

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Linagliptin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Januar 2013
von 11.45 Uhr bis 13.49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Matthaei

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmer für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Herr Pfeil

Angemeldete Teilnehmerin für die Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Pahor

Angemeldeter Teilnehmer für die **Forscherguppe Diabetes e. V. am Helmholtz Zentrum**:

Herr Prof. Dr. Schnell

Angemeldeter Teilnehmer für den **Bundesverband Niedergelassener Diabetologen e. V. (BVND)**:

Herr Dr. Klausmann

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr PD Dr. Diederich

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim International GmbH**:

Herr Dr. Pfannkuche

Herr Dr. von Eynatten

Herr Prof. Dr. Woerle

Frau Dr. Emser (nicht anwesend)

Herr Dr. Mehlburger

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Bluhmki

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

Herr Dr. Dworak

Herr Dr. Klebs

Angemeldeter Teilnehmer für das **Institut für klinische Forschung und Entwicklung Mainz** :

Herr Prof. Dr. Forst

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

Herr Dr. Frick

Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Dr. Krobot

Herr Dr. Lang

Beginn der Anhörung: 11.45 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich darf Sie bitten, Platz zu nehmen. Zunächst einmal Entschuldigung dafür, dass es ein bisschen länger gedauert hat. Von der Zeitplanung her sind wir ein wenig aus dem Takt. Das hat sich daraus ergeben, dass die erste Anhörung doch deutlich mehr Zeit in Anspruch genommen hat, als wir eingeplant hatten. Es hatten sich nämlich noch eine Reihe von Fragestellungen ergeben, die wichtig für die Beurteilung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung waren. Jeder hat da das Anrecht, seine Belange hier in der gebotenen Art und Weise darzustellen. Insofern mögen Sie das bitte als Zeichen werten, dass es sich hier nicht nur um formale Akte handelt, sondern auch wirklich ernst genommen wird, was hier vorgetragen wird.

Wir haben uns jetzt im Rahmen der Anhörung mit Linagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zu befassen. Wir haben eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5b. Im ersten Verfahren ist der Zusatznutzen als nicht belegt geltend eingestuft worden, weil bestimmte Nachweise als nicht vollständig angesehen worden sind. Wir haben nun am 3. September 2012 ein neues Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegt bekommen, das auch an das IQWiG übermittelt worden ist. Das IQWiG hat am 23. November eine entsprechende Dossierbewertung vorgelegt, die dann Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens geworden ist.

17 Stellungnehmer haben sich zu dem geäußert, was Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens war. Stellungnehmer waren neben Boehringer Ingelheim die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, diabetesDE, die Forschergruppe Diabetes e. V. des Helmholtz Zentrums München, der Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, dann Sanofi, Bristol-Myers, MSD, Janssen-Cilag, Novartis, UCB-pharma GmbH, dann Herr Professor Lehnert u. a. von der Medizinischen Klinik Lübeck, Herr Professor Landgraf als Vorsitzender der Deutschen Diabetes-Stiftung, Herr Professor Forst u. a. vom Institut für klinische Forschung und Entwicklung in Mainz, Herr Professor Scholz vom St. Elisabeth-Krankenhaus in Leipzig und last but not least der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Heute sind hier bei der Anhörung anwesend Herr Professor Matthaei und Herr Professor Müller-Wieland von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Herr Pfeil von Bristol-Myers, Frau Pahor von AstraZeneca, Herr Professor Schnell von der Forschergruppe Diabetes am Helmholtz Zentrum, Herr Klausmann vom Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, Herr Professor Mühlbauer und Herr Diederich von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herr Pfannkuche, Herr von Eynatten, Herr Professor Woerle und Frau Emser von Boehringer, dann Frau Professor Kretschmer und Herr Bluhmki von Lilly, Herr Dworak und Herr Klebs von Novartis, Herr Professor Forst vom Institut für klinische Forschung und Entwicklung, Herr Frick und Herr Dintsios vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie Herr Krobot und Herr Lang von MSD Sharp. Das sind diejenigen, die ich auf der Liste habe. Falls hier noch jemand sitzen sollte, den ich nicht aufgerufen habe, bitte ich ihn, sich bemerkbar zu machen.

(Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Frau Emser aus unserem Hause ist krank! Deswegen hatten wir Herrn Mehlburger nachgemeldet!)

– Also streiche „Frau Emser“, setze „Herrn Mehlburger“. Das ist entsprechend protokolliert.

Dann schlage ich vor, dass wir unmittelbar in die Anhörung einsteigen. Es wird ein Wortprotokoll geführt. Deshalb bitte ich Sie, wenn Sie einen Wortbeitrag leisten, Ihren Namen zu nennen. Ich bitte auch, das, was bereits schriftlich vorgetragen worden ist, hier nicht noch einmal in aller epischen Breite vorzutragen, sondern Ihren Vortrag wirklich auf die aus Ihrer Sicht elementaren, wesentlichen Punkte zu beschränken, damit die Dinge dann auch vernünftig diskutiert werden können. Insbesondere sind Dinge von Interesse, die sich möglicherweise noch nach dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren ergeben haben, wobei sich wohl hinsichtlich der Frage, ob die Zulassungsstudien, die jetzt Gegenstand des frühen Nutzenbewertungsverfahrens geworden

sind, verwertbar oder nicht verwertbar ist, in den letzten Wochen seit Abgabe der schriftlichen Stellungnahme keine wesentlichen Änderungen ergeben haben werden.

Ich würde vorschlagen, dass wir mit Boehringer Ingelheim beginnen. Im Vordergrund Ihrer Stellungnahme steht der aus meiner Sicht auch wirklich heute entscheidende Punkt, ob nämlich die Studie 1218.20 zur Zusatznutzenbewertung geeignet ist oder nicht. Das ist die aus meiner Sicht entscheidende Fragestellung, mit der wir uns zu beschäftigen haben. Ich weiß nicht, wer von Boehringer beginnen möchte. – Herr Pfannkuche, bitte schön. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Zunächst einmal, Herr Hecken, vielen Dank für die Einladung und die einführenden Worte. – Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte jetzt die Stellungnahme, wie Herr Hecken das auch schon gesagt hat, nicht replizieren, sondern einige Punkte noch einmal exemplarisch hervorheben.

Zunächst möchte ich ganz kurz meine Kollegen vorstellen: Frau Professor Kretschmer ist Pharmakologin und bei Lilly verantwortlich für den Bereich Market Access. Herr Mehlburger ist bei uns im Hause wissenschaftlicher Mitarbeiter für den Bereich Diabetologie und als solcher auch Experte für das Frühbewertungsdossier. Herr Max von Eynatten ist Diabetologe, Internist und Nephrologe und bei uns im Hause verantwortlich für das Linagliptin-Studienprogramm. Herr Professor Hans-Jürgen Woerle ist ebenfalls Internist, Diabetologe und Endokrinologe und bei uns im Hause der verantwortliche Therapiegebietsleiter aus der Medizin. Mit Herrn Bluhmki, ebenfalls aus unserem Hause, haben wir noch den zuständigen Therapiegebietsstatistiker dabei, der auch die statistische Expertengruppe bei uns im Hause leitet. Für die heutige Anhörung halten wir drei Punkte für sehr wichtig.

Der erste Punkt ist der Vergleich von Linagliptin gegenüber Glimepirid in der Zweifachtherapie on top zu Metformin. In der Studie 1218.20 ausgedrückt ist, wie gefordert, ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die der G-BA bestimmt hat. Das Studiendesign der Studie ist im Einklang mit den Leitlinien der Europäischen Arzneimittelagentur vereinbart worden und steht auch im Einklang mit diesen. Die Anwendung von Glimepirid und Linagliptin erfolgte wie von der Zulassung gefordert und wie auch in der Fachinformation niedergeschrieben. Der Therapiezielwert von 110 mg/dl liegt innerhalb der Empfehlung der nationalen und internationalen ärztlichen Leitlinien. Das Vorgehen in der Studie entspricht den Anforderungen der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, in der es heißt: Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss gemäß der Zulassung eingesetzt werden und den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen.

Der zweite Punkt, den wir hier noch einmal erwähnen wollen, ist, dass alle Patienten innerhalb der Studie innerhalb der Zulassung behandelt worden sind und deswegen auch die gesamte Studie bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden muss. Das BfArM als zuständige Bundesoberbehörde bestätigt diese Auffassung, dass die Zulassung nicht danach unterscheidet, ob mit einer Zweifachtherapie vorbehandelt wurde. Durch die Randomisierung in der Studie ist zudem die Gleichverteilung der vorbehandelten Patienten auf beide Studienarme gewährleistet. Die Studienpopulation bildet darüber hinaus die aktuelle Versorgungsrealität adäquat ab.

Als dritten Punkt möchten wir hier noch einmal erwähnen: Wie im Dossier dargelegt, konnte die Vergleichsstudie Linagliptin vs. Glimepirid on top zu Metformin das primäre Ziel der therapeutischen Äquivalenz nachweisen. Darüber hinaus konnte die Studie zeigen, dass Linagliptin gegenüber Glimepirid signifikant weniger Hypoglykämien auslöst, eine relative Gewichtsreduktion vorweisen kann und zu einer signifikanten Reduktion von Schlaganfällen führt.

Meine sehr geehrten Damen und Herren, nach diesen einführenden Worten möchte ich jetzt auch zum Ende kommen, um das Eingangsstatement kurz zu halten. Wir sind uns bewusst, dass die vor uns liegende Aufgabe mit einer großen Verantwortung einhergeht und sicherlich nicht leicht ist. Wir würden uns hierbei wünschen,

dass man bei der Bewertung offen miteinander umgeht und die vorliegende hochwertige Evidenz auch ausreichend und angemessen berücksichtigt. Wir denken, die Studie 1218.20 ist eine solide Studie, die den Zusatznutzen von Linagliptin überzeugend darlegen konnte. An dieser Stelle würde ich gerne Herrn von Eynatten bitten, ganz kurz auf das Studiendesign und die Ergebnisse einzugehen, da diese Studie doch sehr zentral ist.

Ich danke Ihnen, meine sehr verehrten Damen und Herren, für die Aufmerksamkeit.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr von Eynatten, bitte.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! In ein, zwei Minuten möchte ich Ihnen nur den Hintergrund der heute hier diskutierten 1218.20-Studie etwas näherbringen. Die Studie ist eine zulassungsrelevante Studie aus dem globalen Entwicklungsprogramm für Linagliptin. Die Studie wurde in insgesamt 16 Ländern in den Jahren 2008 bis 2010 durchgeführt. Drei Viertel der über 1.500 eingeschlossenen Patienten kamen aus Europa, über 500 der Patienten allein aus Deutschland. Wir haben uns in dieser Studie entschlossen, Linagliptin mit dem in Deutschland am häufigsten verwendeten Sulfonylharnstoff, dem Glimperid, in einer sogenannten randomisierten doppelblinden kontrollierten Studie zu vergleichen. Es ist insbesondere wichtig, festzustellen, dass beide Substanzen, Linagliptin und Glimperid, entsprechend den Fachinformationen in Deutschland eingesetzt wurden. Der primäre Endpunkt dieser Studie war ein Nichtunterlegenheitsendpunkt.

Darüber hinaus hat die große Anzahl von Patienten aber auch dazu geführt, dass wir – beabsichtigt – relevante Sicherheitsaspekte in dieser Studie mit untersuchen wollten. Das sind Sicherheitsaspekte, die in der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes von immenser Wichtigkeit sind. Das ist zum einen das Auftreten von Unterzuckerungen, sogenannten Hypoglykämien, als auch die Entwicklung des Körpergewichts über den Verlauf der Studie. Zudem wissen wir, dass kardiovaskuläre Sicherheit unabhängig von jeder Substanz immens wichtig ist, wenn man neue Arzneistoffe betrachtet. Von daher haben wir ein unabhängiges Expertenkomitee vor Beginn der Studie eingesetzt, das kardiovaskuläre Ereignisse entsprechend adjudizierte.

Zu den Endpunkten: Die Daten unserer Studie belegen unseres Erachtens zweifelsfrei, dass bei glykämischer Nichtunterlegenheit signifikant weniger Unterzuckerungen unter Linagliptin aufgetreten sind. Darüber hinaus war der Gewichtsunterschied ebenfalls signifikant und zeigte nach zwei Jahren einen Unterschied von 2,7 kg. Die kardiovaskulären Ereignisse sind ebenfalls bemerkenswert. Insgesamt wurden 24 solcher Ereignisse mit Glimperid beobachtet, nur 12 davon mit Linagliptin. Das entspricht einer signifikanten Risikoreduktion, die relativ um 54 Prozent verringert war. Noch eindrücklicher ist das vielleicht beim nicht tödlichen Schlaganfall: 11 nicht tödlichen Schlaganfällen unter Glimperid standen nur 3 bei Linagliptin gegenüber, und das wiederum führte erneut zu einer signifikanten Risikoreduktion, diesmal sogar von 73 Prozent.

Die Daten zeigen also bereits zum heutigen Zeitpunkt unseres Erachtens einen patientenrelevanten Mehrnutzen von Linagliptin gegenüber Glimperid. Der Hersteller Boehringer Ingelheim ist aber von den kardiovaskulären Vorteilen des Linagliptin so überzeugt, dass wir diese in einer langfristigen Outcome-Studie bezüglich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität weiter bestätigen möchten. Die Studie hat 2010 begonnen und wird 6.000 Patienten über den Zeitraum von bis zu sechseinhalb Jahren verfolgen. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das heißt, sie läuft jetzt seit zwei, zweieinhalb Jahren.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Wir haben inzwischen 6.000 Patienten fertig rekrutiert, und die Studie ist unterwegs.

Herr Hecken (Vorsitzender): Und die Endergebnisse werden dann in vier Jahren geliefert? Wann gibt es Zwischenergebnisse?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Der mittlere Beobachtungszeitraum wird sechseinhalb Jahre betragen. Im Zeitraum zwischen 2016 bis 2018 erwarten wir die Ergebnisse.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Ganz herzlichen Dank. – Ich frage jetzt in die Runde: Gibt es Fragen zur Eignung der Studie? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Einführung. Herr Pfannkuche, ich möchte jetzt nicht auf das Problem der Therapiestrategiekombination mit dem Arzneimittel eingehen, sondern nur auf den zweiten Punkt, den Sie angesprochen haben, und zwar, ob denn die gesamte Population der Studie geeignet ist.

Sie führen ein Schreiben des BfArM an, welches Sie auch der Stellungnahme beigelegt haben und in dem, wie Sie eben gesagt haben, das BfArM die Auffassung bestätigte, dass auch eine Kombinationstherapie vorab dazu führt, dass in dieser konkreten Indikation Linagliptin plus Metformin – also eine Zweifachkombination – zugelassen wäre. Die Antwort liegt ja bei. Dort lese ich nichts von einer Kombinationstherapie, sondern dort lese ich alleine „mit irgendeinem anderen oralen Antidiabetikum“, dass also eine Monotherapie durchgeführt wurde. Das BfArM sagt, entscheidend für die Verordnung in dieser Indikation ist, dass zum Zeitpunkt der Verordnung eine Metformin-Monotherapie vorliegt.

