktisch keine Rolle mehr spielt. Es geht nicht darum, ob ich die intensivierete Insulintherapie zum Beispiel bei 60 Prozent und die andere bei 40 Prozent anwende. Natürlich ist die intensivierete Insulintherapie eine relevante Therapieoption. Sie aber sagen, im Grunde genommen kommt nur die intensivierete Insulintherapie infrage, was konkret bedeuten würde: Diejenigen Patienten, für die eine basalunterstützte Therapie nicht ausreichend ist, sollen jetzt allesamt eine intensivierete Insulintherapie bekommen. Das ist natürlich ein bisschen kritisch. Die Größenordnung habe ich Ihnen mit den 300.000 Packungen, die Sie nach wie vor noch haben, eben beschrieben.

Sie haben in Ihrer Stellungnahme auch das Statement der ADA zitiert, nach der – das kann man aber so nicht daraus lesen – kein optimaler Therapieerfolg mit der konventionellen Therapie zu erreichen wäre. Ich würde gerne den letzten Satz aus diesem Statement zitieren. Dieser letzte Satz bedeutet, jetzt natürlich übersetzt, weil es ja ein englischer Text ist: Nicht der Patient muss sich an die Insulintherapie anpassen, sondern die Insulintherapie muss sich an den Patienten anpassen.

Deswegen wird eben in diesem Statement die intensivierete Insulintherapie und die basal unterstützte Therapie, die übrigens im Gegensatz zu der sogenannten Basal plus steht, bei der man einmal ein prandiales Insulin gibt, als eine relevante Therapieoption für einen großen Teil der Patienten angesehen. Nichts anderes ist das, was wir in unserer Dossierbewertung auch gemacht haben. Wir haben ja nicht gesagt, dass die konventionelle Therapie die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie ist, son-

dern dass es selbstverständlich eine ausreichend große Anzahl von Patienten gibt, für die die konventionelle Therapie die sachgerechte Therapie ist.

Ich würde gerne Herrn Gallwitz und Herrn Seufert fragen, weil Sie gesagt haben, das sei weltweit rückläufig: Welche Publikation können Sie dazu benennen? Mir sind Publikationen aus 2017 bekannt, die allerdings naturgemäß einen Zeitraum von vor 2017 umfassen, und da ist die konventionelle Therapie konstant, quer durch Europa auf verschiedenen Levels, zwischen den Ländern unterschiedlich, aber konstant über alle Jahre. Welche konkrete Publikation können Sie benennen, mit der nachgewiesen werden kann, dass in dieser konkreten Situation, da basal unterstützte Therapie nicht mehr ausreichend ist, die konventionelle Therapie nur noch eine untergeordnete Rolle spielt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Seufert, bitte.

**Herr Prof. Dr. Seufert (DDG):** Wir wurden gefragt, wie wir die klinische Situation einschätzen. Ich hatte es nicht gesagt. Es steht uns sozusagen aus klinischer Sicht nicht an, aus dem Rückgang der Packungsgrößen oder der Verordnungsgeschichte zu schlussfolgern, dass die Mischinsulintherapie eine untergeordnete Therapie ist oder rückläufig ist.

Die Tatsache, dass die Mischinsulintherapie über die Jahre hinweg stabil bleibt, mag tatsächlich der Tatsache geschuldet sein, dass es wirklich ganz spezifische Patientengruppen sind, die eben nur oder präferenziell mit einer solchen Therapie behandelt werden. Sie sagen ja, es ist eine substanziale Patientengruppe; das würde ich persönlich nicht infrage stellen; aber das sind eben solche Patienten, die ich so skizziert habe.

Sie sagen, die Insulintherapie muss sich an die Patienten anpassen. Bei der konventionellen Insulintherapie ist es aus klinischer Sicht tatsächlich so, dass die Patienten sich sehr stark nach dieser konventionellen Insulintherapie richten müssen: Sie brauchen regelmäßige Mahlzeiten, einen regelmäßigen Tagesablauf, damit die konventionelle Insulintherapie auch ihren klinischen Effekt zeigen kann. Ich würde jetzt aus meiner klinischen Sicht nicht über die Packungsmengen argumentieren, sondern über die Erfahrungen, die man im klinischen Alltag mit dieser Form der Therapie macht.

**Herr Dr. Kaiser:** Herr Seufert, vielen Dank. Vielleicht noch zu einer Klarstellung hinsichtlich der Anpassung an die Insulintherapie. Natürlich müssen sich die Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie auch an die Insulintherapie anpassen, weil sie durch das Selbstmanagement bestimmte Handlungen vollführen müssen, um dann eine bestimmte Insulintherapie durchführen zu können. Das ist immer eine Abwägung, und so ist das in dem ADA-Statement auch beschrieben, selbstverständlich. Im Grunde genommen heißt es: Nicht die intensivierte Insulintherapie ist für jeden Patienten geeignet, auch nicht die konventionelle Therapie ist für jeden Patienten die beste, sondern für beide gibt es mehrere Vor- und Nachteile, und beides sind relevante Patientengruppen und auch von relevanter Größe – das ist ja für das Verfahren hier entscheidend –, sodass beide Therapien abhängig von den Patienten infrage kommen.

