

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Saxagliptin/Metformin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. März 2013
von 11.55 Uhr bis 14.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Holler
Frau Dr. Pahor
Herr Dr. Runge

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Dr. Krekler
Herr Pfeil

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Prof. Dr. Müller

Angemeldete Teilnehmer der **Berlin-Chemie AG:**

Frau Dr. Kluge

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

Herr Dr. Pfannkuche
Herr Henschel

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer
Frau Dr. Jung

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

Herr Dr. Lang
Herr Dr. Dr. Löbner

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

Herr Dr. Dworak
Frau Dr. Golombowski-Daffner (nicht anwesend)

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

Herr Dr. Novakovic
Herr Prof. Dr. Paar

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

Frau Dabisch (nicht anwesend)
Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer für den **Berufsverband Niedergelassener Diabetologen Deutschlands (BVND):**

Herr Dr. Klausmann

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

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

Angemeldete Teilnehmer der **Forscherguppe Diabetes e.V. Helmholtz Zentrum:**

Herr Prof. Dr. Schnell

Beginn der Anhörung: 11.55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir kommen zur Anhörung zu einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, hier konkret Saxagliptin/Metformin zur Behandlung von Patienten mit durch Metformin allein unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus. Basis der heutigen Anhörung ist eine Nutzenbewertung des IQWiG, die vom 13. Februar dieses Jahres datiert. Wir haben es hier mit einer differenzierten und doppelten Betrachtung zu tun. Zum einen haben wir eine Kombination aus Saxagliptin und Metformin und dann eine Dreifachkombination Saxagliptin, Metformin und Insulin zu bewerten. Wir hatten als G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glibenclamid oder Glimepirid festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer – das macht die heutige Anhörung aus rechtlicher Sicht so spannend – vergleicht aber Metformin und Glipizid. Glipizid ist ein Wirkstoff, der seit 2007 in der Bundesrepublik Deutschland nicht mehr zugelassen ist, gleichwohl noch in einer Festbetragsgruppe verankert ist, was die Sache in rechtlicher Hinsicht sicherlich etwas spannend macht.

Die entscheidende Frage, der wir uns zuerst zuwenden müssen, ist: Wie ist rechtlich mit dem Umstand umzugehen, dass hier Glipizid statt Glimepirid gemeinsam mit Metformin als ZVT zugrunde gelegt wurde? Grundsätzlich ist die Systematik der frühen Nutzenbewertung selbstverständlich diejenige, dass als zweckmäßige Vergleichstherapie nur solche Wirkstoffe in Betracht kommen, die auch tatsächlich durch Zulassung dokumentiert auf dem deutschen Markt verfügbar sind. Danach und daneben und genauso wichtig ist dann die Fragestellung: Was kann aus dem vorliegenden Datenmaterial an relevanten Feststellungen hinsichtlich des Zusatznutzens am Ende in einer Bewertung herangezogen werden, und was kann aus diesen Ergebnissen möglicherweise als Ergebnis generiert werden?

Meine Bitte wäre, dass wir uns zunächst einmal über die Fragestellung unterhalten: Können wir rechtlich die Feststellung treffen, hier ist ein anderer Sulfonylharnstoff gemeinsam mit Metformin als Vergleich herangezogen worden, und können wir mit dieser Feststellung, dass hier von der ZVT abgewichen worden ist, jedwede Bewertung beenden? Dies ist eine Rechtsfrage, zu der Sie Ihre Auffassungen darlegen sollten, die wir dann anschließend in unseren Beratungen zu bewerten haben.

Zweiter Teil ist die Frage: Was kann möglicherweise aus den gewonnenen vorliegenden Daten an Evidenzen generiert werden? Das sollte dann aber ein zweiter, abgesonderter Block in dieser Anhörung sein.

Wir führen wie üblich wieder Wortprotokoll, sodass ich Sie bitte, wenn Sie das Wort ergreifen, Ihren Namen und die entsendende Institution oder das entsendende Unternehmen zu nennen. In diesem Verfahren sind eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen. Es sind Stellungnahmen einerseits von Bristol-Myers Squibb, dann von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der Berlin-Chemie AG, von Boehringer Ingelheim Pharma, vom Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, von der Forschergruppe Diabetes, von Janssen-Cilag, von Lilly, von MSD SHARP & DOHME, von Novartis, von Sanofi-Aventis und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße heute – ich bitte, falls ich jemanden vergessen habe, sich danach zu melden – Herrn Dr. Holler, Frau Dr. Pahor und Herrn Dr. Runge von AstraZeneca, Herrn Dr. Krekler und Herrn Pfeil von Bristol-Myers, Herrn Professor Dr. Mühlbauer und Herrn Professor Dr. Müller von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Frau Dr. Kluge von der Berlin-Chemie AG, Herrn Dr. Pfannkuche und Herrn Henschel von Boehringer Ingelheim, Frau Professor Dr. Kretschmer und Frau Dr.

Jung von Lilly, Herrn Dr. Lang und Herrn Dr. Dr. Löbner von MSD SHARP & DOHME, Herrn Dr. Dworak von Novartis, Herrn Dr. Novakovic und Herrn Professor Dr. Paar von Sanofi, Herrn Dr. Dintsios von der vfa – ist Frau Dabisch mittlerweile anwesend? Nein, Sie hat eben gefehlt und fehlt auch jetzt –, Herrn Dr. Klausmann vom Berufsverband Niedergelassener Diabetologen, Herrn Professor Dr. Müller-Wieland und Herrn Professor Dr. Gallwitz von der Deutschen Diabetes Gesellschaft sowie Herrn Professor Dr. Schnell von der Forschergruppe Diabetes am Helmholtz Zentrum. Haben wir Sie alle, oder ist jemand nicht erwähnt worden? – Nein. Alle sind erwähnt worden.