Gehen wir jetzt einmal von einer Monotherapiebehandlung durch irgendein anderes orales Antidiabetikum vorab, also keine Kombinationstherapiebehandlung vorab, aus: Sind Sie in Ihrer Studie dann so vorgegangen, dass Sie durch eine Auswaschphase und Umstellung auf Metformin praktisch eine – ich nenne es einmal so – künstliche Situation hergestellt haben, die dann zu der Zulassung führt? Das heißt, haben Sie die Patienten quasi zwangsumgestellt auf eine Metformin-Monotherapie, auch wenn sie vorher ein anderes orales Antidiabetikum hatten? Oder haben Sie vielleicht sogar aus einer Situation heraus, wo eine Zweifach- oder gar Dreifachtherapie nicht ausreichend war – das war ja überhaupt das Kriterium, ein Screening durchzuführen –, dann eine Zwangsumstellung in der Run-in-Phase auf eine Metformin-Monotherapie vorgenommen? Wenn Sie das so gemacht haben, stelle ich die Frage: Entspricht das denn der Realität, dass man das so machen würde, wenn Patienten unter einer Zweifachbehandlung nicht ausreichend eingestellt sind, dass man sie erst einmal auf eine Metformin-Monotherapie zurückfährt, anstatt zu eskalieren, was man ja erwarten würde?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Zunächst einmal ist wichtig, dass alle Patienten zuvor mit Metformin behandelt wurden. Niemand wurde neu auf Metformin gesetzt, um die Einschlusskriterien zu erfüllen. Zusätzlich zu Metformin konnten ein oder maximal zwei weitere Medikamente verwendet werden. Ich denke, die Gruppe, die zusätzlich zu Metformin zwei weitere Medikamente bekommen hat, können wir in der Diskussion heute weitgehend ausschließen. Es waren nur zwei Patienten in der gesamten Studie. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten in der Studie – das waren 30 Prozent – hatte zusätzlich ein weiteres orales Antidiabetikum, und dieses Antidiabetikum wurde zunächst für den Zeitraum von sechs Wochen gestoppt. Die Patienten sind anschließend nur in die Studie aufgenommen worden, wenn sie nach diesen sechs Wochen immer noch die Einschlusskriterien erfüllten, vor allen Dingen hinsichtlich des HbA1C-Wertes, und wurden dann anschließend zwei Wochen einer sogenannten Placebo-Run-in-Phase unterzogen. Das ist gängiges Studienprozedere. Das heißt, sie sind dann acht Wochen stabil nur mit Metformin behandelt worden, bevor sie dann entweder auf Linagliptin oder Glimepirid randomisiert wurden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe dazu ein, zwei Nachfragen. Es ist ja nicht verwunderlich, dass Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings unter einer Zweifachtherapie einen HbA1c-Wert haben, der zum Studieneinschluss führen würde – sprich: nicht ausreichend eingestellt sind –, auch noch, nachdem man das zweite Präparat, das Kombinationspräparat, weggenommen hat, für den Studieneinschluss geeignet sind. Man erwartet ja nicht, dass

der HbA1c-Wert sinkt, wenn man weniger orale Antidiabetika gibt. Das heißt, Sie bringen sie doch dadurch, dass sie den zweiten Kombinationspartner wegnehmen, künstlich von einer nicht ausreichenden Einstellung in eine noch weniger ausreichende Einstellung. Dies machen Sie de facto in der Studie. Denn Sie haben vergessen, zu erwähnen, dass fast alle Patienten, die einen zweiten Kombinationspartner bekommen haben, Sulfonylharnstoff bekommen haben.

Eigentlich machen Sie Folgendes: Sie vergleichen in diesem Arm der 30 Prozent der Patienten quasi die Fortführung einer bereits festgestellten, nicht ausreichenden Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff – das führte ja überhaupt zum Screening dieser Patienten – mit einem Therapiewechsel. Nach einer zwischenzeitlichen kurzen Unterbrechung – Wegnahme von Sulfonylharnstoff – führen Sie die ursprüngliche Therapie Metformin plus Sulfonylharnstoff fort. Das ist aber nicht das, was die Zulassung beschreibt. Die Zulassung beschreibt, dass man eine Metformin-Monotherapie hat, die nicht ausreicht, und dass man dann in eine Eskalation gehen möchte.

Die Situation, die Sie für die anderen Patienten haben, ist ja auch für Linagliptin in der Zulassung abgedeckt, nämlich wenn Metformin und Sulfonylharnstoffe zusammen nicht ausreichen, kann es Sinn machen, Linagliptin als dritte Therapie zu geben. Das sind aber andere Patienten. Unabhängig von der Zulassung muss man dann natürlich schauen, ob sich dort nicht auch andere Ergebnisse zeigen. Ihre Studie zeigt auch, dass sich da Hinweise auf andere Effekte zwischen diesen Patientengruppen ergeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Forst, bitte.

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung): Zunächst einmal, glaube ich, muss man hier darstellen, dass es sich durchaus – das wurde hier ja vorhin gesagt – um zulassungsrelevante Studien handelt. Es ist ein mögliches Vorgehen, das sowohl von der EMA als auch von der FDA so anerkannt und auch vorgegeben ist, dass man Patienten aus einer Therapie auch ausschleichen oder auswaschen kann, bevor man sie in die Studie aufnimmt. Diese sechs Wochen sind doch durch diese Gremien vorgegeben. Laut den Vorgaben sowohl der EMA als auch der FDA gilt das dann als ein Metformin-monotherapierter Patient im Sinne der Studie.

Es ist natürlich so – da gebe ich Ihnen völlig recht, Herr Kaiser –, dass man normalerweise bei Patienten, die mit einer Kombination aus Sulfonylharnstoff plus Metformin unzureichend eingestellt sind, nicht sechs Wochen erst einmal absetzen würde. Das steht außer Frage. Man würde entweder eskalieren oder die Therapie komplett umstellen. Dennoch gibt es das immer wieder, dass Patienten von der Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff auf eine andere Therapie umgestellt werden, wobei man dann in der Regel den Sulfonylharnstoff wegnimmt und ein anderes Medikament hinzunimmt, sei es ein DPP-4, ein GLP-1 oder Insulin, allerdings ohne diese Auswaschphase von sechs Wochen. Diese wiederum ist durch die Vorgaben der EMA und auch der FDA bedingt, sodass man hier die Definition der Metformin-Monotherapie wiederhergestellt hat. Das ist der Hintergrund, und ich denke, er ist ganz solide und absolut legitim.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser noch einmal, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich hinterfrage gar nicht, dass das Vorgaben der Zulassungsbehörden sind. Dadurch sollen teilweise bestimmte Studien ermöglicht werden. Die Frage, die sich der G-BA stellen muss und die wir uns als IQWiG natürlich auch gestellt haben, ist die, was bei der erfolgten Zulassung von Linagliptin für die Nutzenbewertung relevant ist, spricht auch für Therapiesituationen, denen sich Patienten in Deutschland gegenübergestellt sehen. In einer Situation – Sie haben das ja gerade selbst beschrieben –, in der eine Zweifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht ausreicht, ist es in der Regel keine Option, zwischendurch eine Metformin-Monotherapie zu geben und mit der alten Therapie zwei Jahre später weiterzumachen. Ich gehe einmal davon aus, dass alle hier, die Patienten praktisch behandeln – auch ich war praktisch, klinisch tätig und habe

Patienten mit Diabetes behandelt –, wissen, dass man das nicht macht, sondern dass man sich, wenn es nicht ausreichend ist, überlegt, wie man die Therapie ändert, dass man eskaliert oder umstellt, so wie Sie es beschrieben haben.

Deswegen haben wir uns – auch unabhängig von der Zulassungsfrage – selbstverständlich die Frage gestellt: Kann man die Ergebnisse dieser Patientengruppe eigentlich auf die deutsche Situation übertragen? Das ist eine entscheidende Frage. Noch einmal: Ich hinterfrage die Zulassungskriterien nicht, aber man muss sich natürlich für die Nutzenbewertung überlegen, welche Aussagen die Studie treffen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Woerle, bitte.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Wir unterliegen hier einem methodologischen Fehler. Es geht um das Dogma, dass nicht immer prinzipiell eine Eskalationstherapie beim Typ-2-Diabetes durchgeführt wird, von einer Monotherapie zur dualen Therapie zur Triple-Therapie. De facto ist es so, dass circa 20 bis 30 Prozent aller Patienten, die auf einen DPP-4-Inhibitor eingestellt werden, von einer Therapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff umgestellt wurden. Der simple Grund, warum wir einen Wash-out in einer zulassungsrelevanten Studie durchführen müssen, ist, dass wir pharmakodynamische Effekte der bisherigen Therapie – sprich: des Sulfonylharnstoffs – ausschließen müssen. Durch eine Wash-out-Phase von sechs Wochen plus einer zweiwöchigen Run-in-Phase können Sie jegliche Effekte auf die glykämische Kontrolle der bisherigen Sulfonylharnstofftherapie ausschließen. Genau aus diesem Grund wird es explizit so in den europäischen und auch in den amerikanischen Zulassungsbestimmungen beschrieben. Faktum ist aber, dass zum Zeitpunkt der Randomisierung alle Patienten Metformin-monobehandelt sind. Es ist nicht davon auszugehen, dass unterschiedliche Behandlungseffekte in dieser Population zu erwarten sind, und wir haben auch keine unterschiedlichen Behandlungseffekte in dieser Population gesehen.

Zu Ihrem Punkt. Ich habe mit Erstaunen Ihre Analyse gelesen. Wenn wir die Gesamtpopulation aller Patienten anschauen, die behandelt wurden, wenn wir die Patienten anschauen, die von vornherein eine Metformin-Monotherapie hatten, versus die Patienten mit Wash-out, dann sehen wir identische Effekte. Die Effekte gehen alle in die gleiche Richtung. In manchen Punkten verlieren wir vielleicht Signifikanz. Das ist natürlich aufgrund der geringeren Sample Size, die untersucht wird, so, aber die Ergebnisse bei Wash-out und bei nicht Wash-out sind prinzipiell absolut konsistent. Ich widerspreche Ihnen in diesem Punkt. Ich bin fest davon überzeugt, dass es sich hier um eine homogene Population handelt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Forst und dann Frau Eckhardt. Bitte.

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung): Herr Kaiser, wenn Sie sagen, dass das Patienten sind, die unzureichend auf den Sulfonylharnstoff reagiert haben oder die nicht ausreichend eingestellt waren, dann würde man ja, wenn man sie hinterher wieder auf diese Therapie randomisiert, erwarten, dass diese Patienten auf diese Therapie im Hinblick auf die Blutglucosekontrolle sehr schlecht reagieren; denn sonst wäre es ja vorher nicht unzureichend gewesen. Umso verblüffender ist, dass die Gruppe derer, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden, eben mit der Blutglucosesenkung, mit der HbA1c-Senkung, wieder so gut auf den Sulfonylharnstoff reagiert haben. Das widerspricht ein bisschen der Aussage, dass es einfach eine verminderte Wirkung gewesen wäre oder dass das irgendwie das Ergebnis verfälscht hätte. Man hätte das dort nicht mehr erwartet. Auch Sulfonylharnstoff-Patienten, bei denen wieder Sulfonylharnstoffe eingesetzt wurden, haben auf den Sulfonylharnstoff reagiert, und zwar so, dass am Ende der Studie die Non-Inferiority für die beiden Substanzen herausgekommen ist. Das heißt sich ein bisschen. Theoretisch hätten Sie recht, aber das heißt sich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Eckhardt.

Frau Eckhardt: Das passt gerade nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Wie sieht die Versorgungssituation denn realistisch aus? Wir haben im Laufe der Zeit ja die Glitazone als Therapiemöglichkeit verloren, sodass es also durchaus üblich war, Patienten aus einer bisher bestehenden Therapie auf irgendetwas anderes umstellen zu müssen. Gerade in diesem Zeitraum war das ja eine übliche Situation.

Das Zweite. Ich habe jetzt ein Problem: Die nicht naiven Sulfonylharnstoff-Patienten – Sie bemängeln ja, dass die da sind – reagieren ja dann auch noch mit Hypoglykämien. Auch das widerspricht sich ja. Also, wir haben ja diese doch deutliche Anzahl der Hypoglykämien bei den Sulfonylharnstoff-Patienten, und wenn man jetzt davon ausgeht, dass die das ja alles vorher schon gekannt haben, dann hätte das ja gar nicht sein sollen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Kaiser, antworten Sie.

Herr Dr. Kaiser: Als Antwort auf Herrn Forst und jetzt auch auf Sie, Herr Rodewyk. Wenn man davon ausgehen würde, dass in einem solchen Fall Sulfonylharnstoffe überhaupt nicht mehr wirken – die wirken ja nicht überhaupt nicht mehr, sondern es gibt in der Kombinationstherapie eine unzureichende Einstellung; das ist das Kriterium, um dann die Therapie durchzuführen –, dann gäbe es überhaupt keine Dreifachkombination in der Zulassung. Die Dreifachkombination sagt doch gerade: In einer unzureichenden Einstellung von Metformin und Sulfonylharnstoffen gibt es eine Indikation für eine Eskalation mit Linagliptin. So etwas würde man nicht machen, wenn man sagen würde: Sulfonylharnstoffe wirken nicht mehr. Dann würde man sagen, dass man grundsätzlich umstellen muss auf Metformin alleine in Kombination mit Linagliptin oder alleine in Kombination mit Insulin. Also, die Sulfonylharnstoffe wirken nicht nicht, sondern sie wirken in Kombination mit Metformin unzureichend. Das ist das Kriterium, das überhaupt zum Screening dieser Patienten geführt hat.

Da muss man sich eben fragen: Ist es realistisch, dass man diese Patienten über zwei Jahre mit dieser Behandlung weiterbehandelt – einmal abgesehen von dieser sechs- bis achtwöchigen Auswaschphase –, oder ist es nicht realistischer, dass man diese Patienten einer anderen Eskalation zuführt, etwa Umstellung auf eine andere Therapie oder Umstellung, indem man eine Therapieeskalation mit einer dritten oralen Therapie macht? Das ist doch realistischer, als dass man das über die zwei Jahre fortführt, wobei die Vorbehandlung mit den Sulfonylharnstoffen ja auch schon über längere Zeit gedauert haben kann; sie sind ja nicht zwei Tage behandelt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Wir müssen wegen der vorangegangenen Anhörung doch sehr auf die Wortmeldelisten achten, damit das nicht ausufert. Also zuerst Herr Matthaei, dann Herr Schnell und dann noch einmal Herr Forst. – Bitte schön, Herr Matthaei.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich würde gern noch einmal auf die Frage von Herrn Kaiser zurückkommen, die er vorhin zu Recht gestellt hat: Macht es Sinn, Patienten, die auf Metformin plus Sulfonylharnstoffe schon nicht gut eingestellt sind, auf ein Gliptin plus Metformin umzustellen? Die Antwort ist klar: Ja, zumindest wenn man sich eben nicht nur auf den HbA1c bezieht, der nur einen Mittelwert darstellt; die Fluktuation wird ja überhaupt nicht berücksichtigt. Sie haben, Herr Kaiser, unter den Gliptinen in den ganzen Studien, über die Sie ja in diesem Jahr heftig diskutieren werden, 40 Prozent Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoff vs. 3 bis 4 Prozent Hypoglykämien unter dem Gliptin, also einen deutlichen Vorteil, was die Hypoglykämiegefährdung angeht, und deutlich weniger CV-Endpunkte. Wenn Sie sich die aktuellen Daten, die jetzt gerade Ende des Jahres veröffentlicht wurden, anschauen, sehen Sie, dass das Risiko für harte Endpunkte unter SH-Therapie einfach doppelt so hoch wie unter Metformin-Therapie ist. Das heißt, die Ärzte haben durchaus einen guten Grund, die Patienten unbedingt auf eine sichere Therapie umzustellen, die sie nicht umbringen kann. Sie können Menschen mit SH-Therapie umbringen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Kaiser, notieren Sie bitte, was Sie sagen möchten, so dass wir die Dinge dann abarbeiten können. – Herr Schnell, Herr Forst, und dann geben wir Herrn Kaiser die Gelegenheit, zu antworten.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forscherguppe Diabetes): Ich möchte anmerken, dass uns die Studie 1218.20 überzeugt, dass die Anwendung von Linagliptin einen Vorteil gegenüber der Behandlung mit Glimperid bringt. Wir sind uns zunehmend der Notwendigkeit bewusst, dass wir Sulfonylharnstoffe zukünftig ersetzen müssen. Die Studie hat gezeigt, dass Unterzuckerungen unter Linagliptin seltener auftreten. Die Studie hat gezeigt, dass auch ein positiver Einfluss auf das Gewicht gegeben ist.