Dann würde ich meine Frage bezüglich der Publikation an Herrn Paar richten. Herr Paar, auch Sie haben gesagt, das ist rückläufig. Ich habe eben beschrieben, warum man das aus meiner Sicht – Herr Seufert hat das bestätigt – aus Packungsgrößen nicht ableiten kann, insbesondere nicht aus alleiniger Beschreibung von Packungsgrößen, ohne einen Vergleich mit anderen Therapien anzustellen. Ich habe eben benannt, dass es Publikationen aus 2017 gibt, die das konstant halten. Übrigens, nur damit es da kein Missverständnis gibt: Etwa 30 Prozent haben dann nach vier Jahren eine konventionelle Therapie, und etwa 30 Prozent haben eine intensivierte Insulintherapie, also in gleicher Größenordnung. Die Frage ist: Können Sie eine Publikation benennen, die nachweist, dass die inten-



sivierte Insulintherapie bei dieser konkreten Patientengruppe der Fragestellung 2 weitaus überwiegend im Vergleich zu konventionellen Therapien in Deutschland angewandt wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich hatte eine Meldung von Herrn Bornholdt. – Bitte.

**Herr Dr. Bornholdt (Sanofi):** Dazu noch zwei Punkte. Das eine ist: Wir haben hier primär abgesetzte Einheiten genommen, also wir sind ... (akustisch unverständlich) auf die Einheiten gegangen, weil es schon einmal etwas präziser ist.

Zum Thema, wie viele Patienten jetzt auf einer ICT oder auf einer konventionellen Insulintherapie sind, ist es auch sehr klar: Natürlich sind auch signifikantere Anzahlen von Patienten auf einer CT, aber es sind halt nur knapp ein Viertel der Patienten in Deutschland, die bei Typ 2 auf einer ICT sind.

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

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Herr Kaiser, wir hätten, so muss man selbstkritisch sagen, in unserer Stellungnahme nicht suggerieren sollen, dass die ICT die einzige Möglichkeit ist. Ich glaube, es ist besser angebracht, das zu wiederholen, was die klinischen Experten gerade sagten. Es ist eine meines Erachtens medizinisch sehr sinnvolle Therapie, und Patienten, die in der Lage sind, diese ICT zu erhalten und auch zu managen, sind sicherlich damit medizinisch am sinnvollsten bedient, so wie ich es auch im Eingangsstatement gesagt habe.

Natürlich kann man jetzt die Publikationen fordern. Wir tun das, was man als pharmazeutischer Hersteller macht, was Herr Bornholdt sagte: Wir gucken uns die Verordnungszahlen an, die IMS-Zahlen, und wir sehen genau, wie Herr Professor Gallwitz sagte, einen Rückgang der CT bei diesen Daten, die wir haben. Aber eine spezielle Publikation, die Ihnen das jetzt genau belegt, haben wir nicht. Das haben wir auch in der Stellungnahme eben anhand der Verordnungszahlen, so wie wir sie auswerten können, versucht darzulegen.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Dann wäre es so – das ist jetzt aber erst einmal nur meine persönliche Zusammenfassung –, dass Sie insbesondere mit ihrem vorletzten Statement das Vorgehen bestätigt haben. Wir haben ja nicht gesagt, die ICT ist keine relevante Therapie, sondern, die ICT ist eine relevante Therapie. Aber selbstverständlich hätten auch wir uns Studien angeschaut, die mit einer CT als Vergleichsgruppe durchgeführt worden wären, und hätten geschaut, wie dann die Evidenz für das Kombinationspräparat ist.

Darf ich zudem, Herr Hecken, noch die Frage zur GetGoal-Duo-2-Studie stellen? – Die GetGoal-Duo-2-Studie ist diejenige Studie, die aus unserer Sicht zu der Fixkombination keine Aussicht geben kann, die sich aber nach Ihrer Einschätzung genau in dieser Fragestellung 2 bewegt, also Patienten betrifft, die mit der basal unterstützten Therapie nicht ausreichend behandelt sind. Das ist ja auch aus Ihrer Sicht die entscheidende Fragestellung.

Wir haben beschrieben, dass die GetGoal-Duo-2-Studie, die ja keine Zulassungsstudie für die Fixkombination ist, mit der losen Kombination, also den Einzelsubstanzen, durchgeführt worden ist. Die Tatsache, dass die Fixkombination eben ein fixes Verhältnis hat und nur mit bestimmten Pens gegeben werden kann, schränkt genau dieses Verhältnis von Lixisenatid und Glargin in einem bestimmten Ausmaß ein. Ganz konkret ist das für diesen zweiten Pen eben ein Verhältnis von 1 zu 3 mit einer maximalen Glargin-Dosis von 60 Einheiten pro Tag.

