

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Sitagliptin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Februar 2019
von 11:30 Uhr bis 12:28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner
Herr Schulze

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

Herr Dr. Raming
Frau Dr. Stansen

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

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

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

Frau Dr. Lüdtko
Frau Dr. Rüb

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft:**

Herr Prof. Dr. Ziemssen

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

Frau Dr. Epsch
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich hätte fast gesagt „Und täglich grüßt das Murmeltier“: Sitagliptin, die Hunderttausendste. Wir befinden uns immer noch im frühen Nutzenbewertungsverfahren, jetzt nach Fristablauf. Wir haben uns heute mit der Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin zu beschäftigen. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 19. Dezember 2018.

Wir haben Stellungnahmen zum einen von MSD SHARP & DOHME als pharmazeutischem Unternehmer, zum anderen von AstraZeneca, von Boehringer Ingelheim, von Novo Nordisk, dann von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, von der Retinologischen Gesellschaft, dem Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. und von dem Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt die Anwesenheit feststellen und füge der guten Ordnung halber hinzu, dass wir wie üblich und wie auch bei den letzten Malen schon Wortprotokoll führen. Ich bitte Sie deshalb, Ihren Namen und das entsendende Unternehmen oder die Fachgesellschaft zu nennen, bevor Sie das Wort ergreifen.

Für MSD müssten Herr Dr. Krobot, Herr Dr. Dr. Löbner, Frau Dr. Scheuringer und Frau Dr. Wendel-Schrief da sein – jawohl –; dann ist Herr Ziemssen für die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft da. Es fehlten bis eben Frau Dr. Epsch und Herr Professor Dr. Müller-Wieland für die Diabetes Gesellschaft, die gerade den Raum betreten. Damit sind sie auch herzlich begrüßt. Dann sind Frau Büchner und Herr Schulze von Astra sowie Herr Dr. Raming und Frau Dr. Stansen von Boehringer da. Weiter sind Herr Dr. Lüdtko und Frau Dr. Rüb von Novo anwesend, und die Herren Rasch und Werner sind wie gestern wieder auf den angestammten Plätzen. Es ist niemand mehr da, der nicht aufgerufen wurde? – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend einige aus seiner Sicht wichtige Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG, vorzutragen.

Für mich ist wichtig, dass wir nachher im Wesentlichen über die Fragestellung diskutieren, welche Aussagekraft die im Dossier vorgelegten Daten hinsichtlich diabetischer Retinopathie und Sehschärfe aus Sicht der klinischen Experten haben. Das ist eine ganz wichtige Frage. Dann würde mich interessieren, ob sich aus der klinischen Praxis ein Hinweis auf ein Schadenspotenzial von Sitagliptin bezüglich Retinopathien ergibt. Zudem sollten wir uns über die Frage unterhalten, auf welcher Basis die Daten seitens der EMA bezüglich der Sicherheitsbedenken zu beurteilen sind. Das ist ja eine Fragestellung, wie wir auch in den schriftlichen Stellungnahmen gesehen haben, die hier zwar adressiert worden ist, die sich möglicherweise aber im Versorgungskontext etwas anders darstellt.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur Einführung. Wer möchte das machen?

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielen Dank für die Erteilung des Wortes, Herr Hecken. – Sehr geehrter Herr Hecken, sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses, liebe Anwesende, vielen Dank für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sichtweise eingehen zu können. Zuvor möchte ich jedoch noch gerne meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir nach Berlin gekommen sind. Ganz rechts von mir sitzt Karl J. Krobot; er leitet den Bereich Primary Care in Market Access. Daneben sitzt Herr Kristian Löbner; er vertritt die Medizin. Direkt rechts neben mir sitzt Monika Scheu-

ringer, die maßgeblich für die Erstellung des Dossiers verantwortlich war. Mein Name ist Jutta Wendel-Schrief, ich leite den Bereich Market Access bei MSD.

Ich würde gerne auf die Besonderheit dieses Verfahrens eingehen. Herr Hecken, Sie hatten eben gesagt: „Und täglich grüßt das Murmeltier.“ Wir haben es hier mit einem Bestandsmarktprodukt zu tun, welches bereits zum dritten Mal einer Nutzenbewertung unterzogen wird. Diese dritte Nutzenbewertung wurde durch die Befristung im Rahmen des zweiten Nutzenbewertungsverfahrens ausgelöst. Daher betrachten wir heute auch nur die Patientenpopulation, für die ein befristeter Zusatznutzen festgestellt worden war.

In unserem Dossier haben wir uns besonders auf die Befristungsendpunkte „Diabetische Retinopathie“, „Hypoglykämien“ und „Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien“ fokussiert. Zu diesen Punkten haben wir eine Fülle von neuer Evidenz vorgelegt, einschließlich neuer Ergebnisse aus randomisierten Studien, Metaanalysen von randomisierten Studien und auch Real World Evidenz. Hier sind wir auch dem Beratungsgespräch beim G-BA gefolgt; denn vor dem Hintergrund der Bedeutung und der Häufigkeit von Diabetes mellitus Typ 2 und dem hohen Stellenwert von Sitagliptin im deutschen Versorgungskontext ist es für Sie, aber auch für uns von großer Bedeutung, die Themen, die beim letzten Mal noch mit Unsicherheiten behaftet waren, abschließend zu klären. Hierzu haben wir jede erdenkliche Evidenz gescreent und das wahrscheinlich größte Dossier mit 12 Gigabyte beim G-BA eingereicht.

Für die heutige Anhörung sind aus unserer Sicht folgende Aspekte der Befristungsaufgaben von besonderer Bedeutung:

Erstens zur diabetischen Retinopathie. Im Dossier und in der Stellungnahme haben wir dargelegt, dass die HARMONY-3-Studie im Gegensatz zu TECOS-Studie einen numerischen Vorteil von Sitagliptin und Metformin gegenüber der zVT zeigt. Alle anderen Studien, sowohl die randomisierten als auch die Real-World-Studien, zeigen keinerlei Zusammenhang von Sitagliptin und Retinopathien. Auch die EMA kam nach umfassender Auswertung aller Daten einschließlich der TECOS-Studie zu dem Ergebnis, dass es keinen Zusammenhang von Retinopathien und der Verwendung von Sitagliptin gibt.

Zweitens zur Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien. Hier konnten wir den Vorteil von Sitagliptin bezüglich dieses Endpunktes in der TECOS-Studie in keiner anderen Studie bestätigen. Daher haben wir diesen Punkt auch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Drittens zu Hypoglykämien. Wie auch in der Erst- und der Zweitbewertung ergab sich in den Studien P024, P803 und HARMONY 3 für symptomatische und in der Studie P024 für schwere Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Vorteil von Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für symptomatische Hypoglykämien konnte dieser durch zusätzliche Analysen in HARMONY 3 nun bestätigt werden. Darüber hinaus kann man in diesen Studien auch einen Vorteil von Sitagliptin bei Mortalität und MACE zeigen. Dieser Zusatznutzen von Sitagliptin zur Vermeidung von Hypoglykämien wurde zum dritten Mal vom IQWiG bestätigt. Der Zusatznutzen bezüglich der Vermeidung von Todesfällen wurde vom IQWiG erstmals sogar für Männer und Frauen bestätigt.