Als Anmerkung an Sie und zu dem Aspekt, der in der Studie kritisiert worden ist, möchte ich darauf hinweisen, dass Linagliptin immer als Fixdosis gegeben wird und dass ein Sulfonylharnstoff – so ist es in den Zulassungen auch beschrieben – dosiert angepasst werden muss. Wäre das in der Untersuchung nicht der Fall gewesen, dann wären sicherlich die Hypoglykämien in dem Glimperid-Arm noch weitaus häufiger aufgetreten, als es so wieso schon der Fall gewesen ist: 37 Prozent gegenüber 8 Prozent. Daher ist für uns aus der Forschung Ihr Kritikpunkt, man habe hier die Dosis titriert, nicht nachvollziehbar in dem Sinne, dass es wirklich klinisches, praktisches Vorgehen bedeutet, das Sie in Ihrer Ausführung ja auch ansprechen und das, wenn überhaupt, außerhalb der Zulassung für Sulfonylharnstoffe läge, wenn dem nicht der Fall wäre.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann haben wir Herrn Forst, Herrn Mühlbauer und dann Herrn Kaiser, danach Frau Schwabe.

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung): Herr Kaiser, ich kann dem immer noch nicht so ganz folgen. Ich stimme Ihnen zu, dass Patienten möglicherweise kein totales Sulfonylharnstoffversagen hatten, sondern nur ein partielles, was dann nicht mehr zu einer ausreichenden Wirkung geführt hat. Aber dennoch stimmt der Schluss dann nicht. Denn diese Patienten wurden in eine der beiden Gruppen randomisiert, das heißt, hier hätte zunächst eine zufällige Verteilung stattfinden müssen und man hätte dann erwartet, dass in der Sulfonylharnstoffgruppe, in der sich ja dann zum Teil Patienten befinden, die geringer auf das Wiedereinsetzen des Sulfonylharnstoffes ansprechen, geringere Effekte bei der Glucosesenkung zu sehen wären. Das ist aber nach allen Analysen nicht der Fall.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich hatte beim Warten schon Herrn Lang gesagt, dass ich versuchen werde, ein bisschen Humor hier reinzubringen. Irgendwie erinnert mich diese Diskussion ein bisschen an einen Sophismusstreit. Eubulides aus Milet hat vor 2300 Jahren gesagt: Was du nicht verloren hast, hast du noch. Hörner hast du nicht verloren, folglich hast du Hörner. – Übertragen auf die Hypoglykämien würde man sagen: Hypoglykämien sind schlecht. Unter Linagliptin gab es, ohne Zweifel, weniger Hypoglykämien als unter Glimperid. Also ist das eine besser als das andere. – Das wäre aber Sophismus. Denn man muss sich anschauen, in welchem Zeitgang sie tatsächlich aufgetreten sind, und das sind die berühmten 16 Wochen. Ich habe diese Studie gelesen. Ich bekenne, dass ich kein ausübender Diabetologe bin, aber ich habe viele Diabetologen zumindest in Bremen gefragt: Wie geht ihr vor, wenn ihr einen Patienten auf Glimperid einstellt? Das machen sie keineswegs nach der Fachinformation, sondern – genau wegen der Hypoglykämiegefahr – sehr viel bedächtiger. Es ist natürlich nicht das einzige Mal in der Geschichte der Arzneimittelzulassungen und der Geschichte der Fachinformationen, dass sich der klinische Gebrauch eines Medikamentes anders darstellt, als es in der Fachinformation beschrieben ist. Denken Sie an Clopidogrel. Da wird Ihnen ganz schwindelig, wenn Sie überlegen, was da ganz anders gemacht wird, teilweise bis in die Leitlinien hinein.

Das heißt, hier ist ein sogenannter unfairer Vergleich vorgenommen worden, denn wir haben genau in dem Zeitfenster, in dem mehr Hypoglykämien aufgetreten sind, eine schärfere Blutglucoseeinstellung, eben diese Titration – dieses Wort mag ich nicht so gerne –, jedenfalls eine schärfere Blutzuckereinstellung. Schauen Sie bitte auf Seite 14 bis 16 der Dossierbewertung. Das ist dort und auch auf den nachfolgenden Seiten wirklich aufgeschlüsselt. Ich finde, das ist striking, wie man in der Wissenschaft sagen würde. Das ist das Zeitfenster gewesen, in dem mehr Hypoglykämien aufgetreten sind und auch mehr zerebrovaskuläre Ereignisse und kardiozerebrovaskuläre Ereignisse. Wenn man sich die Einzelereignisse anguckt, sieht man, dass es ausschließlich zerebrovaskuläre Ereignisse sind. Daher muss man sagen: Das ist ein prozeduraler Unterschied und nicht notwendigerweise ein Medikamenteneffektunterschied.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann haben wir jetzt Herrn Kaiser, Frau Schwabe und dann, glaube ich, hatte sich Herr Müller-Wieland noch einmal gemeldet. Danach habe ich Herrn Bluhmki und Herrn Forst. – Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich bin eben auf den Satz von Herrn Matthaei aufmerksam geworden, der gesagt hat: Man kann die Menschen mit einer Sulfonylharnstofftherapie umbringen. Wir sind also jetzt in einer Situation, dass in dieser Studie Patienten mit einer Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen behandelt werden. Wir reden über diese 30 Prozent Patienten in der Gruppe, die mit einer Zweifachtherapie vorbehandelt sind, fast alle mit Metformin plus Sulfonylharnstoff. Die Beurteilung in dieser Studie ist: Diese Patienten sind nicht ausreichend eingestellt. Sie sagen, dass es gegebenenfalls Sinn macht, eine Therapieumstellung vorzunehmen. Ich hinterfrage gar nicht, dass es Sinn macht, eine Therapieumstellung vorzunehmen, sondern ich hinterfrage, ob es Sinn macht, diese Patienten über die nächsten zwei Jahre genauso weiterzubehandeln, wie man sie bisher erfolglos behandelt hat. Das gilt für die Vergleichsgruppe mit Ihrem Argument noch viel mehr. Wenn ich Ihr Argument höre, frage ich mich als behandelnder Arzt doch: Macht es Sinn, diese Patienten in dieser Studie in der Vergleichsgruppe genauso weiterzubehandeln, wie ich sie vorher behandelt habe? Ich glaube nicht, dass das Sinn macht, sondern ich glaube, dass es Sinn macht, sich in einer Situation, wo die Zweifachtherapie nicht ausreichend ist, Gedanken zu machen, wie ich zukünftig behandle: Umstellung, Eskalation, egal. Aber ich muss mir doch für alle Patienten Gedanken machen und kann nicht die einen in der Vergleichsgruppe, die randomisiert zugeordnet wurden, weiterführen, den anderen lasse ich aber die Therapieumstellung zukommen. Das ist doch nicht realistisch.

Herr Forst, zu den Effekten bzw. zu dem, was man überhaupt an Blutzuckersenkung beobachten kann, also gemessen am HbA1c. Die Patienten, die in der Vorbehandlung ein orales Antidiabetikum hatten, haben in beiden Gruppen eine deutlich stärkere Blutzuckersenkung gehabt: 0,3 Prozent unter Linagliptin und etwa 0,5 Prozent unter der Sulfonylharnstofftherapie. Mit den zwei OAD passiert unter Linagliptin praktisch nichts. Wir haben keine Veränderung bzw. wir haben im Verlauf schon eine Veränderung, weil es immer einen Studienverlauf gibt, aber zum Studienende haben sie unter Sulfonylharnstoffen eine deutlich geringere Veränderung, nämlich eine Senkung um 0,2. Natürlich haben Sie Unterschiede in der Potenz der Behandlung zwischen diesen beiden Gruppen. Es handelt sich also um andere Patientengruppen. Der Effekt ist noch einmal etwas anderes, aber es handelt sich anhand dieser Messung klar um andere Patientengruppen, die sich in einem anderen Krankheitsstadium befinden. Das wird an dieser Messung, am Vergleich der HbA1c-Werte zwischen diesen beiden Gruppen, deutlich.

Ich möchte noch kurz auf den Punkt eingehen, es gebe keine unterschiedlichen Effekte und alle Effektrichtungen seien gleich. Guckt man zum Beispiel auf die Angina pectoris – es gibt ja Interaktionstest, die unter 0,2 liegen –, dann sehen Sie in der Gruppe mit einem oralen Antidiabetikum mehr Angina-pectoris-Fälle unter Linagliptin, in der Gruppe mit zwei oralen Antidiabetika weniger Fälle unter Linagliptin. Also die Behauptung, Ihre Daten ergäben, die Effektrichtung sei für alle Endpunkte identisch, stimmt einfach nicht. Und Sie sehen auch un-

terschiedliche Effektstärken bei den zerebralen Ereignissen. Diese Daten liegen ja vor, die kann man sich angucken. Insofern können sich da alle auch ein Bild verschaffen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Frau Schwabe, Herr Müller-Wieland, Herr Forst und Herr Bluhmki.

Frau Dr. Schwabe: Herr Mühlbauer, Sie sagten, es sei doch ganz üblich, dass entgegen der Fachinformation behandelt wird, und haben damit sagen wollen, die Fachinformation von Glimepirid würde hier ja auch nicht berücksichtigt, das sei übliche Praxis. Ich möchte jetzt einmal zitieren, was genau in der Fachinformation steht. Hier steht nämlich: Bei ausreichender Stoffwechseleinstellung sollte diese Dosierung – also des Sulfonylharnstoffs – für die weitere Therapie beibehalten werden. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der Blutzuckerwerte schrittweise erhöht werden. – Jetzt frage ich Sie: Ist denn ein Nüchtern-Blutzuckerwert von 110 mg eine unzureichende Stoffwechseleinstellung?

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Nein, selbstverständlich nicht. Das heißt, ich habe nur das Argument aufgegriffen, das vorgebracht wurde: Wir mussten es ja in der Studiensituation so machen, weil es uns die Behörden vorgeschrieben haben, und die Fachinformation haben wir uns als Leitfaden vorgenommen. – Ich stimme Ihnen vollkommen zu, um das zu verstärken. Kein Diabetologe stellt meines Wissens Patienten auf Sulfonylharnstoffe, wenn er sie denn überhaupt mono einsetzt, so scharf ein, wie es in dieser Studie passiert. Und noch einmal: Wenn Sie sich die Blutzuckerverläufe ansehen und die Zeitparallelität der Ereignisse, sprich Hypoglykämien und zerebrovaskuläre Ereignisse, dann stellen Sie eine überzufällige Koinzidenz fest, die ich auf jeden Fall dieser prozeduralen Vorgehensweise zuschreibe und keineswegs einem Effektunterschied der Medikamente. Ich stimme Ihnen vollkommen zu. Hier wurde selbstverständlich mehr Aktionismus betrieben, als das in der klinischen Praxis passiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich frage noch einmal ganz ausdrücklich: Sie sagen, es gibt Ihrer Beurteilung nach null Effektunterschied durch die unterschiedliche Medikation, sondern die Unterschiede in den Ergebnissen sind ausschließlich dem Prozedere und der scharfen Einstellung geschuldet. Habe ich Sie da richtig verstanden? Man könnte ja auch sagen: Okay, da ist vielleicht ein bisschen hastig und zu schnell – Sie sprachen immer von scharfer Blutzuckereinstellung – herangegangen worden; ein Teil der dann unterbleibenden oder eintretenden Ereignisse sind dem Verfahren geschuldet, ein Teil könnte aber möglicherweise auch auf die unterschiedliche Medikation zurückzuführen sein. Sie aber sagen ganz apodiktisch, wie Sie es gerade getan haben, es ist alles dem Prozedere geschuldet.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Nein. Ich kann das natürlich nicht konfirmatorisch sagen. Das kann vermutlich aufgrund dieser Datenlage niemand.

Herr Hecken (Vorsitzender): Deshalb frage ich ja ausdrücklich, weil Sie es eben so apodiktisch gesagt haben.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ja, aber bis zum Beweis des Gegenteils muss man sagen, man weiß nicht, ob man hier tatsächlich mit effektiven Dosen, wie der Pharmakologe sagt, vorgegangen ist oder ob Glimepirid eventuell sogar eine höhere Blutzuckersenkungspotenz hat, wofür es auch Hinweise gibt. Ich denke, wir reden hier über den Zusatznutzen eines Medikamentes. Ein neues Medikament kommt in den Markt, und zwar in einen Markt, in dem es schon Medikamente gibt. Also brauchen wir, um diesen Zusatznutzen nachzuweisen, einen sogenannten fairen Vergleich; das kommt aus dem Englischen, ich glaube, das braucht man nicht zu übersetzen. Das heißt also, man muss sich tatsächlich an die klinischen Gegebenheiten halten. Wenn man genau in diesem Zeitfenster, was man als nicht üblich klinisch empfindet, praktisch die ganze „Miete“ der Nebenwirkungen – also der möglichen Vorteile von Linagliptin gegenüber Glimepirid – findet, dann ist doch ein hoher Verdacht, dass es eben auch dem Prozedere zuzuschreiben ist und nicht dem Medikamentenunterschied.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann haben wir jetzt eine Reihe von Wortmeldungen. Herr Müller-Wieland, Herr Forst, Herr Bluhmki, Herr Matthaedi. Damit würde ich es einfach einmal bewenden lassen. Dann machen wir weiter. Ich habe dann noch Herrn Woerle, Frau Bickel und Frau Kretschmer auf der Rednerliste. – Herr Müller-Wieland, bitte.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte Ihnen vielleicht ein bisschen dazu sagen, was hier im Moment passiert. Wir bekommen bei verschiedenen Aspekten einen Themenwandel. Beim ersten Punkt spreche ich Herrn Kaiser an. Ich möchte ihm sagen: Die originale Frage ist eine Studie zur Zweifachkombination, ein Vergleich: Unsere Patienten bekommen Metformin – das sind unsere Patienten – und bekommen entweder einen Sulfonylharnstoff oder einen DPP-4-Hemmer, in diesem konkreten Fall Linagliptin. Jetzt haben wir die ganze Zeit eigentlich gar nicht mehr über die Studie diskutiert – das haben wir offensichtlich akzeptiert –, sondern wir diskutieren die Untergruppe der Vorbehandlung als metho – –

(Herr Kaiser schüttelt den Kopf)

– Da müssen Sie nicht mit dem Kopf schütteln. Ich habe Ihnen auch zugehört. – Also, wir diskutieren im Moment die von Ihnen hervorgehobene Untergruppe derer, die vorbehandelt waren mit der Zweifachkombination. Da hat man beim Sulfonylharnstoff einen Wash-out gemacht und ist dann wieder hineingegangen.

Ich bin wirklich dankbar, dass diese Studie diesen Arm auch untersucht, weil es zunehmend die tägliche klinische Praxis ist – ich kann das sagen, ich behandle jeden Tag Patienten –: Ja, viele Patienten stellen wir aus Sicherheitsgründen selbst bei vielleicht vergleichbarer Wirkung der Blutzuckereinstellung um. Der Punkt der Sicherheit, der aufkam, der Hypoglykämie und der Gewichtszunahme, ist ja auch ein Zielwert – doch, Herr Mühlbauer – bei der Amerikanischen Diabetesgesellschaft und der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Wir haben zunehmend Kriterien bei der Therapie, wo wir das glucozentrische Weltbild etwas durchbrechen und sagen: Für uns steht auch die Sicherheit der Patienten im Vordergrund. Für uns – auch in der Deutschen Diabetes Gesellschaft – ist es einfach kein Punkt der Diskussion, eine potenziell tödliche Komplikation wie Hypoglykämie in Kauf zu nehmen.

Wenn dann der Punkt der Titrierung kommt, dann kann man nur sagen: Beim Risiko einer eventuellen Hypoglykämie ist ja sogar eher auf die Sicherheitsebene gegangen worden. Sie haben ja eher titriert, um möglichst keine Hypoglykämien beim Sulfonylharnstoff zu haben, bei vergleichbarer Blutzuckerwirkung. Und dennoch ist das Ergebnis eine Hypoglykämie. Und Herr Mühlbauer hat ja sogar gesagt, er sieht eine Assoziation zwischen den Hypoglykämien und den kardiovaskulären Ereignissen. Das ist genau der Grund, warum auch die Deutsche Diabetes Gesellschaft sich sagt: Wirkprinzipien, die eben keine Hypoglykämien aufgrund der pharmakologischen Wirkung machen – ich meine, wir machen hier ein Studiendesign, das einfach keinen Sinn macht –, sind für uns ein zusätzlicher Nutzen in der täglichen klinischen Therapie, auch bei der Umstellung. Und ich freue mich, dass es diese Untergruppe gibt, weil sie zeigt, dass man auch mit einer Umstellung durchaus gute Ergebnisse erzielt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Forst, bitte.