Nun haben Sie in Ihrer Stellungnahme beschrieben, dass aus Ihrer Sicht die Studie dennoch relevant sei. Sie haben da beschrieben, wobei meine Frage jetzt wäre, ob ich das richtig verstehe, dass ein relevanter Anteil der Patienten ja eine Glargin-Dosis erhalten habe, wie sie auch mit diesem Oliv-Pen gegeben werden könnte, und Sie schreiben hier von einem Drittel der Patienten. Ist also Ihre Aussage, weil ein Drittel der Patienten in der Studie diese Glargin-Dosis bekommen hat, die man mit dem Pen erhalten kann, ist die ganze Studie relevant, habe ich das richtig verstanden? – Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage, die ich im gleichen Zusammenhang habe: Sie schreiben dann weiter, da ein Dosisverhältnis von 1,5 bis 6 zu 1 von Glargin zu Lixisenatid bei diesen Patienten gesehen worden sei, seien diese Ergebnisse auch auf den Oliv-Pen übertragbar. Der Oliv-Pen hat allerdings ein Dosisverhältnis von konstant 3 zu 1. Wie meinen Sie das? Beides verstehe ich nicht.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Ich würde dann gleich an Herrn Volz übergeben. – Wir haben in der Tat diese GetGoal-Duo-2-Studie im Dossier so ausführlich dargestellt. Es war auch eine Folge der Beratung, die wir hier im Haus hatten, dass wir die Daten, die die Kombination betreffen, wirklich auch im Dossier darstellen. Jetzt könnte man natürlich sagen – das ist Ihr gutes Recht –, es können nur die verwendet werden, die dann wirklich 1 zu 3 sind, die genau diesem Verhältnis entsprechen. Ich verstehe jetzt nicht so ganz, warum man Dosisverhältnisse, die dem 1 zu 3 nicht so fern sind, nicht auch noch in seine klinische oder medizinische Bewertung einbeziehen könnte. Das könnten Sie ja dann vielleicht noch einmal erklären.

Was wir gemacht haben – wir hatten in der Stellungnahme noch nicht alle Daten; Herr Volz wird das jetzt erklären –, ist Folgendes: Wir haben einfach einmal die Patienten in der GetGoal-Duo-2-Studie herausgesucht, die dieses 1-zu-3-Verhältnis hatten. Herr Volz kann zu den Ergebnissen etwas sagen.

**Herr Volz (Sanofi):** Wie Sie schon sagten, Herr Kaiser, hatte ein Drittel der Patienten eine Insulin-Glargin-Dosis zwischen 30 und 60 Einheiten. Wir haben Post-hoc-Auswertungen vorgenommen und zählen bei diesen Patienten mit zwischen 30 und 60 Einheiten die gleichen Ergebnisse wie bei den Patienten im kompletten Insulin glargin/Lixisenatid-Arm. Leider können wir diese Teilpopulation der Patienten nicht nehmen, die mit 30 bis 60 Einheiten Insulin glargin behandelt wurden, da eben kein randomisierter Vergleich mit der ICT im Kontrollarm mehr möglich wäre.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Zunächst bestätigen Sie also mein Verständnis, dass Sie eigentlich in der Stellungnahme sagten, auf Basis dessen, dass ein Drittel der Patienten die richtige Glargin-Dosis hat, wäre die ganze Studie relevant. – Das ist natürlich mitnichten der Fall.

Der zweite Punkt ist: Ja, es stimmt, Sie haben keinen randomisierten Vergleich. Die Aussage, Sie sähen da keine unterschiedlichen Ergebnisse, ist natürlich überhaupt keine Aussage von irgendeiner Relevanz. Das kann Zufall sein, das kann trotz unterschiedlicher Dosis – – Das, was Sie jetzt sagen, ist nämlich: Trotz unterschiedlicher Glargin-Dosis – denn die anderen hatten ja weniger als 30 oder mehr als 60 – sehen Sie die gleichen Ergebnisse. Das könnte ja auch darauf hindeuten, dass es völlig unterschiedliche Patienten sind. Das heißt, es braucht eine richtige Studie mit der Fixkombination in dieser Indikation. Mit dieser Art der Studie können Sie leider für die Fixkombination nichts sagen; aber sie ist ja auch nicht für die Fixkombination durchgeführt worden.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Ich sage es noch einmal: Wir haben sie ergänzend dargestellt. Wenn man jetzt sagt, man kann keine Schlüsse daraus ziehen, dann muss man das wohl so akzeptieren.