Die Fragestellungen zur Retinopathie, die sich beim zweiten Verfahren ergaben, sollten mit der umfassenden Evidenz ausgeräumt sein. Daher sollte der Zusatznutzen jetzt zweifellos belegt sein. – Wir freuen uns auf die Diskussion hierzu mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung. Ich weiß nicht, ob 12 Gigabyte dann ausreichen, um das endgültig zu beurteilen; aber hoffen wir einmal das Beste. – Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Einleitung. – Mir ist beim Lesen Ihrer schriftlichen Stellungnahme ein Zitat aufgefallen, das ich so noch nicht kannte, aber das heißt ja erst einmal nichts, und zwar haben Sie die EMA zitiert. Zumindest scheint das so, wenn man Ihre Stellungnahme liest. Sie haben es eben auch so wiedergegeben, dass die EMA auf Basis der Ergebnisse der TECOS-Studie keinen Zusammenhang sehe. Da gibt es so eine Passage, die Sie auch in der schriftlichen Stellungnahme haben. Wie gesagt, ich kannte das nicht. Deswegen habe ich mich dafür interessiert, wo das in den Dokumenten steht. Sie sagten, es stehe im Risk Management Plan. Das ist auch richtig; nur ist das, was Sie zitiert haben, die 1:1-Abbildung der Studiensynopse der TECOS-Studie im Risk Management Plan, also ein Text, den Sie in Ihrem Studienbericht selbst geschrieben haben. Das ist mitnichten eine Beurteilung der EMA.

Gibt es irgendeine Stelle, wo die EMA ein eigenes Zitat zur Bewertung bezüglich Retinopathien gemacht hat? Das wäre meine Frage. Bitte nennen Sie nicht einfach eine Wiedergabe Ihres eigenen Textes in einem Dokument, das die EMA veröffentlicht, in dem sie eben als Anhang auch Ihre Studienberichtsypnose ergänzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Kaiser hat die 12 Gigabyte komplett gelesen. – Bitte schön.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Die EMA hat sich im Rahmen der Bewertung des PSURs für die Zeit von August 2015 bis August 2017 eine Reihe von Daten angeschaut – in diesen Zeitraum fiel unter anderem auch die TECOS-Studie –, und sie hat dann auf Grundlage dieser Studie, auf Grundlage von präklinischen Studien und auf Grundlage von Metaanalysen im letzten Jahr dieses Signal geschlossen. Sie finden Aussagen zum gesamten Verfahren in dem PSUR, der in Modul 5 mit abgelegt ist und auf den sich auch in Modul 3 bezogen wird.

Herr Dr. Kaiser: Dann stelle ich zunächst einmal fest, dass meine Wahrnehmung richtig ist, nämlich dass das, was Sie jetzt in der Stellungnahme zitiert haben, offensichtlich keine Aussage der EMA ist, sondern ein wörtliches Zitat aus Ihrer Studienberichtsypnose. Sie suggerieren mit Ihrer Stellungnahme, dass dies eine Feststellung der EMA war.

Sie haben selbst von 12 Gigabyte gesprochen. Es sollte natürlich nicht zugemutet werden, dass man jetzt den PSUR durchsucht. Können Sie bitte sagen, welche genaue Aussage die EMA auf Basis der Bewertung der TECOS-Studie zum Thema Retinopathien trifft, an welcher Stelle das ist und was genau die Aussage dazu ist?

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Die Stelle bzw. das Dokument können wir Ihnen gerne bezeichnen. Ich habe jetzt die betreffenden Seitenzahlen nicht im Kopf. Aber die Aussage der EMA bei der Gesamtschau der Daten ist: Es gibt keinen Zusammenhang bzw. sie sieht keinen Zusammenhang, „on the closure of the signal is endorsed“. Das heißt, die EMA hat diese Bewertung abgeschlossen, hat nichts in die entsprechende Fachinformationen übernommen und hat die weitere Bewertung des Signals abgeschlossen, und dies natürlich in Kenntnis aller Daten und aller Studien.

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

Frau Bickel: Könnten Sie erläutern, wie genau Retinopathien insbesondere in der TECOS-Studie, aber auch in der HARMONY-3-Studie erhoben oder operationalisiert wurden? Vielleicht können Sie uns dafür einfach noch einmal die Operationalisierung nennen.

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

Frau Dr. Scheuringer (MSD): In der TECOS-Studie wurde das Auftreten der diabetischen Retinopathie mittels einer Ja-/Nein-Frage erhoben. Eine weitere Information bzw. eine weitere Dokumentation klinischer Symptome oder so etwas finden Sie hier nicht. Im Gegensatz dazu wurde in der HARMONY 3 zu Studienbeginn wie auch jährlich eine Funduskopie durchgeführt. Die Ergebnisse dieser klinischen Untersuchungen wurden erhoben, und die diabetische Retinopathie wurde im Rahmen eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse präspezifiziert mit dokumentiert. Dementsprechend finden Sie hier Detailinformationen, die wir bei TECOS nicht vorliegen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage von Frau Bickel; dann Herr Dr. Heckemann.

Frau Bickel: Ich gehe davon aus, dass die Ja-/Nein-Abfrage in der TECOS-Studie die Prüfärzte beantwortet haben.

Frau Dr. Scheuringer (MSD): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Ich habe Fragen zu zwei Themen, erst einmal zur Retinopathie, anschließend an die eben gestellte Frage. Sie sprachen von Funduskopie. Das bedeutet also nicht, was man eigentlich ohne Weiteres hätte machen können, eine Funduskamerauntersuchung am Anfang und am Ende durchzuführen, um dann von einem externen Bewerter den Vergleich vornehmen zu lassen? Ansonsten ist ja da sehr viel Subjektivität enthalten. Frage: War das so, oder war es nicht so?

Die zweite Frage bezieht sich auf das Thema Visus. Sind bei der Visus-Beurteilung diejenigen Patienten ausgeschlossen worden, die zwischenzeitlich entweder eine Katarakt-OP oder eine IVOM hatten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Scheuringer.

Frau Dr. Scheuringer (MSD): Zu der Frage, wer das gemacht hat: Das geschah im Rahmen der Studie von den Studienärzten. Könnten Sie die andere, die zweite Frage wiederholen?

Herr Dr. Heckemann: Es ging darum, ob dort eine Funduskamera verwendet wurde. Die zweite Frage bezog sich auf den Visus.

Frau Dr. Scheuringer (MSD): Genau. – Die Frage, ob dort eine Funduskamera verwendet worden ist, kann ich Ihnen jetzt so nicht beantworten. Ich sehe in der Studiendokumentation, dass dort die Ergebnisse einer Funduskopie berichtet werden. Bezüglich des Visus fragten Sie etwas wegen des Ausschlusskriteriums. Das habe ich nicht ganz verstanden.