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung): Zum einen möchte ich mich dem anschließen. Die Titration in dieser Studie, die ihr ja immer wieder vorgeworfen wird, hat ja mit höchster Wahrscheinlichkeit noch mehr Hypoglykämien am Anfang der Studie vermieden. Hätte man direkt mit 4 Milligramm oder mit einer höheren Dosis angefangen, wie ja zum Teil gefordert wurde, hätte man mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit noch sehr viel mehr Hypoglykämien gehabt.

Das Zweite: Wenn wir sagen, die Hypoglykämien sind nur am Anfang der Studie in der Einstellungsphase aufgetreten, dann stimmt das für die erstauftgetretenen Hypoglykämien, die hier gezählt wurden. Es ist selbstverständlich, dass erstauftgetretene Hypoglykämien natürlich am Anfang passieren. Wiederholte Hypoglykämien

treten aber auch später auf, nur sind sie hier nicht mit aufgeführt worden. Das hätte mit hoher Wahrscheinlichkeit ein ganz anderes Bild gegeben.

Ein Nüchtern-Blutzuckerwert von 110 mg/dl ist keineswegs eine sehr straffe oder scharfe Einstellung. Sie müssen bedenken, dass ein entsprechender Patient nach der Mahlzeit Werte um 200 mg/dl hat oder darüber.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Bluhmki.

Herr Dr. Bluhmki (Lilly Deutschland): Ich bin Statistiker und als solcher verstehe ich die Diskussion, die bezüglich der Population geführt wird, nicht so ganz.

Die erste Aussage, die ich machen möchte, ist: Als wir diese Prüfpläne den Behörden zur Begutachtung geschickt haben, war die Diskussion, die wir jetzt führen, kein Thema.

Der zweite Punkt. Gegeben, dass Herr Kaiser nur diese Population als die wahre akzeptiert, muss man doch konstatieren, dass auch in dieser von ihm gewünschten Subgruppe das Ziel der Studie klar erreicht wurde. Was kann man sich als Statistiker anderes wünschen, als dass das Ziel in der primären Analyse – das ist ja hinlänglich bekannt – voll erreicht wurde als auch in dieser Subgruppe und in vielen, vielen anderen Sensitivitäts- und Subgruppen, die wir präsentiert haben, ebenfalls.

Methodologisch muss man hier klar festhalten: Die Studie ist völlig robust und solide. Eine bessere interne Validität kann man sich kaum wünschen. Bezüglich der weiteren Endpunkte und der hiermit verbundenen Vorteile von Linagliptin gegenüber Glimperid bei den Wash-out- oder Nicht-wash-out-Patienten kann man nur festhalten: Die Ergebnisse sind absolut vergleichbar, und die von Herrn Kaiser zitierten Interaktionsfehlwerte sind eben nicht signifikant. Sie sind in Größenordnung kleiner 20 Prozent – er hat es selbst zitiert –, was Hinweise gibt, aber auf gar keinen Fall klare Konklusionen zulässt.

Als Fazit möchte ich als Statistiker festhalten, dass die methodische Kritik, die ich hier gehört habe, nicht haltbar ist und diese Studie für mich voll in die Nutzenbewertung einzugehen hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Matthaei.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Vielen Dank. – Herr Mühlbauer, Sie hatten die wichtige Frage nach dem Therapieziel gestellt: Welches HbA1c-Ziel sollten wir erreichen bei diesen sich ja in der sehr frühen Phase des Typ 2 Diabetes Befindlichen? Die initiale Diabetes Duration war so zwei bis drei Jahre im Mittel. Da ist es mittlerweile internationaler Standard, und auch von der EDA, der europäischen Gesellschaft, verabschiedet, dass wir möglichst optimale Werte eben ohne Nebenwirkungen versuchen sollten zu erreichen: keine Hypos, keine Gewichtszunahme. Sie haben vollkommen recht: Wenn wir in dem Kollektiv SHs einsetzen, haben wir ein Riesenproblem. Das sollten wir dringend vermeiden. Da gebe ich Ihnen absolut recht.

Aus Sicht der Kostenträger. In der Abbildung Nr. 2 in dem *Lancet*-Artikel sieht man, dass Linagliptin von 7,3/7,4 runtergeht auf 6,5 und um 6,5 über zwei Jahre ohne Nebenwirkungen bleibt. Die brauchen keine einzige Blutzuckermessung. Das wäre, wenn ich jetzt sozusagen Chef der BEK wäre, ein Traum. Sie sparen Geld ohne Ende. Langfristig sind die Patienten sicher im Ziel. Wir müssen wirklich versuchen, langfristig zu denken. Die Kosteneinsparungspotenziale sind kurzfristig sicherlich sehr lukrativ, aber wir müssen bei dieser chronisch fortschreitenden Erkrankung langfristig denken, und in 10, 20 oder 30 Jahren sind diese Patienten besser drauf. Es gibt dazu gute Daten aus den USA. Also wenn wir versuchen, die Therapieziele über 10, 20 oder 30 Jahre sicher zu erreichen, haben wir deutliche Möglichkeiten, sowohl die Endpunkte zu reduzieren, als auch deutliche Effekte zur Ressourcenschonung.

Der zweite Punkt, Herr Mühlbauer, den Sie interessanterweise ansprechen, ist die mögliche Assoziation zwischen dem Schlaganfallrisiko in dieser Studie und dem HbA1c. Wenn man Ihrer Vermutung nachgehen würde,

dann müsste man vermuten, dass bei den elf Patienten, die unter Glimepirid einen Schlaganfall bekommen haben, der HbA1c niedriger sein müsste als bei den drei Patienten, die unter Linagliptin einen Schlaganfall erlitten haben. Dem ist aber nicht so. Der HbA1c lag im Mittel bei den 11 Patienten bei 7,2 vs. 6,4 bei den drei Patienten, Nüchtern-BZ 157 vs. 137. Von daher muss man sich die Daten noch einmal genau anschauen. Es hat mit einem Hypoglykämie-Risiko nichts, aber auch gar nichts zu tun.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Woerle, Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Ich muss sagen, ich bin so ein bisschen verwundert über das Statement, es sei doch lege artis, es sei doch Praxis, Patienten nicht entsprechend der Fachinformation zu behandeln. Ich bin Endokrinologe und Diabetologe. Ich war 20 Jahre lang als klinischer Arzt tätig und bin jetzt in der pharmazeutischen Industrie. Wenn ich mir vorstelle, dass ich in meiner Firma argumentieren und vorschlagen würde: Bitte, behandelt doch Patienten nicht entsprechend der Fachinformation – ich möchte gar nicht darüber nachdenken, welcher Kritik ich mich aussetzen würde. Das möchte ich einmal als Eingangsstatement formulieren.

Ich war einer der zuständigen Mediziner, die dieses Studiendesign kreiert haben. Wir haben uns damals sehr viele Gedanken darüber gemacht, wie wir im Sinne unserer Patienten titrieren. Patientensicherheit steht für mich als behandelndem Arzt absolut im Vordergrund. Die Fachinformation sagt: 1 mg sollte die Startdosis sein, Hochtitrierung alle zwei Wochen. Das ist das Minimum, das ist das, was gefordert wird. Wir haben gesagt: Das ist uns etwas zu aggressiv. Wir empfehlen innerhalb der Fachinformation: Lieber Arzt, ziehe in Erwägung, nach circa vier Wochen die Dosis zu erhöhen, falls internationale, europäische, deutsche anerkannte Zielwerte für den Nüchtern-Blutzucker von 110 mg/dl nicht erreicht werden.

Ich möchte aber noch einmal ganz explizit darauf hinweisen: Das ist hier keine forcierte Titration gewesen. Es ist nicht so, dass wir als Sponsor gesagt haben: „Arzt, Sie müssen die Dosis erhöhen, ansonsten muss der Patient aus der Studie herausgenommen werden“, sondern es war eine Empfehlung, und der Arzt hatte letztendlich nach wie vor die freie Entscheidung, ob er die Dosis erhöht oder nicht. Wozu hat dies geführt? Dies hat dazu geführt, dass wir in dieser Studie eine mittlere Glimepirid-Dosis von 2,7 mg haben. Diese Dosis ist nahezu deckungsgleich mit der im Mittel in Deutschland verwendeten Glimepirid-Dosis. Deswegen ist für mich überhaupt nicht nachvollziehbar, wie man uns nahelegen kann, dass wir hier eine zu aggressive, nicht der Fachinformation entsprechende Situation durchgeführt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Bickel, Frau Kretschmer, Frau Schwabe, Herr Diederich. – Frau Bickel zieht zurück. Frau Kretschmer, Frau Schwabe, Herr Diederich.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Allgemein ist vielleicht die Diskussion darauf zurückzuführen, dass wir über patientenrelevante Endpunkte reden. Ich glaube, es ist unbestritten – das ist auch in den sehr vielen Wortmeldungen deutlich geworden –, dass Sulfonylharnstoffe einfach das Risiko von Hypoglykämien und von kardiovaskulären Ereignissen haben. Es steht in den Leitlinien schon seit langen Jahren, dass bei Patienten, die kardiovaskuläre Risiken haben, sehr vorsichtig mit dem Einsatz von Sulfonylharnstoffen umzugehen ist.

Ich wundere mich ein bisschen über die Diskussion, die wir hier haben. Es scheint so zu sein, dass sich diese Nebenwirkungen jetzt im Zuge der Diskussion zur 20er-Studie völlig in Luft auflösen. Das ist für mich ein Fakt, der auch gerade schon von anderen genannt wurde. Wir haben eine Therapieoption mit Linagliptin und natürlich auch andere Optionen in Deutschland zur Verfügung, wo genau Nebenwirkungen einer Substanz aufgrund des Wirkmechanismus nicht mehr vorhanden sind oder ausgeschlossen werden können. Und wir diskutieren hier gerade darüber: Hat Sulfonylharnstoff einen Nachteil oder nicht? Wenn wir über Hypoglykämien reden oder wenn wir über Schlaganfälle reden: Wenn man sich die Versorgungsdaten anschaut, ist es tatsächlich so, dass diese Substanzen einen ganz großen Anteil an der Hospitalisierung aufgrund von Hypoglykämien und Schlag-

anfällen haben. Dazu gibt es Studien, die dies untersucht haben. Und ich wundere mich gerade ein bisschen darüber, dass das hier negiert wird und wir darüber diskutieren, ob ein neuer Wirkmechanismus nun Vorteile hat oder nicht. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich habe von Negation eigentlich nichts gemerkt, sondern habe eben eine Diskussion verfolgt, in der es um die Fragestellung ging: Sind die eingetretenen Unterschiede in den Ergebnissen darauf zurückzuführen, dass bestimmte Effekte während bestimmter Umstellungsphasen eingetreten sind bzw. nicht eingetreten sind? Also, den Zusammenhang, den Sie hier einfach als gottgegeben und nachgewiesen in den Raum stellen, hat Herr Mühlbauer eben infrage gestellt. Ob das fachlich richtig ist, das will und kann ich an dieser Stelle nicht beurteilen, aber vor dem Hintergrund, glaube ich, ist das, was Sie sagen, Frau Kretschmer, sicherlich Ihre berechnete Sicht der Dinge, aber entspricht nicht dem Diskussionsstand. Vielmehr geht es um die Frage: Ist das, was es hier wohl unbestreitbar an veränderten Daten hinsichtlich des Schlaganfallrisikos und Gott weiß was gegeben hat – das schätzen wir alles sehr hoch –, das Ergebnis eines Umstellungsprozesses, ist es Zufall oder ist es belastbar, evidenzbasiert und nachweisbar der veränderten Wirkstoffgabe zuzuschreiben? Darum dreht sich nach meiner bescheidenden juristischen Wahrnehmung im Augenblick die Diskussion. Ich stelle das deshalb klar, damit Ihre Aussage nicht einfach apodiktisch im Protokoll steht, so nach dem Motto: Das ist halt so, und darüber brauchen wir uns nicht mehr zu unterhalten. – Frau Schwabe, Herr Diederich, Frau Westermann, Herr Kaiser.

Frau Dr. Schwabe: Ich möchte noch einmal auf meinen Punkt von vorhin zurückkommen; ich konnte das nicht ganz zu Ende ausführen. Ich hatte Herrn Mühlbauer gefragt, ob ein Nüchtern-Blutzuckerwert von 110 mg/dl eine ausreichende Stoffwechseleinstellung ist, und er hat das bestätigt. Auf diese zwar nicht so straffe Einstellung, wie Sie sagen, aber dennoch ausreichende Einstellung ist ein Sulfonylharnstoff noch oben drauf gegeben worden. Das stellt aus meiner Sicht durchaus eine Hypoglykämiegefährdung der Patienten dar und wird in der Fachinformation so nicht gefordert. Dort steht: Bei einer ausreichenden Stoffwechseleinstellung soll die Dosierung beibehalten werden, und nicht: Die Dosis soll erhöht werden, wenn der Patient nicht straff genug eingestellt wurde. – Hier ist von ausreichender Stoffwechseleinstellung die Rede. Insofern kann ich dem nicht folgen. Es handelt sich für mich hier nicht um eine Behandlung gemäß der Fachinformation. Die Patienten werden sehr straff titriert. Bei einem Nüchtern-Blutzuckerwert von 110 mg/dl, den ich als ausreichend betrachte, gibt es keinen Grund, die Dosis des Sulfonylharnstoffs zu erhöhen. Wenn ich denn meine, dass ich das tun möchte oder müsste, dann frage ich mich: Wie kann man dann rechtfertigen, den Linagliptin-Patienten im anderen Behandlungsarm keine Intensivierung der Therapie zukommen zu lassen? Das ist bei dem Design auch nach allen Erklärungen, die ich gehört habe, immer noch widersprüchlich.

(Widerspruch aufseiten der Leistungserbringer – Zuruf: Stimmt doch gar nicht!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ich sehe Widerspruch. Sie können sich ja dann melden. Ich würde es jetzt gerne der Reihe nach machen: Herr Diederich, Frau Westermann, Herr Kaiser und Herr Forst.

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): Ich möchte noch einmal abschließend etwas zu der Hypoglykämie in der Praxis sagen – ich möchte da auch Herrn Mühlbauer unterstützen –: In der Studie hatten 20 Prozent der Patienten in beiden Armen einen HbA1c-Wert unter 7. Da macht man eigentlich keine Therapieeskalation. Das noch dazu. Es war schon eine forsche Therapiestrategie, auch mit den Sulfonylharnstoffen. Als klinisch tätiger Diabetologe muss ich sagen: In den ersten zwölf Wochen einem Patienten in so hohem Maße Hypoglykämien mit so einer Auftitrierung zuzufügen, ist, glaube ich, nicht Standard. Das sehen wohl auch all die Diabetologen, die hier sitzen, so. In der Praxis, wo man die Patienten dann erst in zwei Monaten sieht und ganz vorsichtig anfängt, ist das kein Standard. Die Hypoglykämierate war also in dieser Studie sicherlich höher als bei in der Praxis tätigen Diabetologen. Das wollte ich noch zum Thema Hypoglykämie sagen.

So weit, dass wir sagen können: „Gut, mit der vorliegenden Studie haben wir Langzeitdaten, die der Substanz eine eigene mortalitätsreduzierende Wirkung zuschreiben“, sind wir noch lange nicht. Wir haben gehört, dass die CAROLINA-Studie und andere Endpunktstudien laufen. Ich glaube, das darf man jetzt nicht so sagen, apodiktisch sowieso nicht. Man muss die Daten so kritisch sehen, wie sie sind. Das wollte ich noch dazu sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Frau Westermann, Herr Kaiser, Herr Forst, Herr Woerle.