Es gab gerade letzte Woche noch einmal – das konnten wir auch noch nicht einreichen, weil es gerade publiziert worden ist; auch das werden Sie jetzt nicht für höchste Evidenz nehmen – Propensity Scores im gematchten Vergleich zwischen den Patienten aus den freien Kombinationsstudien und den fixen Kombinationsstudien, was eigentlich unsere Aussage, dass man auch aus diesen freien Kombinationsstudien grundsätzlich bezüglich der Wirkung Ergebnisse ziehen kann, noch einmal bestätigt. Sie sind wirklich vergleichbar. Aber wenn die Methoden das nicht zulassen, dann ist das jetzt so.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, fertig?

**Herr Dr. Kaiser:** Ich hätte noch zu einem anderen Sachverhalt eine Frage.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Dann mache ich direkt weiter. Die ELIXA-Studie ist eine Endpunktstudie. Sie haben in Ihrer Einleitung gesagt, dass zu den GLP1-Agonisten zwei positive Endpunktstudien veröffentlicht worden seien. Darunter fällt die ELIXA-Studie ja nicht, die mit Lixisenatid durchgeführt worden ist. Das ist also eine dritte, die nicht positiv ausgefallen ist, wenn man einmal danach fragt, ob es einen Vorteil für die Präparate gibt.

Wir haben in unserer Dossierbewertung darauf hingewiesen, dass Sie diese Studie nicht dahin gehend aufbereitet haben, dass man sicher sein kann, dass nicht eine relevante Teilpopulation abzugrenzen sei für diese Fragestellung, die wir haben. Sie haben in Ihrer Stellungnahme zwei Argumente benannt, warum das aus Ihrer Sicht auch gar nicht möglich und sinnvoll wäre.

Das erste Argument ist: In dem Arm mit Lixisenatid – Sie vergleichen ja Lixisenatid zusätzlich zur bestehenden Therapie versus der Standardtherapie, Fortführung oder Änderungen im Verlauf – würden sich ja irgendwann Änderungen ergeben, weil es eine langlaufende Studie ist, und deswegen wäre das, was man da sieht, gar nicht unbedingt auf Lixisenatid zu übertragen. Das ist das erste Argument.

Das zweite Argument, das Sie benannten: In der Vergleichsgruppe ist das ja eine Standardtherapie, und aus diesem Grund ist es schwierig, die Vergleichstherapie des Gemeinsamen Bundesausschusses abzubilden, einmal so ganz grob gesagt.

Beides sind Argumente, die man natürlich auch für die Empagliflozin- und die Liraglutid-Studie ganz genauso sagen könnte. Der G-BA hat auf Basis der Empagliflozin- und der Liraglutid-Studien gesagt – dem sind Sie in Ihrem Dossier auch gefolgt –, dass es für Empagliflozin einen Zusatznutzen gibt, dass es für Liraglutid ebenfalls einen ausreichenden Nachweis gibt und Liraglutid als zweckmäßige Vergleichstherapie anzuerkennen ist. Die Studie war völlig exakt aufgebaut: Therapiestrategie über die Zeit, zusätzliche Therapie zu Empagliflozin und Liraglutid, Änderung der Standardtherapie in der Vergleichsgruppe, keine direkte Zuordnung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Leider haben Sie die Frage, die wir eigentlich in der Dossierbewertung gestellt haben, nämlich die, ob sich zu Studienbeginn eine Population abgrenzen lässt, die man für die Bewertung der Fixkombination heranziehen könnte, in Ihrer Stellungnahme überhaupt nicht adressiert. Deswegen noch einmal die Frage: Lässt sich eine solche Population abgrenzen, und zwar ohne die beiden Argumente, weil diese, wie gesagt, vom G-BA bei Empagliflozin und Liraglutid und nicht nur dort, sondern auch bei Sitagliptin und Saxagliptin, adressiert worden sind?

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

**Herr Dr. Bornholdt (Sanofi):** Wir haben das natürlich in der Zwischenzeit nachsehen lassen. Wir kommen dahin, dass für das Teilanwendungsgebiet A ungefähr 141 Patienten in ELIXA drin gewesen wären und im Teilanwendungsgebiet B 120 Patienten. Das heißt, 4,6 und 4 Prozent haben sich eventuell noch teilweise überschritten innerhalb des Studienverlaufs. Aber zumindest sehen Sie, dass der Anteil der Patienten so klein ist, dass es gerechtfertigt ist, deswegen ELIXA hier nicht zu berücksichtigen.

**Herr Dr. Kaiser:** Das kann ich nachvollziehen, hilft nur, wenn man das sowohl vorher macht. Aber spätestens mit den schriftlichen Stellungnahmen kann man sich damit auseinandersetzen.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Ich möchte noch einmal zu den Outcome-Studien etwas sagen. Auch da gibt es jetzt eine neuere Publikation, die im *Lancet Diabetes* veröffentlicht worden ist. Es gibt insgesamt vier Outcome-Studien aus dieser Substanzklasse: ELIXA, LEADER, SUSTAIN und EXSCEL. Dort hat man metaanalytisch die Endpunkte – den three-point MACE, kardiovaskuläre Mortalität, fataler/nicht fataler Infarkt, Stroke, all-cause Mortality – dieser vier Studien gegenübergestellt. Es ergibt sich bei den Endpunkten durch ELIXA keine Heterogenität.