Herr Dr. Heckemann: Ich habe gefragt, ob man dort Patienten ausgeschlossen hat, die zwischenzeitlich eine Katarakt-OP oder eine IVOM hatten, weil das ja auch einen Einfluss auf den Visus hat.

Frau Dr. Scheuringer (MSD): Meines Wissens nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Wir stehen hier vor der Situation, dass Sie eine der Studien zum einen für die eigentliche Fragestellung, nämlich für den Vergleich in der Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin und zum anderen für die Frage heranziehen, inwiefern das Signal, das man aus der

TECOS-Studie gesehen hat, durch diese Studie gegebenenfalls falsifiziert werden kann, die nicht von Ihnen durchgeführt worden ist. Vielmehr ist es ja eine Studie, die von einem Konkurrenten durchgeführt worden ist. Da ist Sitagliptin als dritter Arm mitgeführt worden. Insofern ist es auch nachvollziehbar, dass Sie bei der Beurteilung von der Studiendokumentation abhängig sind.

Aus unserer Sicht ist das Problem bei beiden Studien – das gilt natürlich nicht nur für die HARMONY-Studie, sondern auch für die TECOS-Studie –, dass eine dezidierte Erhebung der Retinopathien in diesen beiden Studien so nicht vorgesehen war, also nicht als ein tatsächlicher, primär interessierender Endpunkt; so will ich das einmal sagen. Die Erhebung war da durchaus unterschiedlich, auch vom Gewicht her. Es gibt andere Studien, bei denen Retinopathie das eigentlich interessierende Zielkriterium ist. Da gehen Sie natürlich mit einer anderen Intensität, Qualität etc. heran.

Wie gesagt, das ist ein Problem sowohl der TECOS-Studie, aber eben auch der HARMONY-Studie, dass nach all dem, was wir aus den Studiendokumentationen dieser Studien kennen, hier keine wirkliche Standardisierung vorgenommen worden ist, insbesondere auch keine Vorgaben im Studienprotokoll an die Studienärzte erfolgten. Sie haben zwar eine gewisse Dokumentation in den CRFs, also in den Erhebungsbögen; aber Vorgaben dazu, wie die Untersuchungen da genau laufen sollen, wann und wie es untersucht werden soll – wenn wir bei dem Thema Visus und der Erhebung mit den Snellen-Tafeln sind, so ist das ja auch eine Diskussion in den Stellungnahmen gewesen –, unter welchen Umgebungsbedingungen das laufen soll, dies in der multizentrischen Studie zu standardisieren, sind hier eben nicht gemacht worden. Das ist aus unserer Sicht ein relevantes Problem zur Interpretation der Daten der HARMONY-Studie. Aber, um es auch ganz klar zu sagen, ein solches Problem hat man hat auf eine andere Art und Weise natürlich ebenfalls mit der TECOS-Studie, weil auch dort nicht der Endpunkt Retinopathie der primär interessierende war und man alles dafür gemacht hat, dass er mit ausreichender Sicherheit erhoben wird. Also, es gibt im Grunde genommen die Situation da, dass man die TECOS-Studie als eine übergeordnete Studie mit ganz vielen verschiedenen Therapiesituationen hat. Es ist eben nicht nur die Zweifachtherapie mit diesem Signal, mit schwieriger Erhebung, als auch die HARMONY-Studie, die spezifisch in dieser Indikation ist, die uns interessiert, aber ebenfalls aus anderen Gründen mit einer schwierigen, weil nicht gezielten Erhebung der Retinopathien. Vor dieser Situation steht man. Im Grunde genommen kann man die Frage nicht wirklich gut auflösen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Scheuringer noch einmal.

Frau Dr. Scheuringer (MSD): Vielen Dank für Ihr Statement. Ich möchte kurz auf die Unterschiede eingehen. Wie Sie sagten, gibt es in TECOS Unsicherheiten. Wir haben deswegen die Auflage bekommen, nach sämtlicher Evidenz zu suchen, die sonst verfügbar ist, über TECOS hinaus, um zu sehen, ob sich das Signal, das wir in TECOS sehen, bestätigen oder widerlegen lässt. Das haben wir gemacht. Wir haben das auch versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie machen können, weil wir diese HARMONY-3-Studie haben, woraus mehr Information zu dieser Fragestellung verfügbar ist und bei der es – das hier zu betonen ist mir wichtig – ein präspezifiziertes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse war. Ansonsten hätten wir diese Informationen auch nicht. Insofern sehen wir hier, dass wir durchaus relevante Informationen und Evidenz zu der Fragestellung bringen, die insbesondere für den Patienten relevant ist. Wir sehen hier einen numerischen Vorteil in diesem Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur, dass wir uns da nicht missverstehen: Auch in der TECOS-Studie war es natürlich präspezifiziert, dass Sie sich für die Retinopathien interessiert haben. Sie haben nur eine andere Art von Erhebung. Es ist also nicht so, dass Sie gesagt haben, Retinopathien sind uns egal, und des-

wegen kümmern wir uns nicht darum; vielmehr haben Sie das präspezifiziert gemacht, nur auf eine andere Art und Weise: Retinopathie war einer von mehreren relevanten Endpunkten im Gesamtkomplex Folgekomplikationen.

Mein Punkt an dieser Stelle ist, dass beide Studien – da ist nicht das Problem, ob es präspezifiziert war – von ihrer Erhebungsqualität für diesen Endpunkt Retinopathie her nicht so ausgerichtet waren, wie man das von Studien erwartet, die sich spezifisch um Retinopathie kümmern, weil sie auch beide andere Ziele hatten. Das ist jetzt auch erst einmal so, wie es ist. Es geht jetzt nicht darum, zu sagen, das ist alles eine Katastrophe, sondern nur um eine Beschreibung der Daten. Also wenn Sie sich andere Studien anschauen, und da würde mich interessieren, weil Sie gesagt haben, Sie hätten ganz viele Studien recherchiert, da würde mich eben interessieren, ob es hier eine Studie in Ihrem ganzen Komplex gab, die wirklich darauf ausgerichtet war, in hoher Qualität Retinopathien zu untersuchen. Uns ist bei der Betrachtung anderer Studien keine solche Untersuchung aufgefallen.