Frau Westermann: Ich habe jetzt noch eine Frage an die Fachgesellschaft. Es heißt hier ja, dass das Glimperid in dem Studiendesign erst zu stark dosiert wurde. Andere sind anscheinend der Ansicht, es wurde richtig dosiert. Da bin ich jetzt etwas verwirrt. Wie ist es denn tatsächlich in der Praxis, oder gibt es einfach unterschiedliche Meinungen dazu?

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Wenn ich das kurz beantworten darf. In der Praxis würde man, wenn man wirklich vernünftige Diabetologie betreibt, diesen Patienten keinen Sulfonylharnstoff geben. Da braucht man eine sichere Therapie, und daher macht es Sinn, die Patienten nach und nach glykämisch sicher einzustellen. Keine Hypos, keine Gewichtszunahme, dann merkt man, dass man einen guten Benefit gerade in dieser sehr frühen Phase der Erkrankung hat.

Das große Problem hier ist die Nichtsteuerbarkeit; das beantwortet vielleicht noch einige Fragen, die im Raum schweben. Diese Therapiemethode ist nicht steuerbar. Wenn ein 60-jähriger Patient, der seit zwei Jahren Diabetes hat, einen HbA1c-Wert von 8,2 hat, können Sie trotzdem mit Glimperid schwer unterzuckern, sie können sogar daran sterben. Der HbA1c-Wert sagt darüber überhaupt nichts aus, weil es nicht steuerbar ist. Wenn Sie die Mahlzeit weglassen und sich bewegen wollen – der Arzt empfiehlt, jeden Tag Sport zu machen –, könnten Sie schwer unterzuckern und daran sterben. Die Therapie ist nicht steuerbar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist das herrschende Meinung? – Ich sehe, dass dem offensichtlich nicht so ist. Herr Diederich, bitte.

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): Ich möchte dazu sagen: Herr Matthaei, haben Sie denn in den letzten 20 Jahren so viele Menschen umgebracht? Wir machen doch seit 20 Jahren Sulfonylharnstoff-Therapie. Dass wir damit so undifferenziert umgehen, das können Sie doch unserer Berufsmannschaft nicht unterstellen. Das muss ich hier einmal so sagen. Also ich habe, glaube ich, mit dem Sulfonylharnstoff Gott sei Dank niemanden umgebracht.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Ich zum Glück auch nicht, weil ich Sulfonylharnstoffe nicht mehr einsetze. Wir haben gerade einen 80-jährigen Patienten verloren. Er kam nicht mehr in die Klinik. Er hatte ganz brav seinen Wirkstoff eingenommen, hatte dann einmal nicht gegessen und ist an einer schweren Unterzuckerung verstorben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich will diesen Disput der Diabetologen untereinander unterbrechen, weil man damit einen Fachkongress füllen könnte, der zu gegebener Zeit dann auch sicherlich angesetzt wird. Wir halten also fest, dass es hier durchaus unterschiedliche Auffassungen bei der Beantwortung der Frage, die Frau Westermann gestellt hatte, gibt. – Wir fahren in der Wortmeldeliste fort: Herr Kaiser, Herr Forst, Herr Woerle, Herr Lack.

Herr Dr. Kaiser: Ich glaube, diesen Disput sollte man mit einer fair vergleichenden Studie klären. Dann könnte man etwas dazu sagen. Genau das ist unser Problem: Ist das ein fairer Vergleich, oder ist das kein fairer Vergleich? Ich habe eben den Kopf geschüttelt, weil Sie in Ihrer Äußerung das Gremium hier betreffend etwas an-

genommen haben, das so überhaupt noch nicht ausgesprochen worden ist; das finde ich in solchen Diskussionen einfach nicht angemessen. Sie haben nämlich gesagt, dass wir über die andere Population diskutieren, weil die Studie insgesamt offenbar akzeptiert wurde. Deswegen habe ich den Kopf geschüttelt. Über diesen Punkt ist nicht diskutiert worden, und ich denke, es wäre für alle sinnvoll, nur das festzustellen, was auch wirklich festgestellt worden ist. Das als Hinweis.

Sie haben in Ihren weiteren Äußerungen gesagt, man gebe langsam das glucozentrische Weltbild auf. Auch ich halte es für sehr sinnvoll, dass man das glucozentrische Weltbild aufgibt. Umso mehr verwundert es doch, dass eine so strenge Blutzuckereinstellung in der Vergleichsgruppe hier als richtig angesehen wird. Sie haben nämlich in der Interventionsgruppe gerade kein glucozentrisches Weltbild, sondern Sie führen, ohne ein konkretes Therapieziel vorzugeben – Sie haben nur eine sogenannte Rescue-Medikation, wenn es viel zu schlecht läuft –, permanent eine bestimmte Therapie durch. Warum passiert das nicht unter Sulfonylharnstoffen? Anders gefragt: Warum verfolgt man das Therapieziel, das man in der Sulfonylharnstoff-Gruppe hat, nämlich einen bestimmten Wert zu erreichen, nicht auch in der Linagliptin-Gruppe? Dann hätte man einen fairen Vergleich, nämlich folgenden: glucozentrisches Weltbild in der Linagliptin-Gruppe vs. glucozentrisches Weltbildes in der Glimepirid-Gruppe. Ich hinterfrage gar nicht die Titration, die in der Fachinformation beschrieben ist. Die Frage ist aber – und das steht in der Fachinformation nicht –: Muss dieser Blutzuckerwert genau so angestrebt werden, oder ist er nicht schlicht und einfach zu straff?

Wenn Sie die Fachinformation heranziehen, dann möchte ich auch, dass man sie komplett durchliest. Denn dann sehen Sie, dass bei einem Patienten, der 1 mg Glimepirid pro Tag erhält, eine Hypoglykämie auftritt. In diesem Fall kann er vermutlich mit Diät allein ausreichend eingestellt werden. Ich habe dem Studienprotokoll nicht entnommen, dass alle Patienten, die 1 mg Glimepirid bekommen haben und dann eine Hypoglykämie hatten, auf eine alleinige Diättherapie umgestellt wurden. Also, wenn Sie die Fachinformation zitieren, empfehle ich, die Fachinformation auch vollständig durchzulesen. Denn genau das würde man sich doch überlegen: Wenn ich unter niedriger Glimepirid-Dosis eine Hypoglykämie bekomme, dann eskaliere ich nicht weiter.

(Frau Bickel: Hat er doch nicht gemacht!)

Dann würde ich mir das Protokoll noch einmal genau ansehen und schauen, unter welchen Bedingungen das noch möglich war, wann man noch weiter eskalieren konnte und welche Therapieziele verfolgt wurden. Gegebenenfalls reduziere ich sogar die Dosis bzw. beende die Glimepirid-Gabe, so wie die Fachinformation das an der Stelle beschreibt.

Herr Matthaei, Sie haben eben auch noch einen Hinweis gegeben, warum diese 30-Prozent-Population aus unserer Sicht nach wie vor nicht der Zulassung entspricht. Sie sagten, dass Sie froh sind, dass die Studie so durchgeführt wurde, weil in dieser Studie auch die Umstellung untersucht wurde. Die Umstellung ist nicht die Zulassung einer Kombination aus Monotherapie mit Linagliptin in einer Situation, in der Monotherapie alleine nicht ausreicht. Vielmehr beschreiben Sie eine Patientengruppe, bei der die Kombinationstherapie nicht ausreicht. Das ist ja genau der Streitpunkt.

Letzte Anmerkung. Sie haben, wenn ich das richtig verstanden habe, eben davon gesprochen, dass es Patientengruppen sind, die sich in einem sehr frühen Krankheitsstadium befinden. Sie haben gesagt: im Wesentlichen zwei bis drei Jahre Diabetesdauer. Mehr als 50 Prozent der Patienten hatten eine Diabetesdauer von über fünf Jahren. Insofern betrifft es diese Patientengruppe in dieser konkreten Studie nicht – sie haben eine deutlich längere Diabetesdauer –, wenn ich Sie da eben richtig verstanden habe.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann haben wir Herrn Forst, Herrn Woerle, Herrn Lack, Frau Eckhardt, Herrn Rodewyk und Herrn Diederich. Danach würde ich die Runde schließen wollen.

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung): Noch einmal zu dem Zielblutzucker, dem Titrationsblutzuckerwert von 110 mg/dl. Die Patienten sind nicht aufgrund der Nüchtern-Blutzuckerwerte als nicht ausreichend eingestellt definiert worden, sondern das entscheidende Kriterium ist der HbA1c-Wert gewesen, der bei diesen Patienten zu hoch war. Wenn ein Patient trotz eines Nüchtern-Blutzuckerwertes von 110 mg/dl einen hohen HbA1c-Wert hat, dann zeigt sich daran, dass der Patient über den Tag nicht gut eingestellt ist und an der Therapie etwas verändert werden sollte. Definiert ist dann dieser 110er-Wert als Titrationswert. Das ist auch absolut üblich. Hier ist gesagt worden: Wenn der Wert über 110 mg/dl liegt, dann ist es keine ausreichende Einstellung, dann wird weiter titriert. Das ist ein ganz wichtiger Unterschied.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Ich glaube, wir verwechseln hier zwei Dinge: forcierte Titration und das, was in der Studie wirklich passiert ist. Faktum ist: Zum Zeitpunkt des Einschlusses betrug der mittlere Blutzuckerwert 163 mg/dl, und zum Ende der Studie 154 mg/dl. Es ist also keineswegs so, dass Patienten, die einen Blutzucker von 110 mg/dl hatten, einfach artifiziell hochtitriert wurden. Ganz im Gegenteil: Es wurde nicht im Protokoll suggeriert, und die Ärzte wurden auch nicht dazu motiviert oder in irgendeiner Weise forciert. Es lag im Ermessen des behandelnden Arztes. Wenn bei einem Patienten, den er mit 1 mg initial titriert hat, zu viele Hypoglykämien aufgetreten wären, wäre es im Ermessen des individuellen Arztes gewesen, diese Behandlung abzubrechen. Nicht mit einem Wort wird in diesem Protokoll an irgendeiner Stelle eine Weiterführung oder sogar eine Hochtitration bei Patienten mit ausreichender Blutzuckereinstellung gefordert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Lack, Frau Eckhardt, Herr Rodewyk.

Herr Lack: Mir ging es jetzt auch gerade um das, was Frau Schwabe gesagt hatte, dass man bei Erreichen eines Nüchtern-Blutzuckers von 110 mg/dl noch Glimepirid dazugegeben hat; das stimmt schlichtweg nicht. Das ist in der Studie so nicht drin. Das war der Zielwert. Man hat nicht, wenn ein Wert von 110 mg/dl vorhanden war, noch etwas dazugegeben. Man hat hochtitriert – so ist es vorgesehen –, wenn 110 mg/dl noch nicht erreicht war. Aber so hatten Sie es vorhin nicht gesagt. Sie hatten das anders dargestellt, vielleicht auch nur missverständlich. Das wollte ich nur korrigieren; denn so steht es nicht in der Studie.

Ich wollte noch etwas bezüglich der Studie fragen. Sie haben schon gesagt, dass Glimepirid jederzeit heruntertitriert werden konnte, um hypoglykämische Ereignisse zu verhindern. Ich habe es so verstanden – ich glaube, ich habe es richtig verstanden, aber ich frage noch einmal nach –, dass das im freien Ermessen des behandelnden Arztes lag.

(Zuruf vonseiten der Sachverständigen: Vollkommen korrekt!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Eckhardt.

Frau Eckhardt: Ich wollte noch etwas zum Studiendesign fragen, nur um das richtig zu verstehen. Es war ja eine Doppel-Dummy-Studie. Innerhalb der zwölf Wochen war die Titration möglich – vielleicht können Sie mich korrigieren, wenn ich etwas falsch verstanden habe –, also in diesen zwölf Wochen fand die Titration in beiden Armen statt. Man wusste ja nicht, in welchem Arm der jeweilige Patient war, und je nachdem, ob dann Hypoglykämien aufgetreten sind oder die Nüchtern-Blutzuckerwerte nicht erreicht wurden, erfolgte die Anpassung, zum einen mit dem Medikament, zum anderen mit dem Placebo. Wenn die kritischen Werte erreicht worden sind, war auch schon zu diesem Zeitpunkt die Gabe eines Rescue-Medikaments möglich. Nach den zwölf Wochen erfolgte dann aber keine Dosisanpassung mehr, sie war dann erst wieder nach 28 Wochen möglich. Dann konnte noch zusätzlich die Rescue-Medikation gegeben werden. Wenn dann noch Hypoglykämien auftraten, konnte man heruntertitrieren oder die Teilnahme an der Studie abbrechen. Habe ich das so richtig verstanden?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Sie haben ganz richtig ein sogenanntes Doppel-Dummy-Design beschrieben. Das heißt, wenn Glimepirid hochtitriert werden sollte, wurde – man wusste ja nicht, ob

Glimepirid oder Linagliptin gegeben wird – entsprechend auch ein Placebo Linagliptin hochtitriert. Das wird so durchgeführt, um die Verblindung der Studie zu gewährleisten. Sowohl Patient als auch Untersucher wissen nicht, welche Medikation der Arzt tatsächlich bekommt. Innerhalb der ersten zwölf Wochen war ein schrittweises Hochtitrieren von Glimepirid möglich, nach Woche zwölf war kein weiteres Hochtitrieren von Glimepirid mehr zugelassen. Jederzeit war aber ein Heruntertitrieren aufgrund von Hypoglykämien erlaubt. Wenn der Untersucher eine Hypoglykämie festgestellt hat und die Sicherheit des Patienten gefährdet war, durfte die Dosis von Glimepirid zu jedem Zeitpunkt der Studie reduziert werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Frau Eckhardt, Nachfrage.

Frau Eckhardt: Dann darf ich vielleicht Herrn Kaiser fragen: Dann ist doch aber in beiden Therapiearmen die intensiviertere Therapie erfolgt, oder nicht? Können Sie noch einmal erläutern, wo da der Unterschied war?

Herr Dr. Kaiser: Wenn ich direkt darauf antworten kann?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, Sie können das beantworten. Wir sollten uns aber darauf besinnen, dass wir diese Diskussion innerhalb des Unterausschusses Arzneimittel führen sollten und müssen; das werden wir sicherlich mit großem Interesse vor geneigtem Publikum tun. Beantworten Sie die Frage, aber die anderen Dinge müssen wir klären, wenn wir die Anhörung auswerten.

Herr Dr. Kaiser: Für die Beantwortung ist eben ganz wichtig, dass man weiß, dass es sich um eine Titration mit einem Stoff handelt, der keine blutzuckersenkende Wirkung hat, nämlich Placebo. Die weitere Diskussion müssen wir dann im Unterausschuss führen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe noch eine Frage und eine Anmerkung. Galten diejenigen, die bei der Gabe von 1 mg ganz zu Beginn eine Hypoglykämie hatten und bei denen die Dosis reduziert wurde, als Drop-outs, oder sind sie dann aus der Studie ausgeschlossen worden?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Das war dann eine Diskontinuierung der Studie aufgrund von Nebenwirkungen, ja. Die Anzahl der Patienten war tatsächlich doppelt so hoch im Glimepirid-Arm verglichen mit dem Linagliptin-Arm.

Herr Dr. Rodewyk: Noch ein Punkt. Vielleicht kann mir dazu noch einmal jemand etwas sagen. Wir haben uns jetzt immer bei der 1218-Studie aufgehalten. Aber es gibt ja noch die Patienten, die aufgrund von Niereninsuffizienz weder Metformin noch Sulfonylharnstoffe bekommen können, die mit den Glitazonen nicht mehr behandelt werden können, weil wir sie nicht mehr zur Verfügung haben, die aber einer oralen antidiabetischen Therapie zuzuführen sind. Hier sehe ich, ehrlich gesagt, zurzeit ein Alleinstellungsmerkmal von DPP-4-Hemmern, wenn man nicht auf ein GLP-1-Medikament umsteigen möchte. Dazu hat noch niemand etwas gesagt, weil wir uns die ganze Zeit an der 1218-Studie festgehalten haben. Welche Meinung haben Sie, auch Sie von der AkdÄ, dazu?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Rodewyk. – Herr Woerle, bitte schön, und dann vielleicht die AkdÄ direkt dazu.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Wenn es Ihnen recht ist, möchte ich direkt darauf antworten. Wir haben eine Reihe von Dokumenten vorweisen müssen, und wir müssen uns hier auf die Studie 1218.20 fokussieren. Wir haben aber insgesamt eines der weltweit größten internationalen Diabetesprogramme jemals mit

einer oralen antidiabetischen Substanz, mit Linagliptin, durchgeführt: mit mehr als 6.000 Patienten in mehr als 40 Ländern weltweit. In einer Einjahresstudie, die wir mit Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz durchgeführt haben, konnten wir sehr wohl nachweisen, dass Patienten ohne Dosisanpassung über ein Jahr nebenwirkungsarm mit geringem Hypoglykämie-Risiko sehr sicher behandelt werden können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Herr Rodewyk?