Das Ergebnis von ELIXA ist schlechter als das der beiden Studien, die Sie genannt haben; das ist überhaupt gar keine Frage. Aber es gibt keinen Anhalt für eine Heterogenität. Es gibt bei schweren Hypoglykämien und bei pancreatic cancer eine Heterogenität, die zugunsten von ELIXA ausgegangen ist. Auch diese Studie zeigt noch einmal, dass sich die ELIXA-Studie zumindest vom Gesamtergebnis mit den anderen kardiovaskulären Outcome-Studien vergleichen lässt, dass es in dieser metaanalytischen Darstellung nirgendwo einen Anhaltspunkt für eine Heterogenität gibt. Das haben wir versucht darzustellen. Trotzdem ist sie als Einzelstudie nicht positiv. Das haben wir überhaupt in keinerlei Weise irgendwie verschwiegen oder sonst etwas. Dass sie bisher hier im Haus noch nicht als Darstellung neuer Daten vorgelegt worden ist, ist einfach der Tatsache geschuldet, dass Lixisenatid nicht im Markt war. Wir haben uns hier auch erkundigt, ob wir das jetzt einbringen müssen, unmittelbar nach der Publikation von ELIXA, haben das bisher aber deswegen nicht gemacht. Aber wenn Sie sich die metaanalytische Betrachtung anschauen, reißt das nicht irgendwie heraus.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Man kann so argumentieren. Nur argumentieren Sie natürlich auch gegen einen Klasseneffekt, was die Nebenwirkung im gastrointestinalen Bereich in Ihrer Stellungnahme angeht, dass Sie eigentlich nicht mit Dulaglutid in einen Topf geworfen werden möchten. Da müssten Sie natürlich ähnlich argumentieren.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Ich weiß nicht, ob ich immer in allen Punkten bei Klasseneffekten gleich argumentieren muss; das kann ich jetzt nicht beurteilen; ich weiß nicht, woher diese Weisheit kommt. Ich habe einfach nur bezüglich der Outcome-Studien gesagt, dass es da keinen Unterschied gibt. Was die Nebenwirkungen betrifft, so habe ich wirklich keine Ahnung, ob da nicht Dosiseffekte hineinkommen oder so etwas. Das ist meines Erachtens etwas ganz anderes als bei einer Outcome-Studie. Ich wäre da vorsichtig, bei dem einen genau das Gleiche wie bei dem anderen zu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser hat auch keine Weisheit verkündet, sondern hat nur eine blanke Feststellung getroffen, Herr Paar. Wir sollten nicht so dünnhäutig sein. Man kennt das doch.

Ich frage jetzt einfach einmal Herrn Gallwitz, da schon die gastrointestinalen Probleme angesprochen worden sind. Herr Paar hatte ja eingangs erwähnt, jenseits der Klasseneffekte, dass die EMA hier

ausdrücklich gesagt hat, maximal oder in der Regel zwei Episoden, dann eben beherrschbar etc. pp. Ich hatte in meiner Eingangsbemerkung bereits die Frage an die Praktiker gestellt, wie sie das Nebenwirkungsprofil, insbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen der Fixkombi, gegenüber den derzeit in Deutschland verwendeten GLP-1-Rezeptoragonisten einschätzen, wie man das überhaupt jetzt sieht, weil daraus am Ende ja doch ein statistisch signifikanter Nachteil abgeleitet wird. Herr Paar hatte in seiner Eingangsbemerkung gesagt, okay, darüber muss man nachdenken und diskutieren, unabhängig davon, dass der pharmazeutische Unternehmer nicht beabsichtigt, diesen Pen für diese Patientengruppe in der Population A1 wieder in Vertrieb zu bringen. Aber es hat natürlich eine Wirkung, je nachdem, wie hier die Nutzenbewertung ausfällt. – Vielleicht können Sie uns dazu noch ein paar Takte sagen.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Ganz kurz: Die gastrointestinalen Nebenwirkungen bei GLP-1-Rezeptoragonisten sind bekannt. Sie betreffen die kurzwirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten deutlich mehr als die langwirksamen, weil die kurzwirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten mehr Einfluss auf die Hemmung der Magenentleerung haben. Das führt dann eben zu mehr Völlegefühl und mehr Übelkeit. Bei den kurzwirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten wie Lixisenatid und Exenatid sind je nach Studie etwa 25 bis 45 Prozent der Patienten davon betroffen. Wir wissen auf der anderen Seite, dass gerade bei den Mischpräparaten mit Basalinsulin, die man ja viel langsamer auftitriert, als wenn man mit einer GLP-1-Rezeptoragonistherapie alleine beginnt, diese Nebenwirkungen geringer sind.