Vielleicht noch als Hinweis zu Ihrer Metaanalyse der randomisierten Studien: Sie kann man ja auf zweierlei Art und Weise heranziehen, um diese konkrete Fragestellung, um die es hier geht, zu beantworten. Die eine Frage ist: Was genau ist mit dem Vergleich zur Vergleichstherapie? Dazu kann diese Metaanalyse wenig beitragen, weil sie ganz andere Situationen untersucht hat, also ganz andere Therapien, Mono-, Dreifach-, Insulintherapie etc. Diese Metaanalyse könnte aber dazu beitragen, die Ergebnisse der TECOS-Studie zu untermauern oder gegebenenfalls zu falsifizieren. Das war ja auch Ihr Ansatz. Das könnte sie allerdings nur dann, wenn die dort enthaltenen Daten auch von der Größe, dem Umfang und insbesondere von der Studiendauer her ähnlich wie diejenigen aus der TECOS-Studie wären, wenn Sie also eine Metaanalyse hätten machen können, wenn es solche Studien gegeben hätte, und zwar mit einer Studiendauer bzw. Beobachtungsdauer von beispielsweise mindestens zwei Jahren. Das ist aber nicht Gegenstand Ihrer Metaanalyse. Sie haben darin jede Menge 12-Wochen-Studien, und wenn da keine Ereignisse bei Retinopathien auftreten, ist das natürlich überhaupt keine Falsifizierung einer Studie, die über mehrere Jahre gelaufen ist. Deswegen – dies ist die inhaltliche Betrachtung Ihrer Metaanalyse – kann diese Metaanalyse die TECOS-Studie nicht falsifizieren.

Ich stelle meine konkrete Frage noch einmal: Haben Sie Studien identifiziert, die ganz dezidiert den Endpunkt Retinopathie als primäres Zielkriterium untersucht haben? So etwas gab es einmal zum Beispiel für Insulin glargin, weil das ein Thema war. Ist irgendetwas aus Ihrer Evidenz so aufgesetzt worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Wieder Frau Scheuringer.

Frau Dr. Scheuringer (MSD): Unsere Zielstellung hinsichtlich dieses Dossiers war, wie Sie schon sagten: Gibt es Evidenz über TECOS hinaus, um diese Fragestellung zu beantworten?

Wir haben das gemacht. Wir haben uns Sämtliches angeschaut. Das, was wir identifiziert haben, finden Sie im Dossier, also sämtliche randomisierte Evidenz, die wir zu Sitagliptin haben, mit dieser gepoolten Metaanalyse, wo es bei 20.000 Patienten mit insgesamt 30.000 Patientenjahren keinerlei Hinweis auf einen Zusammenhang gibt. Bei dieser gepoolten Analyse haben wir uns außerdem die Studien versus der zVT angeschaut. Das sind die drei bekannten Studien, die P024, die P803 und die HARMONY 3. Hier sehen wir, dass es numerisch einen Vorteil zu Sitagliptin gibt.

Zudem haben wir uns sämtliche nicht randomisierte Evidenz angeschaut. Da haben wir vier Studien identifiziert – hier kommen wir zu dem Punkt –, die spezifisch die Fragestellung des Zusammenhangs von Sitagliptin und dem Auftreten einer diabetischen Retinopathie untersuchen. In diesen Studien, die zwar nicht randomisiert, aber qualitativ äußerst hochwertig mit Confounder-Kontrolle durchgeführt

worden sind, zeigt sich kein Zusammenhang – so ist es in der Publikation – bis hin zum prädiktiven Wert oder zur prädiktiven Wirkung widerspiegelt; das sagt der Autor, das sagen nicht wir. So gesehen, konnten wir bei der sämtlichen Evidenz, die außer TECOS vorhanden ist, diesen Zusammenhang nicht wiederfinden. Das ist das, was wir in unserem Dossier vorgelegt haben, was bis heute verfügbar ist und was letztendlich auch durch die EMA bewertet worden ist, die ebenfalls zu diesen Schlussfolgerungen kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich wiederhole Eine Frage an Herrn Professor Ziemssen und Herrn Müller-Wieland oder Frau Epsch, die ich eingangs schon genannt hatte. Wir haben jetzt lange über das Dossier und die Aussagekraft der dortigen Aussagen zu Retinopathien gesprochen. Herr Professor Ziemssen, wie stellt sich aus Ihrer Sicht die Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Daten hinsichtlich der diabetischen Retinopathien und der Sehschärfe dar? Sie haben in Ihrer Stellungnahme gesagt, dass es da durchaus gewisse Restunsicherheiten gibt, Sie aber in der Tendenz jedenfalls hier keine irgendwie gearteten Anhaltspunkte für ein Schadenspotenzial sehen.

Die zweite Frage, ich eingangs ebenfalls gestellt hatte, richtet sich dann vielleicht an die Deutsche Diabetes Gesellschaft: Gibt es aus der klinischen Praxis Hinweise, dass das ein relevantes und tatsächlich auftretendes Problem ist? – Fangen wir mit Ihnen an, Herr Ziemssen. Danach kommt Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): In erster Linie möchte ich zunächst Herrn Kaiser zustimmen, dass wir uns in einer idealen Welt bessere Studien wünschen würden, um Signale gerade im Bereich der Pharmakovigilanz oder potenzieller Schadensereignisse zu finden. Gerade in diesem Kontext der interdisziplinären Betreuung von multimorbiden Patienten ist es durchaus eine Herausforderung, auch im Kontext randomisierter Studien sicherzustellen, dass selbst präspezifizierte Parameter über den Studienarzt eintreffen und dokumentiert werden. Deshalb kann ich voll und ganz zustimmen, dass man die TECOS-Studie in Bezug auf ihre Operationalisierung sehr stark hinterfragen muss, weil ein ganz wichtiger Punkt nämlich nicht sichergestellt ist, den die HARMONY-Studie liefert: Das ist die Tatsache, dass überhaupt eine Augenuntersuchung bei Eingang der Studie stattfindet, im Verlauf der Studie, und wie Sie richtig sagten, auch bei fast allen Patienten nach zwei Jahren.

Wenn ich Patienten habe, bei denen ich es quasi anderen Faktoren überlasse, wann ein AE auftaucht, dann ist das Risiko natürlich wesentlich größer, als wenn ich zum Beispiel eine Fotodokumentation in systematischer Weise durchführe und darüber die Sensivität der Erfassung eines Statusereignisses anhebe.

Im klinischen Alltag wissen wir, dass das angesichts der Zugangsbarrieren zu augenärztlicher Versorgung, der Wartezeiten, aber auch der Adhärenz in einer laufenden Therapie dieser Patienten durchaus eine Herausforderung ist. Deshalb muss ich mich hier sehr vorsichtig äußern, was den Ausschluss eines Schadensrisikos angeht. Es ist viel einfacher, methodisch sauber, wenn ein Schadensereignis da ist, es nachzuweisen, weil man andersherum erst einmal schauen muss, wie sensitiv die Erfassungsinstrumente sind, um den Gegenbeweis zu bringen. In diesem Zusammenhang möchte ich an Folgendes erinnern: Wir reden wirklich nur auf der Basis einer TECOS-Studie, die quasi ihre Erblindungsdefinition nach amerikanischen Standards festsetzt, die viele, viele wirklich gar nicht untersucht hat und wo ich mit relativ kleinen Zahlenungleichheiten initial die Befürchtung hatte, dass Retinopathieprogression dahinterstecken könnte.