Herr Dr. Rodewyk: Ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Diederich, dann Frau Nahnauer.

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): Ich glaube, wir haben uns etwas zu sehr allein an der Hypoglykämie aufgehalten. Davon möchte ich etwas wegkommen. Dass natürlich eine Hypoglykämie Schlaganfälle auslöst, das wissen wir alle. Die DPP-Hemmer – ich gebe sie auch gerne – kann man einsetzen, sie haben diesen Vorteil beim Hypoglykämie-Risiko. In der Anfangsphase waren aber einfach die Hypoglykämien unter Glimepirid unüblich häufig. Dass wir deshalb jetzt sagen, das sei hinsichtlich der Endpunkte schlussendlich die bessere Substanz, das ist jetzt, glaube ich, verloren gegangen. Das müsste man die Statistiker auch noch einmal fragen. Diese Daten haben wir eben nicht. Das möchte ich noch einmal betonen. Wir haben jetzt diese Hypoglykämie-Diskussion, dass es zu Schlaganfällen kommen kann, wenn man zu forsich rangeht; aber das passiert auch in der allgemeinen Behandlung. Deshalb will ich da auch ein bisschen Fahrt aus meiner Aussage eben rausnehmen. Das ist uns ja allen sehr nahe. Aber eine Endpunktdatenlage zum Zusatznutzen der Substanzgruppe haben wir bis jetzt nicht und darauf warten alle Diabetologen. Das muss man sagen.

Die Niereninsuffizienzfrage ist vollkommen klar. Da sind wir froh. Das war aber auch gar nicht Untersuchungspunkt der Studie; das ist absolut richtig. Wir sind sehr froh, dass wir für diese Patienten DPP-4-Hemmer haben. Aber Endpunktdaten gibt es nicht. Es gibt Hypoglykämievorteilsdaten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Herr Diederich, dem kann man ja nur zustimmen. Sie sagten eben, dass wir die DPP-4-Hemmer haben, und wir könnten bei Niereninsuffizienz alle einsetzen.

Ich habe aber eine andere Frage; sie zielt auf die Pankreasentzündung ab. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Dann sagten Sie in Ihrem Eingangsstatement, Sie seien sehr überzeugt von der Minderung des kardiovaskulären Risikos. Derzeit muss man aber feststellen, dass dazu die Aussagen, die wir jetzt haben, noch nicht ausreichend sind. Dem stimmen Sie zu? – Gut. Also bleibt Pankreas.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Im Rahmen der 1218.20-Studie sind natürlich spezifische Nebenwirkungen sehr detailliert dokumentiert worden, und dem ist auch nachgegangen worden. Wir haben einen einzigen Pankreatitis-Fall in der Linagliptinarm-Gruppe beobachtet, keinen in der Placebo-Gruppe. Das spezifisch zu dieser Studie. Es ist richtig: Es gibt bisher einen Hinweis auf einen kardiovaskulären Vorteil. Dieser Hinweis ist für uns so überzeugend gewesen, dass wir eine entsprechend gepowerte und entsprechend designete Studie aufgesetzt haben. Das war mein Kommentar aus dem Eingangsstatement.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Nahnauer, bitte schön.

Frau Dr. Nahnauer: Sie sagten: ein Patient. Und das hat dazu geführt, dass das Aufnahme in die Fachinformation gefunden hat? Das finde ich angesichts einer solch hohen Patientenzahl erstaunlich. Es geht mir nicht nur um die Studie 1218.20. Es gibt ja mehr Studien.

Herr Hecken (Vorsitzender): Direkt darauf, bitte, Herr von Eynatten.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Die Aufnahme der Pankreatitis als eine mögliche Nebenwirkung und ihre Behandlung mit DPP-4-Methoden ist nicht Linagliptin-spezifisch. Das ist substanzklassenspezifisch oder sogar vom Wirkmechanismus der Inkretine her spezifisch. Sie werden in jeder Fachinformation von allen verfügbaren GLP1-Analogika oder DPP-4-Inhibitoren diesen Hinweis finden. Der ist damit begründet, dass möglicherweise ein Zusammenhang zwischen dem Wirkmechanismus und den da zu beobachtenden Nebenwirkungen unabhängig, wie häufig diese nun auftreten, vorhanden ist. Deshalb werden völlig substanzunspezifisch diese Nebenwirkungen in allen Fachinformationen aufgeführt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist das ausreichend, Frau Nahnauer?

Frau Dr. Nahnauer: Danke, das ist ausreichend.

Herr Hecken (Vorsitzender): Also, damit auch ich es verstehe: Hier gibt es keine besondere Signifikanz. Das ist bei dieser Wirkstoffklasse generell so. – Okay. Herr Pfannkuche und Herr Matthaei.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Ich will nur ganz kurz noch einmal darauf eingehen – das haben wir auch in unserer Stellungnahme dargelegt –, dass Hypoglykämien nicht nur in den ersten 16 Wochen aufgetreten sind, sondern über die gesamte Studiendauer. Hierbei sei auch noch einmal anzumerken, dass nicht nur die ersten Ereignisse, sondern auch die Folgeereignisse patientenrelevant sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Matthaei.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDP): Ich möchte zu der Frage bezüglich der kardiovaskulären Endpunkte kurz ergänzen: Das ist absolut richtig. Wir warten auf die Endpunktstudien, die mit einigen 10.000 Patienten zu den verschiedenen Substanzen zurzeit laufen. Der aktuelle Evidenzgrad ist durch eine gerade kürzlich veröffentlichte Metaanalyse mit 40.000 Patienten und 70 Trials mit in der Summe immerhin 500 Ereignissen gegeben. Dort zeigt sich durchgehend bei allen Gliptinen ein günstiger Effekt zur relativen Risikoreduzierung in der Summe um 29 Prozent.

Herr Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, ich frage da noch einmal nach. Was ist das für eine Studie, die Sie jetzt ansprechen?

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Ich habe sie hier dabei. Ich kann sie Ihnen gerne gleich geben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich kenne sie bislang nicht.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Das ist eine mit dem Erstautor Monami veröffentlichte Metaanalyse von 40.000 Patienten. Eindeutig alles links von der Neutralitätslinie. In der Summe bei immerhin 500 Ereignissen minus 29 Prozent relative Risikoreduktion.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Auch wegen der fortgeschrittenen Zeit eine ganz kurze Erwiderung zu den Hypoglykämien: Selbstverständlich traten später, also nach den 16 Wochen, auch noch Hypoglykämien auf. Aber der Trick an der Geschichte ist, dass sie dann, so wie ich die Daten gesehen habe, in beiden Gruppen gleich häufig auftraten. Und das ist der Unterschied zu der Aussage.

(Widerspruch)

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie haben es kurz gemacht und damit Wellen der Empörung ausgelöst. Ich gebe noch die Möglichkeit, darauf zu erwidern. Es wäre unfair, das so am Ende stehen zu lassen.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Ich kann nur widersprechen. Das ist nicht korrekt. Wir können Ihnen als Firma oder als Sponsor dieser Studie gerne auch die Rohdaten zur Verfügung stellen. Zu jedem Zeitpunkt traten unter Glimperid mehr Hypoglykämien auf als mit Linagliptin.

Ich möchte übrigens auch noch einmal betonen, dass in jeder Dosierung von Glimperid Hypoglykämien auftreten, das heißt mit 1 mg genauso wie mit 2 mg, mit 3 mg, mit 4 mg.

Des Weiteren möchte ich betonen: Wir haben sehr genau nachgeschaut, als wir die Daten gesehen haben, ob sich ein Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und Schlaganfällen nachweisen lässt, weil das für uns als Mediziner aus Sicherheitsaspekten und auch wissenschaftlich von höchster Relevanz ist. Wir glauben, das ist eine reine Spekulation. Datengetrieben ist dem nicht so. Wir konnten keinerlei Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hypoglykämien und dem Auftreten von Schlaganfällen in den Untersuchungen und auch keinen Zusammenhang zwischen Dosierung und dem Auftreten von Schlaganfällen feststellen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Da sind wir, glaube ich, an dem entscheidenden Punkt. Ich möchte – so einfach vom Gefühl her – gerne Herrn Mühlbauer noch einmal fragen. Unterstellen wir einmal, wir wären aufgrund dessen, was das IQWiG sagt, alle davon überzeugt, dass es im Augenblick keine Evidenz dafür gibt, dass das besser ist als die zweckmäßige Vergleichstherapie, dass es einen Zusatznutzen gibt, einfach weil eben die entsprechenden Daten fehlen: Was würde denn Ihr Gefühl sagen, was diese Langzeitstudie im Jahr 2018 oder 2023 im Rahmen des von Ihnen angemahnten fairen Vergleiches ergibt? Ich unterstelle, ohne dass mir der pharmazeutische Unternehmer jetzt an den Hals springen soll, dass es richtig wäre, was eben gesagt worden ist, nämlich dass das hier ein unfairer Vergleich sei, ohne das zu meiner Meinung zu machen, also einfach mit allen Relationen: Ist es so, dass diejenigen, die im Bereich dieser Diabetes-Behandlung firm sind bzw. dort tätig sind, generell sagen: Wir sehen für Gliptine keinen Zusatznutzen, egal wie lange die Studien laufen? Oder spricht eher einiges dafür, dass, wenn die Studien nur lang genug laufen, dann bestimmte Dinge auch bestätigt werden können?

Ich möchte einfach ein Gefühl dafür bekommen. Was Sie gesagt haben, war so ein bisschen ambivalent. Auf der einen Seite haben Sie gesagt: Die Daten sind nicht da. Auf der anderen Seite hat ein Kollege gesagt: Ja, aber gleichwohl weiß ich, dass man gelegentlich gerne zu diesen Wirkstoffen greift. Da möchte ich einfach ein Gefühl als Jurist dafür haben, ohne dass das die Bewertung des G-BA ist oder Gott weiß was. Sie können auch sagen, dass Sie das nicht beurteilen können oder dass Sie das nicht beurteilen wollen, Ende, das ist nicht mein Job.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Dürfen wir beide eine ganz kurze Antwort geben?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich erinnere noch einmal an Pioglitazon oder Rosiglitazon, insbesondere an das Letzte. Wir haben zehn Jahre lang gebraucht, obwohl wir von Anfang an die Signale kannten, dass kein therapeutischer Vorteil für die Patienten besteht, bis wir dieses Medikament endlich los waren. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen – Herr Matthaei hat es ja gesagt –: Wir lösen uns vom glucozentrischen Weltbild. Wir wissen nicht mehr, was der richtige HbA1c-Wert ist – Sie mögen mir widersprechen –, so gut wie möglich ohne Nebenwirkungen. Das ist ja ein bisschen schwammig. Früher haben wir immer 6,5 gesagt und die Älteren allenfalls 7.

Da muss man einfach sagen: Was behandeln wir hier denn eigentlich? Wir behandeln das Risiko der Patienten, spät- oder mittelfristig eine kardiovaskuläre, eine Augen- oder eine Nierenkomplikation durch den Diabetes zu

bekommen. Das ist unser Behandlungsziel, und das wissen wir für diese Substanzen eben noch nicht aufgrund des Mangels der Endpunktstudien. Wir haben über Risiken wie Pankreaskarzinom oder Pankreatitis gesprochen. Es gibt hervorragende Tiermodelle, die pathogenetisch komplett erklären, wie es dazu kommt. Das könnte ein Klasseneffekt der Inkretinmimetika sein. Das ist auf jeden Fall richtig.

Aber noch einmal: Von dieser Zukunftsstudie, die wir 2016/2018 erwarten dürfen, werden wir es wahrscheinlich wissen, weil diese natürlich endpunktgetrieben ist. Ich darf noch einmal erinnern: Wir haben hier eine Nichtunterlegenheitsstudie. Das ist eine Studie gewesen, die nichts anderes zunächst einmal mit der primären Hypothese gezeigt hat, als dass sie gleichwertig sind, was die Blutzuckersenkung angeht. Das ist keine Endpunktstudie. Der einzige Vorteil aus dieser Studie, den wir hier am meisten diskutieren und auch zu Recht am meisten diskutieren, weil das derjenige ist, der vom pharmazeutischen Unternehmer als Beweislage angeführt wurde, ist die mögliche Reduktion von Hypoglykämien. Wenn man sich die Daten ansieht – ich kann noch einmal sagen, dass es mir egal ist, ob es durch Protokoll oder nicht durch Protokoll zustanden gekommen ist –, stellt man fest, dass sich die Blutzuckerverläufe in den beiden Gruppen enorm unterscheiden. Dementsprechend – ich habe es vorhin schon einmal gesagt – kann man das nicht konfirmatorisch formulieren, aber zumindest ist es eine Fifty-fifty-Hypothese, ob der Unterschied in den Hypoglykämien substanzspezifisch oder prozedural bedingt ist. Und das bleibt sozusagen einfach offen. Durch diese Studie ist es nicht zu beantworten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Kurze Zusammenfassung Ihrer Antwort: Kann so oder so sein. Also, es gibt kein Prä in die eine oder andere Richtung? Kein Gefühl?

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Fifty-fifty.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. Ihren Kollegen ziehen wir vor, damit wir die Arzneimittelkommission komplett gehört haben.

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): Ich gebe DPP natürlich auch, und ich hoffe, dass diese Studien so ausgehen. Das ist mein Bauchgefühl. Aber die Sicherheit haben wir einfach nicht. Ich bin ein Verordner.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Sie sagen auch fifty-fifty, aber immerhin mit Bauchgefühl. Einfach, damit ich mein Bauchgefühl ein bisschen anfüttern kann. – Herr Lack, Frau Nahnauer und Herr Müller-Wieland.

Herr Lack: Ich habe eine Nachfrage an Herrn Diederich, der vorhin, wenn ich ihn richtig verstanden habe, gesagt hat, dass er für Linagliptin oder für Gliptine allgemein einen Vorteil beim Hypoglykämie-Risiko sieht. Hatte ich Sie da vorhin richtig verstanden?

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): Doch, das muss man festhalten. In der allgemeinmedizinischen Praxis, bei nicht diabetologischen Leuten passiert das schon. Das ist gar keine Frage.

Herr Lack: Weil das ja das ist, worum es jetzt hier geht.

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): In der Wald- und Wiesenmedikation ist der DPP-4-Inhibitor ein Vorteil.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Mich würde noch interessieren, zu welchem ApU Sie den Markt wieder betreten würden? Zu welchem Apothekeneinkaufspreis würden Sie den Markt wieder betreten?

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens.

Frau Dr. Nahnauer: Doch, die Kosten schon.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Ihre Antwort, Herr Hecken, wäre auch genau meine Antwort gewesen. Das werden wir zu gegebenem Zeitpunkt sehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gucken wir mal.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Das ist nicht Gegenstand der heutigen wissenschaftlichen Anhörung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei die Frage der Kostenfindung und fairen Preisbildung auch eine Wissenschaft für sich ist. Auch ich hätte Ihnen allerdings geraten, ohne jetzt Ihrem Unternehmen anzugehören, diese Frage in der besprochenen Art und Weise zu beantworten. – Herr Müller-Wieland, Herr Matthaei noch einmal und Herr Carl.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte ganz kurz noch einmal zum Bauchgefühl sprechen und was diese Frage, die Sie gestellt haben, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die wir vertreten, letztlich bedeuten würde. Ich mache das eigentlich in einem Punkt: Ich stimme allen zu. Wir brauchen überhaupt nicht über kardiovaskuläres Risiko zu diskutieren, weil die Daten fehlen.