Ich denke, ein wichtiger Punkt, um die Frage ebenfalls zu beantworten, ist, dass man sich noch einmal genau die Zahl der Studienabbrecher oder Therapieabbrecher anguckt, weil dies ja für den klinischen Alltag relevant ist.

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

**Herr Prof. Dr. Seufert (DDG):** Wenn man sich sozusagen den Vergleich zu den derzeit verfügbaren GLP-1-Rezeptoragonisten anschaut, dann gibt es sicherlich unabhängig von den Fix-Ratio-Kombinationen auch den Vergleich der einmal oder zweimal täglich zu applizierenden Medikamente versus der einmal wöchentlich oder als Depotpräparate zu applizierenden Medikamente. Da sieht man bei den Depotpräparaten im Vergleich zu den kurzwirksamen und einmal täglich, zweimal täglich zu applizierenden Präparaten sicherlich einen Unterschied hinsichtlich einer niedrigeren Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen. Zumindest ist es nie oder nur in wenigen Studien head-to-head miteinander verglichen worden. Aber die Depotpräparate zeigen da eine niedrigere gastrointestinale Nebenwirkungsrate. Dennoch kann man unterstützend zu dem, was Herr Gallwitz sagte, das Argument anführen, dass man die Fix-Ratio-Präparate so langsam auftitriert, weil das Titrationsagens ja eigentlich das Insulin ist, nicht der darin enthaltene GLP-1-Rezeptoragonist, sodass entsprechend in den mir bekannten Studien die gastrointestinale Nebenwirkungsrate sicherlich auf dem Niveau von langwirksamen derzeit verfügbaren GLP-1-Rezeptoragonisten ist, wenn nicht darunter.

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

**Frau Dr. Geier:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Nüchternplasmaglukosewerte wurden relativ niedrig angesetzt. Warum wurde das in der Studie mit 80 bis 100 mg/dl so gemacht? Vielleicht noch eine Frage an die Kliniker: Welche Auswirkungen, glauben Sie, hatte dieser sehr niedrig angesetzte Spiegel?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? Herr Volz oder keiner? – Herr Kuklan.

**Herr Dr. Kuklan (Sanofi):** Es ist so, dass diese 80 bis 100 mg/dl allgemein ein Titrationsziel sind, das in klinischen Studien häufig verwendet wird; es war auch mit der FDA und der EMA abgesprochen, die Studie genau so durchzuführen. Daraus ergibt sich dann einfach die Rationale, wieso dieses Titrationsziel gewählt wird.

Ergänzend dazu ist zu sagen, dass wir am Ende der Studie – in Woche 26, in Woche 30 – bei LixiLan-O gesehen haben, dass der Nüchternblutzuckerwert bei ungefähr 115 mg/dl lag, also genau in dem Zielbereich, den die Nationale Versorgungsleitlinie mit 100 bis 125 mg/dl vorgibt. Von daher denken wir, dass das Titrationsziel angemessen gewählt wurde. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da möchte Frau Bickel intervenieren oder nachfragen.

**Frau Bickel:** Sie hatten gerade gesagt, dies sei in Studien üblich. Einen so niedrigen Wert habe ich wirklich noch nie gesehen. Wir hatten hier ja schon häufiger Diabetesstudien – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben schon viel gesehen.

**Frau Bickel:** Meines Erachtens, wenn ich mich richtig an Ihre Stellungnahmen erinnere, haben Sie es auch als kritisch gesehen, wie der Zielwert in der Studie formuliert war.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Die DDG hat in ihrer jetzigen Stellungnahme auch geschrieben, dass wir bezüglich der Titrationsziele dem IQWiG folgen.

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

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zuerst Herr Kaiser, dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde gerne noch etwas zu dem Thema der gastrointestinalen Entwicklung anmerken. Ich kann nachvollziehen, dass Sie sagen, wenn man eine langsamere Titration macht, dann wird das Problem möglicherweise geringer sein. Jetzt haben wir hier folgenden Sachverhalt: Die Studie, die für die Fixkombination eine Aussage trifft, hat eine langsame Titration; das ist die LixiLan-O-Studie: Sie fängt nämlich mit dem pfirsichfarbenen Pen an, mit den 5 µg, und zwar bei Patienten, die noch kein Insulin hatten. Das ist die langsame Titration. Da sieht man jetzt den Unterschied, bezogen auf gastrointestinale Ereignisse, statistisch signifikant.