Wohlgemerkt muss man immer noch im Hinterkopf haben, dass vom Pathophysiologischen her die intensiviertere oder verbesserte Einstellung als solche ebenfalls eine kurzzeitige Progression auslösen kann – das ist zum Beispiel nach bariatrischer Chirurgie gezeigt worden, das ist bei kurzfristig intensi-

vierten Therapiezielen gezeigt worden; das firmiert unter dem Begriff Early Worsening oder Euglycemic Re-entry –, sodass man also auf diese Patienten nach einer Therapieumstellung besonders aufpassen muss.

Im klinischen Alltag haben wir allerdings in dieser Zeit keine richtig sichtbaren Signale gesehen. Das ist jetzt nicht einfach nur ein gefühlter Eindruck, sondern es ist durchaus zum Beispiel in Studien der IVOM-Therapie ausgewertet worden, Patienten unter DPP4-Inhibitoren bzw. ohne DPP4-Inhibitoren. Das sind keine hochwertigen Studien; das sind keine Studien, die da wiederum hohe Standards erfüllen. Auf der anderen Seite haben wir mit Stand heute auch keinen schwerwiegenden Grund, dort ein Sicherheitsrisiko für unsere Patienten zu sehen.

Ich erinnere daran, dass dort und natürlich auch bei der IVOM-Therapie viel an Arzneimittelfinzen durch die GKV dem System zugeleitet wird, aber dass wir im Sinne unserer Patienten da auch viel Gutes erreicht haben. Die Rate an Neuerblindungen von Diabetes-Patienten hat sich der Rate an Neuerblindungen von Patienten ohne Diabetes genähert; sie ist fast identisch. Deshalb müssen wir das vor diesem Hintergrund zwar differenziert diskutieren, aber es besteht jetzt auch kein Riesensicherheitsignal, das sich mit einer Wirkstoffgruppe assoziieren lässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Ziemssen. – Wer macht weiter? – Herr Müller-Wieland, bitte.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Natürlich kann ich nur ergänzen, was Herr Professor Ziemssen gesagt hat. Selbstverständlich ist dies eine extrem schwierige Frage, die auch wir schon diskutiert haben, wie wir uns dem relevanten und natürlich auch wünschenswerten Thema mikrovaskuläre Endpunkte, ob positiv oder als Komplikation, systematisch und operationalisiert, nähern können; das ist überhaupt keine Frage.

Nun ist derzeit die Situation, dass wir mit den Daten umgehen müssen, wie sie da sind, sodass es aus unserer Sicht letztlich um folgende Frage geht, weswegen wir auch eine gemeinsame Stellungnahme mit den Ophtamologen abgegeben haben, nachdem wir es intensiv diskutiert haben: Gibt es im Moment aufgrund der Datenlage einen belastbaren Anhalt für Schaden, ja oder nein? Das hätte ja gegebenenfalls auch klinische Implikationen. Insofern können wir durchaus nachvollziehen, dass das IQWiG dies in seiner Nutzenbewertung nicht ausschließen kann, aber in der Gesamtschau gesagt hat, im Moment gebe es keinen direkten Anlass für die Annahme eines Schadens. Deswegen möchte ich drei Ebenen noch einmal kurz kommentieren.

Eine Frage lautet: Reicht der Datensatz, um berechtigterweise auf einen Schaden hinzuweisen? Da haben wir drei Ebenen der Evidenz. Eine davon ist die TECOS-Studie, die darauf nicht ausgerichtet war. Ich darf daran erinnern, weil ich in den ersten Überlegungen durchaus mit eingebunden war: 2006 wurde begonnen, sie zu planen. Sie war als kardiovaskuläre Safety-Studie geplant. Ich würde jetzt vorsichtiger sein mit der Formulierung. Retinopathie – wünschenswert, ja oder nein – war aber nicht primärer Endpunkt. Es war als Berichtswesen angelegt, nur zur Qualität des Berichtswesens. Selbstverständlich teilen wir zu 100 Prozent die Einschätzung, dass man sich deutlich mehr gewünscht hätte als ja und nein, ebenso mehr Systematik.

Deswegen würden wir von der Diabetes Gesellschaft allerdings auch die HARMONY-Studie anders gewichten, auch wenn sie von einem anderen Hersteller stammt. Dennoch sind die Daten durchaus in dem Sinne klinisch relevant, dass zum Ersten zumindest per Protokoll eine Funduskopie durchgeführt worden ist, in welcher Form auch immer, weil nicht alles mit Visusverschlechterung einhergeht, und dass zum Zweiten natürlich auch die Visusveränderungen – dabei sei jetzt einmal egal, welches met-

rische System man benutzt – aber nicht zu einem klinisch relevanten, echten Schaden aufweisen konnte.

Ob nun zwei Jahre ausreichen, Herr Kaiser, das weiß ich auch nicht. Das wird wahrscheinlich bei der Retinopathie länger. Wenn wir UK zuerst angucken, brauchen wir sechs, sieben oder acht Jahre; aber zumindest mit einer tieferen auch morphologischen Analyse ist die HARMONY-Studie deswegen vom Methodischen her für uns durchaus in der Gewichtung relevant. Dann ist natürlich die Datenlage der Metaanalyse zumindest erst einmal „reassuring“, da es wiederum nicht einen Hinweis für Schaden gab. Ob es das jetzt ausschließt, brauche ich Herrn Ziemssen, um zu ergänzen.

Das heißt aber dennoch: Wenn ich jetzt in die Klinik komme, hat sich natürlich das Therapieprinzip auch in Deutschland so durchgesetzt, dass Sitagliptin nach Metformin nun einmal das meistverordnete orale Antidiabetikum ist, zumindest soweit ich es im Moment weiß. Das heißt, dass wir natürlich durchaus mit dem bisherigen Vigilanzsystem, ob klinisch und systematisch, in Deutschland seit nunmehr fast 13 Jahren keinen einzigen Hinweis haben, dass es hierzu einen Bericht gegeben hat, der uns zur Kenntnis gekommen ist und unsere Aufmerksamkeit darauf gelenkt hätte, dass es im klinischen Alltag eventuell zu Assoziationen zwischen Augenhintergrundsveränderungen oder Visusverschlechterungen unter der DPP4-Hemmer-Therapie gekommen wäre.

Unter dieser Gesamtschau und allerdings eben auch unter der Gesamtschau, dass wir ja jetzt nicht über ein Medikament ein Jahr oder ein halbes Jahr nach dessen Einführung sprechen, sondern von einem Medikament, das über 13 Jahre weit verbreitet im Gebrauch ist, und auch aus der weiteren Literatur kommen wir zu der Einschätzung, dass es auf Grundlage der momentanen, zu bemängelnden Evidenz – Ja/Nein ist ja auch falsch positiv/falsch negativ – keinen klinisch belastbaren Hinweis für einen Schaden gibt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Frau Bickel, Sie hatten eine Frage.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an Herrn Professor Ziemssen bezüglich der Operationalisierung in der HARMONY-3-Studie. Wenn ich es aus Ihrem Vortrag richtig verstanden habe, sehen Sie die Operationalisierung in der HARMONY-3-Studie als besser an als diejenige in der TECOS-Studie. Wenn Sie das bestätigen könnten, wäre das gut. Das wäre das eine.