Aber was wir im Moment auf den falschen Haufen werfen, sind zwei völlig unterschiedliche Wirkprinzipien, die auch auf molekularer Ebene verstanden sind. Das eine hat vom Wirkprinzip her ein Hypoglykämie-Risiko. Deswegen verfolgen die Studien – ich bleibe dabei, die müssen auch aus Sicherheitsgründen so durchgeführt werden – eine titrierte Strategie. Das andere hat vom Wirkmechanismus her kein Hypoglykämie-Risiko. Deswegen auch die fixe Dosierung. Wir können ja jetzt nicht Äpfel mit Birnen vergleichen.

Wenn man akzeptiert – ob jetzt titriert oder nicht –, dass es zu einem Zeitpunkt eine vergleichbare Blutzuckersenkung – die ist ja schon in Assoziation mit den mikrovaskulären Spätkomplikationen, die wir ja immer vergessen – gibt, dann ist de facto die einzige Datenlage aus meiner Sicht heute schon absolut klar. Sie lautet: Das Hypoglykämie-Risiko ist deutlich unterschiedlich zwischen der Sulfonylharnstofftherapie und den Daten, die wir diskutieren. Ich rede hier nicht über den Bauch. Ich möchte morgen Hypoglykämie sicher therapieren. Ich kann nur sagen: Die Deutsche Diabetes Gesellschaft – wir haben da lange diskutiert – hält es für inakzeptabel, ein Therapiekonzept zu empfehlen, bei dem Hypoglykämien – egal, ob sie passieren oder nicht – mit potenziellen Komplikationen in Kauf genommen werden.

Also ist die einzige Frage: Gibt es einen Zusatznutzen? Was ist die Datenlage? Die Datenlage ist im Moment Hypoglykämie-Sicherheit; von dieser Datenlage, die wir uns ja hoch und runter angeguckt haben, ausgehend sind wir davon überzeugt, dass es diese gibt. Deswegen würden wir nicht aus dem Bauch heraus entscheiden, sondern würden sagen: Die Bedeutung wäre, wenn die Therapie nicht heute kommt, dass wir in Kauf nehmen, bis 2018 weiter hypoglykämiegefährdend zu therapieren. Dem schließen wir uns nicht an.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das war ja eben im Verlauf der Anhörung auch schon einmal auf den Nenner gebracht worden. Es hat ja Empörung bei einigen von Ihnen ausgelöst – das will ich nur noch einmal in Erinnerung rufen –, als man gesagt hat: Sicherheit gegen tödliche Kombination oder gefährliche Kombination. Wobei das eben, wie gesagt, von Teilen der Anhörungsteilnehmer bestritten worden ist. Sie haben das hiermit noch einmal unterstrichen. – Jetzt bitte Herr Matthaei.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Ich habe eine ganz kurze Ergänzung zu dem, was Herr Müller-Wieland gerade zu Recht angesprochen hat. Wir haben etwa 300.000 mehr Patienten pro Jahr durch diese Epidemie, die zurzeit auf uns zurollt. Da wird es eben in den nächsten Jahren die Aufgabe sein, dass wir sie sicher ans Ziel füh-

ren, dass sich eben keine Komplikationen entwickeln, was ja den Hauptteil der Krankenhauskosten im weiteren Verlauf ausmacht. Deswegen sollten die 600.000 in Deutschland, die bisher auf Gliptine eingestellt sind, und die 5,1 Millionen europaweit, die von dieser Therapie sicher profitieren, auch weiterhin die Option behalten, diese sichere Therapie fortführen zu können.

Einen letzten kurzen Aspekt hätte ich noch, Herr Hecken. Sie waren gerade etwas verwirrt aufgrund der Metaanalyse bezüglich der kardiovaskulären Endpunkte. Nur als Info: Das ist unserer Stellungnahme als Literaturstelle Nr. 9 hinten angehängt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, wir suchen sie raus. Sie müssen bitte die Verwirrung dem Umfang der Dinge hier zollen.

(Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Das ist klar!)

Ich hatte es einfach nicht auf dem Film, und mein Nachbar hatte es auch nicht. Aber das ist ja dann doch von einigem Interesse. – Dann haben wir noch Herrn Carl und Herrn Heckemann. Bitte, Herr Carl.

Herr Dr. Carl: Es geht noch einmal um den möglichen geringeren Schaden unter Linagliptin bei Hypoglykämien und zerebrovaskulären Ereignissen. Herr Pfannkuche, Sie hatten in dem Zusammenhang vorhin angeboten, einen möglichen Blick in die Rohdaten zu gewähren.

Jetzt wäre meine Frage an Herrn Kaiser: Nutzt uns dieser Blick in die Rohdaten etwas beim Entscheid zwischen möglicherweise substanzspezifischen Auswirkungen oder titrationsspezifischen Hypoglykämien und in gleicher Weise bei den zerebrovaskulären Ereignissen oder beim Vergleich zwischen den erstauftretenen Hypoglykämien und den im späteren Verlauf der Studie aufgetretenen Hypoglykämien? Können uns hier die Rohdaten einen näheren Aufschluss bieten und, wenn ja, welchen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das kann ich ad hoc nicht beantworten. Ich kann dazu nur sagen: Ich habe ein solches Bild hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfällen bei Patienten mit Diabetes über zwei Jahre noch nicht gesehen, wie ich es in der Linagliptin-Studie im Glimepiridarm gesehen habe. Praktisch alle Schlaganfälle treten innerhalb von 16 Wochen auf. Das habe ich schlicht und einfach noch nicht gesehen. Man würde doch erwarten, dass es, wenn ein Arzneimittel ein bestimmtes Risiko hat – nehmen wir einmal an, Glimepirid habe ein höheres Risiko für Schlaganfälle – eine zumindest ähnliche Verteilung über zwei Jahre gibt. Das ist hier überhaupt nicht der Fall. Das ist alles innerhalb der ersten 16 Wochen. Deswegen weiß ich nicht, was mir die Rohdaten da liefern sollten. Ich glaube, auch die individuelle Abhängigkeit von einem konkreten erreichten Wert ist ein Trugschluss, den man dann zieht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Replik, Herr von Eynatten.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Herr Kaiser, lassen Sie mich antworten. Sie stellen hier eine Mutmaßung über eine Kausalität her, die so nicht gegeben ist. Es handelt sich prinzipiell bei Patienten mit Typ-2-Diabetes um ein kardiovaskuläres Risikokollektiv. Die können zu jedem Zeitpunkt ein kardiovaskuläres Ereignis bekommen, völlig unabhängig von der Therapiedauer. Dass es in dieser Studie in den ersten 16 Wochen aufgetreten ist, ist so beobachtet worden, ja. Es besteht aber keinerlei Zusammenhang mit aufgetretenen Hypoglykämien. Nur drei Patienten unter Glimepirid, die einen Schlaganfall erlitten, hatten eine Hypoglykämie, und der nächstmögliche Zeitpunkt zum Schlaganfall war vier Wochen, der längste Zeitraum war 60 Wochen. Auch die Glimepirid-Dosis spielte keinerlei Rolle. 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg waren nahezu identisch verteilt bei unseren Schlaganfallpatienten. All diese Daten stellen wir Ihnen gerne zur Verfügung. Es wird hiermit nur einfach klar und offensichtlich: Das ist eine Risikopopulation. Diese Patienten werden Ereignisse erleiden, und wir möchten,

dass jedes einzelne dieser Ereignisse eventuell verhindert werden kann – unabhängig davon, ob das am Tag eins oder zum Zeitpunkt nach zwei Jahren auftritt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Heckemann und Herr Forst.

Herr Dr. Heckemann: Meine Frage ist ähnlich. Es war ja vorhin gesagt worden, dass innerhalb der ersten 16 Wochen das Hypoglykämie-Risiko wesentlich höher war. Darüber, womit das zusammenhängt, war ja diskutiert worden. Mich würde interessieren: Um wie viel war das Hypoglykämie-Risiko nach den 16 Wochen noch höher? War es signifikant höher? Falls ja, würden mich entsprechende Zahlen interessieren.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Zwischen Woche 17 und Woche 104 traten bei 3 Prozent der Linagliptin-behandelten Patienten und in 20 Prozent der Glimperid-behandelten Patienten Hypoglykämien auf.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Herr Forst.

Herr Prof. Dr. Forst (Institut für klinische Forschung und Entwicklung): Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Wenn relativ viele Ereignisse relativ schnell nach Einsetzen einer Therapie auftreten, kann man das wohl kaum als Sicherheitskriterium für die Substanz werten. Ich glaube, das geht ein bisschen weit.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlbauer, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Nur eine ganz kurze Frage. Ich habe ja die Rohdaten nicht gesehen und auch die Hunderte von Seiten nicht alle im Einzelnen gelesen. Die Grafiken, die ich in der Dossierbewertung gesehen habe, deuten darauf hin, dass schwere Hypoglykämien auf jeden Fall zu beobachten waren. Die Grafiken zeigen, dass es eben nicht so ist, wie Sie es eben beschrieben haben. Man muss auch zwischen den leichten und den schweren Hypoglykämien, die zum Beispiel zum Studienabbruch führten, unterscheiden. Das sind die Grafiken auf den Seiten 14 bis 16. Ich denke, da ist kein so großer Unterschied, wie Sie es eben beschrieben haben.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Ich möchte eine etwas andere Schwingung in diese Diskussion bringen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bleiben Sie ganz entspannt.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Seit 1950, seit der Zulassung von Tolbutamid, gibt es eine wissenschaftliche Diskussion, ob Sulfonylharnstoffe potenziell mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität bzw. Mortalität assoziiert sind. Seit 1950 wird in der internationalen wissenschaftlichen Literatur darüber berichtet und diskutiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Und das haben wir jetzt heute teilweise nachgespielt. Das finde ich toll.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Für mich ist das nicht ganz nachvollziehbar. Jetzt haben wir hier eine Substanz, die entwickelt wurde, die über den Mechanismus, meist Insulin sekretagog, keine Hypoglykämien macht. Das heißt auf gut Deutsch: Wirksamkeit, Stimulation der Insulinsekretion, aber ohne Hypoglykämien. Jetzt zeigt diese Substanz in einer randomisierten Studie über zwei Jahre an 1.500 Patienten das, was seit 60 Jahren in der internationalen Wissenschaft als potenziell diskutiert wird. Ich verstehe nicht ganz, warum wir zwanghaft im Detail nach Argumenten suchen, warum die Hypothese, dass sie schädlich sein könne, nicht zutreffend ist?

Herr Hecken (Vorsitzender): Danach sucht keiner.

Herr Prof. Dr. Woerle (Boehringer Ingelheim): Das war auch als Kommentar an Herrn Mühlbauer gedacht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich nehme das auch als Kommentar. – Herr Diederich, dann Frau Nahnauer und dann, glaube ich, haben wir die medizinwissenschaftliche Diskussion der vergangenen 40 Jahre hinreichend nachgespielt und können entweder zum Abschluss oder zu einem neuen Thema kommen.

Herr Dr. PD Diederich (AkdÄ): Wir sind ja jetzt hier bei der Frage angekommen, was die richtige Vergleichssubstanz ist. Dass die Sulfonylharnstoffe unabhängig vom Hypoglykämie-Risiko auch aufgrund anderer Risiken, zum Beispiel kardiovaskulären – dazu gibt es Daten –, sicherlich weniger verordnet werden, ist klar. Deshalb steht ja in der nationalen Versorgungsleitlinie, die alle hier mit unterschrieben haben, auch die Diabetologen, als Referenzsubstanz zu Metformin langwirkendes Insulin. Deshalb dürfen wir uns jetzt auch nicht daran festhalten, dass wir Sulfonylharnstoff schlechtmachen. Wir wollen die DPP-4-Hemmer gut machen, und da sind wir einfach noch nicht. Das ist mein Schlusswort.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, das Problem könnte nur sein, dass möglicherweise kein Anreiz mehr besteht, sie richtig gut zu machen, je nachdem, wie dieses Verfahren hier ausgeht. Das muss man sehen. – Frau Nahnauer, bitte schön.

Herr Dr. Nahnauer: Über die Substanz, die gerade angesprochen wurde, haben wir ja schon vor 30 Jahren diskutiert. Das müssen wir jetzt nicht noch einmal machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Jetzt noch Frau Bickel, und dann schließen wir das ab.

Frau Bickel: Ich wollte noch einmal ganz kurz auf das zurückkommen, was Herr Mühlbauer gesagt hat. Sie hatten das insgesamt auf die Hypoglykämien bezogen. Könnten Sie uns die Zahlen bezüglich der schweren Hypoglykämien innerhalb des Verlaufs nennen, sodass wir da einen Überblick bekommen? Das IQWiG hat ja nur die Erstereignisse ausgewertet.

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Schwerwiegende Hypoglykämien sind zum einen ein sehr streng definiertes Ereignis. Es musste zum Beispiel fremdhilflich Glucagon oder Glukose appliziert werden, intensivmedizinische Maßnahmen mussten angewandt werden. Insgesamt in der Studie trat dies zwölfmal unter Glimperid auf und nur einmal unter Linagliptin. Hier ist festzustellen, dass die überwiegende Zahl dieser schwerwiegenden Ereignisse in den ersten zwölf Wochen der Studie aufgetreten ist. Das ist richtig. Es ist aber auch richtig, dass nach einem so schwerwiegenden Ereignis reagiert wird. Die Patienten werden meistens aus Sicherheitsgründen aus der Studie genommen, sodass es nicht verwunderlich ist, dass sie meist zu Beginn der Therapie auftreten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Eine Frage?

Frau Dr. Steiner: Eine Nachfrage dazu. Diese Rate an schweren Hypoglykämien, die Sie gerade genannt haben, trat ja auch in der UKPDS unter Sulfonylharnstoffen auf, nämlich bei ungefähr einem von sieben Patienten. Die Frage wäre: Erklärt man das auch in der UKPDS mit der relativ straffen Therapieeinstellung, oder ist es einfach so, dass das der Effekt ist, den man eben bei Sulfonylharnstoffen sieht?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Ich kann kurz für die Studie kommentieren, überlasse es aber den Experten, auf die UKPD-Studie einzugehen. Bei den zwölf schwerwiegenden Hypoglykämien gab es keinerlei Zusammenhang mit dem erreichten Nüchtern-Glucosewert, mit dem erreichten HbA1c-Wert. Die Patienten, die diese schwerwiegenden Hypoglykämien erlitten haben, waren nicht straff eingestellt. Es gab keinerlei Zusammenhang. Das ist, wenn Sie so wollen, alleine auf die Glimperid-Behandlung zurückzuführen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich noch eine Wortmeldung. Herr Klebs von Novartis, bitte.

Herr Dr. Klebs (Novartis Pharma): Es wird bei der Titration oder bei der Therapieeinstellung immer von forciert, aggressiv – aggressiv ist jetzt noch nicht benutzt worden; aber der Ton ging in die Richtung – gesprochen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Noch nicht.

Herr Dr. Klebs (Novartis Pharma): Von daher möchte ich ein paar Zahlen nennen, die in den Leitlinien genannt sind. Ich habe jetzt die Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft aus 2009 dabei. Sie geben eine therapeutische Zielgröße für die Nüchtern-Glucose von 90 bis 120 mg/dl an. Das heißt, da liegt man mit 110 mg/dl eher im oberen Drittel. Von der aktuellen nationalen Versorgungsleitlinie habe ich die Konsultationsfassung, aber ich hoffe, da hat sich nichts geändert. Da ist der Zielwert 100 bis 125 mg/dl, also auch da liegen die 110 mg/dl irgendwo in der Mitte. In den aktuellen Leitlinien werden also durchaus Ranges empfohlen, die deutlich niedriger sind. Wir haben jetzt hier mit 110 mg/dl nicht einen Wert, der komplett aus der Irrationalität gegriffen ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich würde ihn als nicht besonders aggressiv, sondern in der Mitte liegend bezeichnen.