Jetzt sagt der Hersteller: Das ist eigentlich gar nicht die relevante Fragestellung, ich möchte eigentlich nur noch mit dem anderen Pen hineingehen. Der andere Pen fängt mit 10 µg bei Patienten an, die schon Insulin bekommen haben. Hierzu haben wir leider keine Studie, was das für die Patienten bedeutet, weil wir an dieser Stelle keine Fixkombinationsstudie haben. Das heißt, wir haben ein Indiz, mindestens ein Indiz, auch für die andere Indikation, aber für die Fragestellung 1 ganz sicher einen Nachweis, dass bei langsamer Titration bei insulinnaiven Patienten mehr gastrointestinale Ereignisse auftreten. In der anderen Indikation werden wir ein Titrationsschema sehen – das ist einfach die Fachinformation; die Zulassung ist so –, dass wir bei Patienten, die schon eine Insulintherapie bekommen haben – basalunterstützt, aber nicht ausreichend –, mit einer höheren, nämlich der doppelten, der 10-µg-Dosis von Lixisenatid, einsteigen müssen. Das ist eigentlich kein Argument dafür, dass zukünftig das Problem geringer wird.

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

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Ich möchte noch einmal auf diese Publikation, die eben erst letzten Freitag veröffentlicht worden ist, eingehen, in der dieses Propensity Score Matching zwischen fixer Kombination und der freien Kombination vorgenommen wurde. Bei den GetGoal-Duo-1-Patienten – das wäre die freie Kombination nach OAD-Versagen – trat zum Beispiel die Übelkeit bei 20 Prozent der Patienten auf, während sie bei der fixen Kombination bei 9 Prozent der Patienten auftrat. Das Erbrechen lag bei der freien Kombination bei 10 Prozent versus 1,1 Prozent bei der fixen Kombination. Das wäre schon das Argument, dass durch diese Titration – ähnliche Zahlen gibt es auch für die LixiLan-L-Situation, also nach Basalinsulinversagen – die Nebenwirkungen durchaus verringert werden. Das ist aber natürlich auch kein prospektiver randomisierter Vergleich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Frau Bickel noch einmal.

**Frau Bickel:** Mir geht es noch einmal um die Fragestellung 1. Da haben Sie als pharmazeutischer Unternehmer angegeben, dass letztendlich aus Ihrer Sicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen nur entweder die Kombination Humaninsulin plus Empagliflozin oder Humaninsulin plus Liraglutid infrage kommt. Da stelle ich folgende Frage an die Kliniker: Wie sehen Sie den Stellenwert von Humaninsulin und Metformin bei kardiovaskulär vorgeschädigten Patienten, oder würden Sie in dem Fall nur immer die Kombination mit Empagliflozin oder Liraglutid ansetzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Seufert, bitte.

**Herr Prof. Dr. Seufert (DDG):** Präferenziell würden wir uns natürlich wünschen, dass wir Empagliflozin und Liraglutid, also die derzeit verfügbaren Antihyperglykämika, die einen positiven kardiovaskulären Effekt gezeigt haben, in der Breite einsetzen könnten. Das versuchen wir auch. Ich denke, Patienten können davon profitieren, wenn sie das richtige Profil haben, nämlich kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte haben, eben entsprechend EMPA-REG-Outcome-Studie oder LEADER-Studie der Population. Man darf nicht vergessen, dass nicht alle Patienten hinsichtlich der Kontraindikationen und Nebenwirkungen auch diese neuen Medikamente entsprechend vertragen. Niereninsuffizienz ist beim SGLT-2-Inhibitor eine Kontraindikation, ebenso andere entsprechende Dinge. Das heißt aber, der Stellenwert der Medikamente Liraglutid und Empagliflozin für diese Patientengruppe ist sicherlich aus klinischer Sicht unzweifelhaft.

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

**Frau Bickel:** Die Frage ist aber: Muss man das als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientengruppe benennen, oder hat das Regime Humaninsulin in der klinischen Praxis Metformin jetzt komplett verdrängt?

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

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Es gibt so etwas wie klinische Trägheit. Sicher hat die Kombination Metformin und Humaninsulin immer noch einen breiten Gebrauch. Ich denke, die wesentlichen Kontraindikationen hat Ihnen Herr Seufert genannt. Ich möchte an der Stelle einfach noch einmal sagen, dass auf der anderen Seite eben Empagliflozin und Liraglutid gegenüber der Insulintherapie zusätzlich zu den kardiovaskulären Vorteilen auch noch den Aspekt haben, dass beide Präparate hypoglykämiesicher sind – darüber haben wir hier in anderen Sitzungen auch schon viel gesprochen –, zusätzlich einen leichten blutdrucksenkenden Effekt haben, den man gerne mitnimmt, und zudem eine Gewichtsreduktion bedeuten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Reicht das, Frau Bickel? – Weitere Fragen? Keine? – Herr Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Eine kurze formale Anmerkung zu Protokoll unsererseits, dass wir, so wie häufiger in solchen Fällen, bei der Fragestellung 1, bei den Schlussfolgerungen des IQWiG, natürlich nach wie vor ein Problem in Bezug auf die Bindungswirkung der Zulassung sehen, weil hier die Nutzenbewertung im Vergleich zum selben Komparator durchgeführt wurde wie in der Zulassung und insofern auch den Feststellungen der Zulassungsbehörde widerspricht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Bemerkung zu Protokoll. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Kurz dazu: Das ist so nicht richtig. Das ist ein Teil der Zulassungsstudien. Es sind mehrere Zulassungsstudien herangezogen worden. Die Feststellung, dass in dieser Indikation mehr gastrointestinale Ereignisse auftreten, entspricht dem, was die Zulassungsbehörde sagt. Das stellt ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis der Substanz als solcher überhaupt nicht infrage. Vielmehr geht es hier um den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wie gesagt, in die Zulassung sind nicht nur diese, sondern mehrere Studien eingeschlossen worden.