Die andere Frage bezieht sich auf die Snellen-Methode, die das IQWiG kritisiert hat, wobei der pharmazeutische Unternehmer eine Umrechnung in ETDRS-Werte vorgenommen hat. Da würde ich gerne wissen: Wie etabliert ist diese Snellen-Methode im praktischen Alltag?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Es ist richtig, dass man die Verwendung dieser Snellen-Visus-Tafeln kritisieren kann. Der Unterschied ist im Prinzip: Das sind einfach die Standard-Visus-Tests, die auch Sie alle hier in Deutschland bei Ihrem Augenarzt antreffen. Im Studienkontext bei Netzhauterkrankung wird klassischerweise der ETDRS-Visus verwendet. Das ist eine hintergrundbeleuchtete Tafel, bei der die Umfeldbeleuchtung deshalb weniger relevant ist und bei der man gerade in dem Bereich einer reduzierten Sehschärfe eine bessere Trennschärfe gesehen hat. Diese klassische Visus-Bestimmung ohne Hintergrundbeleuchtung schneidet in dem Bereich schlechter ab als eine ETDRS-Bestimmung und erzeugt deshalb mehr Rauschen und mehr Hintergrundunschärfe. Aber trotzdem ist es quasi das, was für die Beurteilung der Fahrtauglichkeit und auch für Atteste und für den klinischen Einsatz in der berufsgenossenschaftlichen Beratung in Deutschland Standard ist.

Insofern ist es nicht einfach nur irgendeine Randziffer oder irgendein Streuwert, den man bestimmt hat, sondern es ist schon relativ nah an der deutschen Versorgung. Meines Erachtens ist es in der Bewertung primärer Endpunkte sicherlich wichtig, dass man da auch im konstruktiven Dialog bleibt, dies zusammen mit dem IQWiG weiterzuentwickeln und es natürlich auch für zukünftige Studien zu optimieren. Aber das Relevanteste für die Patienten ist am Ende des Tages, was sie sehen. Es ist nicht die Frage, ob sie mal gelasert werden müssen, ob sie eine Einblutung haben oder ob sie temporär irgendwelche Einschränkungen haben, sondern der Grad der Sehschärfe ist wirklich der Parameter der Funktion, und er ist nun einmal in der HARMONY-Studie bestimmt worden. Man kann natürlich wieder darüber diskutieren, welche Populationen dort untersucht wurden; aber im Hinblick auf ein Sicherheitssignal finde ich das deshalb durchaus aussagekräftig.

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

Herr Dr. Kaiser: Was Sie völlig zu Recht beschreiben, ist der Fakt, dass die Snellen-Tafeln im Alltag angewandt werden und auch ganz offensichtlich – ich wusste das nicht, habe das aber jetzt Ihrer Stellungnahme entnommen – die notwendige Methode für bestimmte gutachterliche Tätigkeiten sind. Das kann man jetzt erst einmal gut oder schlecht finden, aber es ist, wie es ist. Die Frage allerdings, ob dies bedeutet, dass es eine geeignete Methode für Studien ist, aus denen man Ergebnisse insbesondere zum Verlauf und auch zum Gruppenvergleich erwartet, worum es hier ja geht, beantwortet es aus meiner Sicht nicht. Die Frage ist ja vielmehr: Wie änderungssensitiv, wie genau, wie reliabel ist das Instrument? Das sind ja die Fragen, die man für eine solche Studienkonstellation beantworten muss. Nicht umsonst ist die klare Empfehlung der Zulassungsbehörden für die Studien, dass man hier ETDRS verwendet.

Meines Erachtens haben wir hier ein exponentielles Problem. Einerseits haben wir hier diese Snellen-Methode, arbeiten also mit Snellen-Tafeln. Andererseits sind sie sehr davon abhängig, wie standardisiert die Bedingungen bei deren Anwendung sind. Eine solche Standardisierung wurde in der HARMONY-Studie nicht vorgenommen. Das Problem wäre noch etwas geringer, wenn man in der HARMONY-Studie, einer multizentrischen, internationalen Studie, bestimmte Vorkehrungen getroffen hätte, dass diese Methode auf eine bestimmte Art und Weise angewandt wird.

Sie haben in Ihrer Stellungnahme gesagt, innerhalb einer Studie könne man das verwenden, zwischen Studien solle man das nicht verwenden. Sie haben aber im Grunde genommen durch die fehlende Standardisierung innerhalb der HARMONY-Studie selbst genau diese Situation, dass Sie gar nicht verlässlich gleiche Erhebungen zwischen den verschiedenen Zentren und noch viel weniger zwischen den verschiedenen Ländern haben.

Deswegen sind wir auch nach den Informationen aus den Stellungnahmen der Ansicht, dass man mit diesem Endpunkt und der Art und Weise, wie er hier erhoben worden ist, keine aussagekräftigen Ergebnisse zum Gruppenvergleich heranziehen kann; denn die Erhebungsmodalitäten werden von folgenden beiden Komponenten beeinflusst: Wie ist es erhoben worden? Was sind die Umgebungsbedingungen, sind sie standardisiert, ja oder nein? Diese Bedingungen sind eben nicht standardisiert worden. Das ist der Punkt an dieser Stelle, einmal abgesehen davon, dass die Evidenz auch bezüglich Umrechnung auf ETDRS ziemlich deutlich sagt, dass das im Grunde genommen keine sinnvolle Vorgehensweise ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ziemssen, dann Herr Müller-Wieland und Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Zum einen ist es sicherlich richtig, dass dort Nachteile in der Standardisierung vorhanden sind. Zum anderen macht es durchaus Sinn, nicht einfach auf der methodischen Position zu verharren, sondern sich noch einmal inhaltlich anzuschauen, wie die einzelnen Visuswerte sind. Wenn ich in zwei großen Gruppen mit großen Fallzahlen keine Verschlechterung sehe – trotz aller berechtigten Kritik an der Trennschärfe und wenn ich mir das Paper anschau, das Sie selbst von Peter Kaiser zitiert haben, und das Problem habe, dass mir der Snellen-Visus den Visus zu schlecht abbildet, aber nicht zu gut –, dann ist es relativ klar. Wenn ich keine Verschlechterung im Verlauf habe, dann kann ich trotzdem mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, tatsächlich keine Verschlechterung des Visus zu haben. Andersherum, wenn Sie eine Verbesserung hätten und sie ausschließen wollten, bin ich ganz bei Ihnen.

Zu Punkt 2 muss ich gerade einen Moment überlegen: Am Schluss sagten Sie noch – –

Herr Dr. Kaiser: Da ging es um die Umrechnung auf ETDRS.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ja, zur Verlässlichkeit der Methode.