Herr Dr. Klebs (Novartis Pharma): So weit wollte ich jetzt nicht gehen. Ich gehöre auch zur pharmazeutischen Industrie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein. Ich sage nur: Wenn die Referenzmargen, die Sie genannt haben, richtig sind – ich kann sie im Augenblick nicht in meinem Vokabelheft abrufen –, dann liegt es knapp unterhalb des oberen Drittels oder in der Mitte, und dann von aggressiv zu sprechen, ist jedenfalls relativ gewagt. Das ist meine persönliche Meinung.

Herr Dr. Klebs (Novartis Pharma): Deshalb wollte ich dies zu Protokoll geben. – Eine Richtigstellung würde ich gerne noch zum Punkt von Herrn Kaiser machen, der die 1-mg-Behandlung mit Glimepirid angesprochen hat und gesagt hat, dass man diese Patienten auch mit Diät alleine behandeln könnte. Das bezieht sich nach meiner Lesart auf Patienten, die mit einer Monotherapie behandelt werden, weil von Diät alleine gesprochen wird und nicht von Metformin plus Diät alleine. Das heißt, dieser Satz aus der Fachinformation ist auf die hier diskutierte Patientenpopulation im Grunde nicht anwendbar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir haben noch Herrn Heckemann, dann hat sich Herr Mühlbauer noch einmal gemeldet, dann Herr Kaiser, und dann würde ich an der Stelle Schluss machen.

Herr Dr. Heckemann: Ich habe eine ganz kurze Frage. Wie viele der zwölf schwerwiegenden Hypoglykämien waren nach der 16. Woche?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Eine, zwei erstmalig. Wir sprechen immer von erstmaligen schweren Hypoglykämien. Das hatte ich vorhin angesprochen. Die meisten waren innerhalb der ersten Wochen.

Herr Dr. Heckemann: Die Zahlen würden mich interessieren: Eine, zwei oder wie viele?

Herr Dr. von Eynatten (Boehringer Ingelheim): Ich schaue gerne noch einmal nach.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlbauer, Herr Kaiser, Herr Diederich, und dann schließen wir die Wortmeldeliste.

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): Dass insulinfreisetzende Substanzen und Insulin selber mehr Hypoglykämien machen als die anderen Wirkprinzipien, das ist uns allen ja klar. Wenn wir jetzt eine Substanz hätten, die solche Endpunkte hätte, dann wären wir über die DPP-4-Hemmer froh. Deshalb sollen die Endpunktdaten ja auch alle produziert werden. Aber gucken Sie sich zum Beispiel Rosiglitazon an. Rosiglitazon hat, so dachten wir, keine Hypoglykämien verursacht. Wir alle waren froh darüber. Das ist inzwischen weltweit nicht mehr so. Pioglitazon ist weltweit noch durchgerutscht. Aber das muss man sich doch klarmachen. Deshalb ist ja die Diskussion bei den Hypoglykämien gelandet. Wir alle wissen – das sage ich Ihnen als klinischer Diabetologe –, dass natürlich all diese Therapien mehr Hypoglykämien als die DPP-4-Hemmer verursachen. Das ist Fazit. Ob sich das jetzt ähnlich entwickeln wird wie mit Rosiglitazon, das wissen wir im Moment nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das war aber im Prinzip eine Wiederholung dessen, was Sie eben schon gesagt hatten.

Herr PD Dr. Diederich (AkdÄ): Ja, aber es geht immer wieder um Hypoglykämien.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, ich halte nur fest, dass wir das eben auch schon einmal zu Protokoll genommen hatten. – Dann kommen wir jetzt zu Herrn Kaiser. Herr Kaiser, bitte schön, sie haben das vorerst letzte Wort. – Herr Kaiser verzichtet auf das vorerst letzte Wort.

Ich glaube, wir haben jetzt nicht nur die wissenschaftliche Diskussion der letzten 40 Jahre nachgespielt, sondern haben uns auch noch einmal aufgrund aller möglichen Fragestellungen über die Aussagekraft der hier zugrundeliegenden Studie unterhalten. Das war im Prinzip nach meiner Wahrnehmung das, was sich durch alle Stellungnahmen gezogen hat. Wir haben kontrovers darüber diskutiert. Darüber bin ich auch froh, weil das hier keine einfache Sache ist. Aus meiner Sicht ist es von sehr elementarer Bedeutung, wie der Gemeinsame Bundesausschuss hier am Ende entscheidet, nicht nur bezogen auf dieses Verfahren, sondern daran hängen ja auch die ganzen Bestandsmarktaufufe. Das wird ja dann alles nach dem gleichen Schema laufen. Deshalb bin ich sehr dankbar dafür, dass wir jetzt vertieft darüber diskutieren konnten.

Ich frage: Gibt es jemanden, der noch irgendeinen Gesichtspunkt ansprechen möchte, der in den schriftlichen Stellungnahmen stand, die wir alle zur Kenntnis genommen haben, oder können wir die Diskussion jetzt auf den Problembereich, über den wir hier jetzt etwa zwei Stunden diskutiert haben, beschränken und damit die Anhörung abschließen? Wird von jemandem noch das Wort gewünscht? – Ja, bitte schön, Herr Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Zunächst einmal vielen Dank für die ganze Diskussion und für die Möglichkeit, noch ein paar abschließende Worte zu sagen. Ich möchte noch einmal die aus unserer Sicht vier wichtigsten Punkte kurz hervorheben.

Der Vergleich von Linagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glimperid in der Zweifachtherapie erfolgte, wie vom G-BA gefordert, gegenüber der dort bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Design der Studie ist nach internationalen Standards konzipiert, entspricht den Zulassungsanforderungen und den Anforderungen der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, und jedwedes andere Vorgehen würde einem Off-Label-Use entsprechen. Alle Studienpatienten wurden innerhalb der Zulassung behandelt, weshalb eben auch die gesamte Studie bei der Zusatznutzenbewertung berücksichtigt werden muss. Dies hat auch das BfArM so bestätigt.

Mit der Studie 1218.20 konnte auch ein patientenrelevanter Zusatznutzen gezeigt werden, und zwar hinsichtlich der Hypoglykämien bei vergleichbarer Senkung des HbA1c-Wertes, der Gewichtsveränderung und des Auftretens kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse. Hier ist wichtig, dass nicht nur Erstereignisse, sondern auch Folgeereignisse betrachtet werden, weil beide patientenrelevant sind. In der Mono- und Dreifachtherapie

sehen wir auch einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, da in der Versorgungsrealität immer noch für ausgewählte Patientengruppen ein therapeutischer Bedarf existiert.

Was wir jetzt hier noch einmal anbieten können: Falls im laufenden Verfahren noch weitere Fragen auftauchen, sind wir gerne bereit, Daten nachzuliefern oder für weitere Fragen oder Diskussionen zur Verfügung zu stehen, da wir das Ganze auch als interaktiven Prozess sehen. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Pfannkuche. Ich hatte eben schon zur Kenntnis genommen – Sie hatten das ja auch zu Protokoll gegeben –, dass Sie angeboten haben, im Bedarfsfall Rohdaten für vertiefte Diskussionsprozesse zur Verfügung zu stellen. Deshalb auch Danke für dieses Angebot. – Herr Krobot noch als nächster Redner, bitte.

Herr Dr. Krobot (MSD SHARP & DOHME): Wir haben noch eine Anmerkung zu den Kosten, und zwar den Kosten unter Insulintherapie. Wir sind der Meinung, dass hier eben auch die Kosten für die Blutzuckerselbstmessung zu berücksichtigen sind. Ich darf ganz kurz von der G-BA-Webseite zitieren; ich habe sie gestern besucht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir freuen uns über jeden Besucher, wenn er Förderliches findet, das uns jetzt die Anhörung nicht verlängert. – Bitte schön.

Herr Dr. Krobot (MSD SHARP & DOHME): Dort heißt es:

Insulinpflichtige Diabetiker sind darauf angewiesen, dass sie ihrem Körper zum Teil mehrfach täglich vor den Mahlzeiten über Spritzen oder mit Hilfe einer Pumpe Insulin zuführen. Zuvor müssen die Patientinnen und Patienten ihren Blutzuckerwert selbst messen, damit sie die Menge an Insulin möglichst präzise an den aktuellen Bedarf anpassen können. Deshalb benötigt diese Patientengruppe Blutzuckerteststreifen; die Kosten dafür werden weiterhin uneingeschränkt von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen.

Ein ähnlicher Wortlaut findet sich auch auf der Homepage des IQWiG und der *gesundheitsinformation.de*:

Bei Menschen mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes, die Insulin spritzen, ist die Selbstmessung des Blutzuckers etablierter und wichtiger Teil der Behandlung. Sie ist Grundlage dafür, die Insulindosis anzupassen und damit die Therapie zu steuern.

Aus diesen Gründen sind wir der Meinung, dass diese Kosten, die nicht unerheblich sind, auch im Rahmen dieses AMNOG-Verfahrens zu berücksichtigen sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das, was Sie vorgetragen haben, ist absolut richtig. Wir sind auch dankbar, dass Sie uns das alles noch einmal in Erinnerung gerufen haben. Damit ist jetzt aber die Frage nicht beantwortet, ob das Arzneimittelkosten sind oder sonstige Kosten, die in der GKV möglicherweise an anderer Stelle zu verorten sind. Dass die GKV das bezahlt und dass es hier immer wieder Diskussionen gibt, ob es bezahlt wird und in welchem Umfang es bezahlt wird, das ist alles richtig wiedergegeben. Auf der Webseite des G-BA war, wenn Sie das Zitat wörtlich wiedergegeben haben, nur davon die Rede, dass nach wie vor uneingeschränkt die GKV die Kosten trägt. Aber da stand nicht das Wort Arzneimittelkosten. Wir streiten hier nicht über die Frage, ob die Blutzuckermessung bezahlt wird oder nicht, sondern darüber, ob sie bei den Kosten des Arzneimittels eingepreist wird oder nicht. Diese Frage ist durch den Hinweis auf der Webseite genauso wenig beantwortet wie

durch das, was auf der IQWiG-Seite dargestellt ist. Das ist eine beliebte Frage, über die wir hier immer wieder diskutieren. Vor dem Hintergrund nehmen wir das einfach zur Kenntnis. – Zu den Kosten, Herr Professor.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Kosten spielen immer eine große Rolle, Herr Hecken.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bei mir auch. Man sollte es nur nicht überziehen. Auch Zeit ist Geld.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Ich möchte als Präsident der DDG zum Schluss noch ein kurzes Statement abgeben; das geht ganz schnell. – Ich glaube, Sie haben eine ganz entscheidende Frage zu klären: Wollen wir die deutschen Patienten weiterhin am weltweiten Therapiefortschritt teilhaben lassen oder nicht? Wollen wir sie sicher ans Therapieziel führen, oder wollen wir zurück in die 50er-, 60er-, 70er-Jahre, wo wir glücklich waren, dass wir Sulfonylharnstoffe hatten? Das ist, glaube ich, der entscheidende Punkt. Da die ganzen anderen Daten zu Vilda, zu Saxa, zu Sita, zu SGLT-2 und GLP-1 ganz, ganz identisch sind, ist Ihre Verantwortung eine ganz, ganz hohe.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dass wir eine hohe Verantwortung haben, ist klar. Wir sind dankbar, dass Sie uns das noch einmal in Erinnerung rufen, obgleich wir diese Verantwortung auch wahrnehmen würden, wenn sie nicht ausdrücklich angemahnt ist.

Eine Frage zum Abschluss an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie sind ja europaweit und weltweit mit dem Wirkstoff am Markt. Wie sind denn die entsprechenden vergleichbaren Bewertungen in Frankreich und anderswo ausgefallen? Haben Sie dort auch solche Diskussionen? Wie sind Sie da eingepreist? Ich würde gerne wissen, wie es sich dort verhält, wenn man das auf unsere Bewertungsskala überträgt. Denn mir fehlt da einfach der Überblick, und für mich wäre jetzt nach der Replik der 40-jährigen wissenschaftlichen Diskussion doch einmal von Interesse, zu sehen, wie das in anderen Vergleichsmärkten gehandhabt wird. Also wir brauchen uns nicht über die Situation in Brazzaville, Kongo, zu unterhalten, aber Frankreich wäre gut, wobei in Frankreich ja am Ende eher eine Bewertung über die Preise zum Ausdruck gebracht wird. Wie ist es dort abgelaufen? Meines Wissens ist da ein Zusatznutzen in irgendeiner Form gegenüber der auch jetzt hier diskutierten zweckmäßigen Vergleichstherapie anerkannt worden. Ich weiß es aber nicht. Deshalb würde ich das gerne hier noch hören, weil ich das auch in den ganzen Unterlagen nirgendwo gefunden habe. Können Sie vielleicht etwas Belastbares dazu sagen? – Bitte schön.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Soweit ich den Überblick habe, hat in England ein Gruppenvergleich der DPP-4-Inhibitoren untereinander stattgefunden. Dort wurde ein vergleichbarer Nutzen aller DPP-4-Inhibitoren attestiert. Der Preis dort ist auch vergleichbar. In Frankreich ist das Verfahren bis vor kurzem gelaufen; da habe ich den aktuellen Stand nicht. Das können wir Ihnen gerne noch nachreichen, wenn da Bedarf besteht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich habe nämlich gehört, das wäre mit einer positiven Bewertung ausgefallen, und bei den Engländern geht es in die Richtung unserer Festbetragssystematik. Ich wäre dankbar, wenn Sie uns das Frankreich Betreffende noch einmal durchfunken könnten.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Die Preise des DPP-4 in England und in Frankreich sowie das Ergebnis, wie es in Frankreich ausgefallen ist, reichen wir nach.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Das ist eine heterogene Situation in Europa. Ich habe hier – das überlasse ich Ihnen gerne – ein Schriftstück der All Wales Medicines Strategy Group. Das ist ein sogenannter NHS Evidence Provider; das heißt, er arbeitet auch für das englische Gesundheitssystem. Ich zitiere:

Linagliptin (Trajenta®) is not recommended for use within NHS Wales for the treatment of type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control in adults as:

Monotherapy:

...

Combination therapy:

Dann folgen die ganzen Kombinationspartner. Not recommended – es ist dort sozusagen nicht verfügbar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer Ingelheim): Darauf muss ich ganz kurz antworten. Das ist jetzt ein selektives Zitieren. An der Stelle sollte man sich auch noch einmal die NICE-Homepage anschauen. Das reichen wir beides gerne nach.

Herr Hecken (Vorsitzender): Darum würde ich bitten, dass man das auch systematisch macht. Eben wurde gesagt, man müsse die Dinge fair vergleichen. Wenn, dann sollten wir es auch fair tun.

Also, meine Erkenntnis geht in die Richtung, ohne das jetzt hier als gefestigte Willensäußerung des Vorsitzenden in den Raum zu stellen, dass das Verfahren sowohl bei den Briten, ohne dass man gejubelt hätte und eigens die Nationalfahne gehisst hätte, mit einem geringfügigen Zusatznutzen durchgeführt worden ist als auch offensichtlich bei den Franzosen. Das können wir uns ja anschauen, dann sehen wir weiter. Wobei das sicherlich nicht entscheidend für unsere Bewertung ist. Wir haben ja eine Eigenbewertung zu treffen.

Gut, wenn keine weiteren Anmerkungen an der Stelle sind, bedanke ich mich ganz herzlich bei den externen Teilnehmern an der Anhörung, die aus meiner Sicht ganz spannend und auch ganz instruktiv war und eigentlich zeigt, in welchem Dilemma wir uns befinden, ein Dilemma, das wir auch mit Blick auf die Verantwortung vor der Versorgungsrealität auf der einen Seite und die Verantwortung für die allgemeine Kostenentwicklung der GKV auf der anderen Seite wahrnehmen müssen.

Herzlichen Dank für das Angebot, uns noch bestimmte Daten im Bedarfsfalle zugänglich zu machen.

Ich würde jetzt an der Stelle einen Cut machen. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg. – Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13.49 Uhr