Aber ein anderer Aspekt, Herr Paar, damit das hier nicht falsch stehen bleibt, weil Sie diese Propensity-Score-Analyse angeführt haben: Mein Wissen um die Studie, die Sie selber in der Fragestellung 2 nicht herangezogen haben, der LixiLan-L, ist, weil da die Vergleichstherapie nicht richtig umgesetzt worden ist, sondern Fortführung der unzureichenden Therapie – das beschreiben Sie im Dossier ja auch selbst –, dass statistisch signifikant mehr gastrointestinale Ereignisse auch in dieser Indikation auftreten, in der LixiLan-L-Studie. Die Propensity-Score-Analyse stellt doch einen Vergleich mit einer gestaffelten Therapie an, die später auch Lixisenatid vorsieht. Da ist doch klar, dass Sie da irgendwann keinen Unterschied sehen. Sie machen doch keinen reinen Vergleich in der Propensity-Score-Analyse, die Sie erwähnt haben, die aber dann nicht gemacht worden ist, gegenüber einer Glargin-Therapie, sondern gegenüber einer gestaffelten Glargin- und dann Lixisenatid-Therapie. Das ist doch eine ganz andere Frage. Oder irre ich mich da jetzt? Meinen Sie eine andere?

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

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Ich bin jetzt wirklich nur von der Gesamtzahl der Nebenwirkungen ausgegangen, einfach gedacht von den Patienten, die die Substanzen frei kombiniert haben, die doppelt bis dreifach so hoch ist, im Vergleich zu den Patienten mit gleichen Charakteristika, gleichen Begleiterkrankungen, die eine fixe Kombination bekommen haben. Das war der Grund, diese Hypothese in den Raum zu stellen, dass es unter der Titration der fixen Kombination weniger Übelkeit und Erbrechen gibt.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Ihre Feststellung ist also: Die fixe Kombination verursacht aus Ihrer Sicht weniger als die freie Kombination. Die Frage, ob die fixe Kombination – dies ist hier die wesentliche Frage – mehr gastrointestinale Ereignisse verursacht als die Vergleichstherapie, beantwortet die Propensity-Score-Analyse überhaupt nicht. Aber Ihre Studie, die Sie in der Indikation durchgeführt haben, gibt natürlich den Hinweis, weil auch in der Indikation 2 mehr gastrointestinale Ereignisse aufgetreten sind.



**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Sie haben völlig recht. Das habe ich auch nicht gesagt. Es gibt insgesamt mehr gastrointestinale Nebenwirkungen, aber unter fixer Kombination deutlich weniger mehr. Bei den Therapieabbrüchen gibt es dann in dieser Analyse überhaupt keinen Unterschied. Das führt zurück zur eingangs zitierten EMA-Bewertung, in der gesagt wurde, das sei mild, das sei vorübergehend, und das lässt sich auch aus diesen Daten noch einmal ableiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann schaue ich noch einmal in die Runde. – Keine Fragen mehr. – Herr Paar, möchten Sie?

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Ja, Vielen Dank. Ich denke, alle Aspekte sind heute wirklich noch einmal auf den Punkt gebracht worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Rauf und runter sogar.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi):** Rauf und runter. – Aus unserer Sicht gibt es keine weitere Ergänzung. Ich würde sagen, was wir auch in Vorbesprechungen gesagt haben: Ich bedaure, dass etwas so herübergekommen ist, dass wir die ICT für die einzige Therapie halten. Das haben wir vorher auch schon selbstkritisch diskutiert. Wir wollten wirklich klarmachen, dass es im Moment die medizinisch sinnvollste ist. Unsere Verordnungsdaten sprechen ein klares Wort: Der Stellenwert der CT geht zurück. Ich glaube, Professor Seufert hat auch die Patientenbilder sehr gut auf den Punkt gebracht, wer sich eher für die eine Therapie eignet und wer für die andere. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt im Nachgang noch einmal sehr intensiv diskutieren. Wir werden uns die Patientengruppe 1 selbstverständlich noch anschauen, ebenso die anderen Patientengruppen. – Damit können wir diese Anhörung an dieser Stelle beenden. Einen schönen Resttag noch!

Schluss der Anhörung: 15:34 Uhr