Herr Dr. Kaiser: Möglicherweise gehen Sie darauf ein, dass ich gesagt habe, es habe innerhalb der HARMONY-Studie keine Standardisierung gegeben und Sie hätten die Situation, die Sie in Ihrer Stellungnahme erwähnt haben, man solle die Erhebung mit der Snellen-Methode zwischen Studien nicht vergleichen, sie eigentlich innerhalb der HARMONY-Studie zwischen den verschiedenen Zentren selber haben, weil Sie keine Standardisierung haben.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Ja. Also, im Prinzip ist die Situation durchaus so, dass man erwarten darf, dass die Augenärzte gegenüber dem Behandlungsarm auch vollkommen verblindet waren, sodass man auch ganz klar sagen muss, dass von daher die rückläufigen Informationen schon auch Aussagekraft besitzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Müller-Wieland und dann Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Auch nur kurz eine Ergänzung, weil wir genau diesen Punkt selbstverständlich ausführlich diskutiert hatten. Aus klinischer Sicht und diabetologischer Sicht war für uns die Kernfrage bei all dem ja nicht, ob ich eine positive Veränderung metrisch erfassen, sondern ob ich Schaden ausschließen kann, und zwar als Screening. Da waren wir uns sehr einig, dass Snellen – nicht zu vergessen, in HARMONY kombiniert mit jährlicher Funduskopie – im Moment bei aller Genügsamkeit durchaus ein relevanter Datensatz ist, den wir zum Ausschluss bisher bei fast keinen anderen Studien kennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ziemssen noch einmal.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Mir ist der zweite Punkt wieder eingefallen. Ich bitte es zu entschuldigen; bin früh aufgestanden, weil die Anreise aus Tübingen weit ist.

Sie hatten gesagt, die Umrechnung in ETDRS wäre so nicht korrekt. Ich glaube, das ist ein Verständnisproblem. Sie müssen beim Visus eine Logarithmisierung durchführen. Das heißt, es ist kein Fehler, das als ETDRS-Korrelat anzugeben. Ob Sie jetzt einen Zahlenwert angeben oder einzelne Buchstaben, das ist eine mathematische Spielerei; aber es ist gleichbedeutend in der Interpretation. Sie müssen aber den Snellen-Visus logarithmisieren, weil es sich nicht um dezimale Visusstufen handelt, sondern um eine logarithmische Skala. Nichts anderes ist meines Erachtens bei der Auswertung der HARMONY-Studie gemacht worden. Insofern ist es kein methodischer Fehler; vielmehr würden wir

verlangen, wenn man zwei Gruppen vergleicht, dass man den logarithmisierten Wert interpretiert, und nichts anderes ist dieses ETDRS-Korrelat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser zum logarithmischen Wert.

Herr Dr. Kaiser: Da sind wir überhaupt nicht unterschiedlicher Ansicht. Natürlich muss man bestimmte Umrechnungen vornehmen, wenn man das für die Auswertung benötigt. Die Frage ist, ob der Ausgangswert geeignet ist, um ihn dann quasi gleichbedeutend mit einer Erhebung gemäß ETDRS umgerechnet zum Beispiel mit Studien, die die ETDRS-Methode verwendet haben, vergleichen zu können. Das war der Punkt. Das ist aber auch das, was in dieser Kaiser-Arbeit drinsteckt.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (DOG): Da stimme ich Ihnen vollkommen zu. Vergleichbarkeit innerhalb von Studien ist aber sowieso relativ selten gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, jetzt haben wir uns genug gegenseitig zugestimmt. Ist der Kaiser von der Kaiser-Arbeit mit Ihnen verwandt, Herr Kaiser?

Herr Dr. Kaiser: Nein, nicht dass ich wüsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hätte gedacht, dann hätte man das noch so hier ins Gespräch gebracht. – Frau Bickel, bitte, und dann machen wir wohl Schluss.

Frau Bickel: Eine Frage noch an den pharmazeutischen Unternehmer, bevor ich dann zu einem anderen Themenkomplex komme: Wie lange war die Beobachtungsdauer in der HARMONY-Studie und wie lange in der TECOS-Studie? – Danach würde ich gerne noch etwas anderes fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Scheuringer.

Frau Dr. Scheuringer (MSD): Die Beobachtungsdauer betrug in HARMONY 2,4 Jahre und in TECOS 2,6 Jahre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): 2,4 und 2,6 war das. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich glaube, wichtig ist, dazu natürlich „Patientenjahre“ zu sagen; denn es hängt natürlich auch von der Gruppengröße ab, welche Macht Sie da haben.

Frau Dr. Scheuringer (MSD): Ja.

Frau Bickel: Waren das Patientenjahre?

Frau Dr. Scheuringer (MSD): Ja. – Ich bin jetzt verwirrt. Könnten Sie die Frage noch einmal zurückholen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Die Frage wäre: Wie verhalten sich die Patientenjahre zwischen der TECOS-Studie und der HARMONY-Studie? Wie viele Patientenjahre Beobachtung haben Sie in der TECOS- und wie viele Patientenjahre in der HARMONY-Studie? Man kann das natürlich mit dem Dreisatz machen, das ist schon klar. Aber wissen Sie es denn?

Frau Dr. Scheuringer (MSD): Jetzt habe ich Sie verstanden. – Ich weiß es jetzt nicht auswendig. Ich muss es einfach so stehen lassen. Aber die Information kann ich gerne zur Verfügung stellen bzw. müssten sie im Dossier sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich würde gerne zu einem anderen Themenkomplex kommen, und zwar zur Operationalisierung der Hypoglykämien. Könnten Sie erläutern, wie die Hypoglykämien in den drei Studien versus TECOS gelaufen sind, also HARMONY und P204? Die anderen weiß ich jetzt gerade nicht.

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

Herr Dr. Krobot (MSD): Das kann ich gerne machen. Vielen Dank für die Frage. – In den drei Studien, also den Nicht-TECOS-Studien, wurden die Hypoglykämien so erhoben, wie wir das aus dem AMNOG bisher kennen, also symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckermesswert 50 oder 70. Es wurden auch die sogenannten schweren Hypoglykämien erhoben, die auf rein medizinischer Fremdhilfe beruhen.

Jetzt zu TECOS: TECOS war anders. In TECOS gab es eine Ja-/Nein-Abfrage, ob der Patient irgendeiner Fremdhilfe bedurfte. Also, „bedurfte“ muss noch nicht heißen, sie wurde auch gewährt; es hieß „bedurfte“. Es ist zweitens irgendeine Fremdhilfe – das kann also auch Laienfremdhilfe sein –, und es war eben eine Ja-/Nein-Abfrage diesbezüglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Dazu gleich eine Nachfrage: Warum haben Sie denn da eine andere Operationalisierung gewählt als in den anderen Studien? Das wirft ja jetzt diese Frage auf: Warum wird es bestätigt in der TECOS-Studie versus – –

Herr Dr. Krobot (MSD): Ich war jetzt nicht im „Committee“ zur Entwicklung der TECOS-Studie. Aber man muss sich vor Augen halten, dass bereits zu dem Zeitpunkt, da die Entwicklung der TECOS-Studie begonnen wurde, in der Fachinformation von Sitagliptin verbrieft war, dass Sitagliptin eben Hypoglykämien auf Placeboniveau hat. Das stand schon in der Fachinformation zu Sitagliptin. Ich kann jetzt nur spekulieren, dass man deswegen in einer kardiovaskulären Endpunktstudie wie TECOS darauf nun keinen so detaillierten Wert mehr gelegt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Bickel? – Gut, dann schaue ich einmal. Weitere Fragen? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Meines Erachtens wäre es wichtig, dass Sie diese PSUR-Auswertung der EMA dem G-BA zur Verfügung stellen, dass sie da kein Risikosignal zu Retinopathien mehr sehen, wenn das jetzt in Modul 5 ist. Das ist wahrscheinlich nichts Geheimes; davon gehe ich aus. Das muss sich ja irgendwo wiederfinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Wer macht das?

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Wie gesagt, die Historie ist in Modul 3 beschrieben, und die Referenzen dazu sind Modul 5. Wir können Ihnen die entsprechenden Ausschnitte gerne zur Verfügung stellen.

Frau Dr. Müller: Ich habe gerade versucht, es nachzuvollziehen. Nach dem, was in Modul 3 an Literaturverweisungen angegeben war, habe ich es nicht identifizieren können. Aber Sie stellen es ja zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Auch darauf haben Sie in Modul 3, wenn ich mich recht entsinne, verwiesen: Es geht nicht darum, dass Sie die Studiensynopse, die Sie selbst geschrieben haben, die eine solche Aussage enthält, noch einmal wiederholen, wie Sie es in der Stellungnahme gemacht haben, sondern um eine Bewertung der EMA. Das ist das Entscheidende.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, ja.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Das haben wir so verstanden: Sie möchten ein Dokument der EMA sehen. Was Sie aber jetzt schon sehen, ist, dass das Signal Retinopathien geschlossen ist, und was Sie ebenfalls jetzt schon sehen, ist, dass es nach einer sorgfältigen Evaluation keinerlei Hinweis dazu in der Fachinformation gibt. Wir können Ihnen auch noch die internen Vorgänge der EMA belegen. Aber dass die EMA dieses Signal abgeschlossen hat und dass sie dies nach Sichtung aller Evidenz getan hat, ist, so hoffe ich, hier in diesem Raum unstrittig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann schaue ich erneut in die Runde. – Keine Fragen mehr. – Frau Wendel-Schrief, wenn Sie möchten, dürfen Sie noch einmal.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Ja, ich versuche, es ein bisschen zusammenzufassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, vielleicht fällt Ihnen noch irgendetwas Neues ein.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Ich verstehe den Wunsch, dass man zu dieser Fragestellung gerne eine RCT mit primärem Endpunkt Retinopathie hätte. Sie gibt es aber nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Schade, nicht?

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Ja, aber das Leben ist nun einmal, wie es ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann könnten wir ja noch einmal befristen, so für zehn, zwölf Jahre.

(Heiterkeit)

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Ich weiß nicht. Wir haben jetzt 13 Jahre Sitagliptin auf dem Markt, wie Herr Müller-Wieland vorhin auch schon angemerkt hat, und wir haben wahnsinnig viel Evidenz abgeliefert. Dass da immer noch einmal irgendwo Fragen offen bleiben, ist meines Erachtens ein Thema der Medizin, weil man immer noch einmal irgendwo neue Fragen findet.

Wir haben trotzdem versucht, zu diesem Themenkomplex Retinopathie vier Gruppen von Evidenz zu generieren. Wenn ich mir das anschau, kommt dem Wunsch die HARMONY-3-Studie am nächsten; das ist nämlich eine RCT gegen die zVT. Wie Herr Müller-Wieland eben schon ausführte: Wir ziehen die HARMONY-3-Studie, die einen Vorteil von Sitagliptin zeigt, nicht heran, um einen Zusatznutzen abzuleiten – dann könnte ich die ganze Kritik ja noch nachvollziehen –, sondern es ging hier wirklich darum, inwiefern wir dieses Signal in einer anderen randomisierten kontrollierten Studie gegenüber

der richtigen zVT noch einmal sehen. Das sehen wir nicht; vielmehr sehen wir eine Verbesserung unter Sitagliptin.

In der zweiten Gruppe würde ich jetzt einmal diese Metaanalyse, die 39 Studien zusammenfassen. Natürlich kann man daran Kritik üben. Das sind sehr viele unterschiedliche Studien; sie sind auch nicht alle gegen die zVT. Aber wie gesagt, es ging ja darum, ob wir dieses Signal noch einmal sehen. Dort sieht man kein Signal.

Wir sind sogar nach der Beratung in Real-World-Studien gegangen. Dort haben wir vier Studien gefunden, die breite Patientenpopulationen untersuchen, die zumindest irgendwie mit der Patientenpopulation, die wir hier betrachten, in Zusammenhang stehen. Auch dort sehen wir kein Signal.

Die vierte Evidenz, die wir dann herangeführt haben, ist der PSUR Assessment Report, den wir gerne nachliefern. Das ist der EMA-Report 9072 aus dem Jahre 2018, der mit dem „Conclusion Statement“ abschließt:

The available scientific evidence does not support an association between retinopathy and Sitagliptin/Metformin.

Wir wollen das alles letztendlich zusammen betrachtet wissen. Ich glaube, nur so kann man diese Fragestellung mit der vorgelegten Evidenz versuchen zu beantworten. Inwieweit das immer den Kriterien genügt, ist eine ganz andere Frage. Ich glaube aber, wir sind hier auch nicht bei einer primären frühen Nutzenbewertung.

Noch einmal kurz zum Punkt der Hypoglykämien. Dort haben wir jetzt die randomisierten kontrollierten Studien gegenüber der richtigen zVT. Das sind nun einmal die drei Studien, die P024, die P803 und die HARMONY 3, und dort ist ein Zusatznutzen dokumentiert. Dieser wird auch vom IQWiG das dritte Mal so bestätigt, und er ist auch schon zweimal vom Unterausschuss hier so gesehen worden. Insofern hoffe ich, dass zumindest die Evidenz, die wir vorgelegt haben – und das ist diejenige, die verfügbar ist; eine andere kann ich leider nicht vorlegen –, nunmehr ausreichend ist, damit Sie die Nutzenbewertung zu Sitagliptin abschließen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung und den abschließend geäußerten Wunsch. Wir werden das zu wägen haben, wir werden das zu prüfen haben. – Danke, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Danke, dass Sie da waren. Ich würde sagen: Ich sehe Sie immer wieder gern;

(Heiterkeit)

aber mit einem neuen Produkt wäre es vielleicht besser. – Damit ist die Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:28 Uhr