Ich würde vorschlagen, dass wir in der Anhörung mit AstraZeneca oder Bristol-Myers beginnen, weil sie die umfänglichste Stellungnahme abgegeben haben und auch originär betroffen sind. Der übliche Vorspruch: Bitte nicht alles vorlesen, das kennen wir, aber bitte versuchen Sie, die wichtigsten Punkte herauszuarbeiten, damit wir dann in einen Diskurs einsteigen können. Wir haben uns als Ziel maximal 90 Minuten gesetzt – bei der vorherigen Anhörung haben wir auch überzogen –, um die Dinge zu besprechen. Wer beginnt? – Bitte schön, Herr Runge.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Hecken! Vielen Dank für die Einladung zur Stellungnahme heute. Wir sind mit zwei Unternehmen vertreten, weil wir im Bereich Diabetes bei Forschung und Entwicklung und Vertrieb ein Joint-Venture mit Bristol-Myers haben, insofern ist es heute eine etwas größere Delegation.

Ich möchte mit einer Vorbemerkung zu etwas anfangen, was uns ein bisschen beschäftigt hat. Wir haben in den letzten Wochen und Monaten eine sehr intensive Diskussion und erste Bewertungen von DPP-4-Hemmern erleben dürfen, auch zu dem rechtlichen Aspekt usw. Ich bin gestern Abend auf dem Parkplatz von einer Kollegin angesprochen worden, die gesagt hat: Mensch, wenn ihr morgen nach Berlin fahrt, wird euch da eigentlich noch zugehört? – Ich habe das ganz klar mit Ja beantwortet, denn wir haben eine wirkstoffbezogene Diskussion laut AMNOG, das finde ich auch gut. Es gibt keine Klassendiskussion. Ich glaube, dies lohnt sich auch im vorliegenden Fall der Bewertung der Fixkombination von Saxagliptin und Metformin, denn wir haben im Rahmen der sehr umfangreichen Stellungnahme weiteres Erkenntnismaterial nachliefern können, das sich – teilweise auch aus zeitlichen Gründen – neu ergeben hat. Ich muss auch sagen, wir haben aus der bisherigen Diskussion insbesondere zum Linagliptin auch einige Lernerfahrungen gemacht, was kritische Diskussionsfelder sind. Dies hat uns ermöglicht, im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zusätzliche Datenschnitte zu sehr relevanten Fragen zu machen.

Ich glaube, wir haben auf der Sachebene sehr stichhaltige formale und auch inhaltliche Argumente vorgelegt, die dazu führen, zu sagen: Die Linagliptin-Bewertung ist nicht unbedingt präjudizierend für unser Verfahren. Wir konnten auch auf einige vom IQWiG aufgeworfene Fragestellungen oder Problemfelder eingehen. Ich glaube, dass wir sie zum Teil relativieren oder entkräften konnten. Dies wird sicher Gegenstand der Diskussion heute sein.

Wir haben im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens im Wesentlichen drei Dinge behandeln können. Wir haben auf der einen Seite neues wissenschaftliches Erkenntnismaterial. Es gibt eine Studie, deren Bericht der Endergebnisse in den Stellungnahmezeitraum fällt. Also haben wir neues Erkenntnismaterial. Gemäß Verfahrensordnung ist das Stellungnahmeverfahren dazu da, dies vorzulegen. Wir konnten das für die Monosubstanz zum Januar auch in das andere Dossier packen, das Sie ab dem 01.04. bewerten können. Mitte November bei der Fixkombination lag uns dies noch nicht vor. Hier ist – auf die Ergebnisse kommen wir später – die Besonderheit, dass es mit dieser Studie einen direkten Vergleich mit einem in Deutschland zugelassenen Sulfonylharnstoff gibt.

Zum Zweiten haben wir unter dem Eindruck der Diskussion um die Frage: Welchen Einfluss hat die Titration von Sulfonylharnstoffen auf das Auftreten von Hypoglykämien?, unter dem Eindruck der zuletzt geführten Diskussion eine sehr intensive und detaillierte Analyse des Zeitverlaufs des Auftretens von Hypoglykämien vorgelegt und damit neues Erkenntnismaterial geliefert. Ich glaube, es wird spannend sein, heute darüber zu diskutieren.

Drittens – dies ist der Einstieg in die Diskussion um die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie – haben wir im Rahmen der Stellungnahme oder auch im Rahmen der Dossiererstellung nicht nur formale Argumente vorgebracht, sondern auf Basis der neuen Studie, die ich eben ansprach, einen indirekten Vergleich hergestellt, um zu sehen, ob über den Brückenkomparator Metformin und Saxagliptin eine Vergleichbarkeit der Wirkstoffe Glipizid und Glimepirid proklamiert werden kann.

Dies sind die drei wesentlichen Elemente, die für uns im Rahmen der Stellungnahme die treibenden Gedanken waren. Wenn Sie zu diesem Allgemeinen keine Fragen haben, würde ich direkt in die zweckmäßige Vergleichstherapie einsteigen.

Wie gesagt, Sie haben im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme den Studienbericht erhalten, der die sogenannte Generation-Studie beschreibt, in der die Fixkombination aus Saxagliptin und Metformin mit Glimepirid und Metformin verglichen wird. Das ist der eine Teil. Eine Bewertung kann man zumindest zum Teil auf zugelassene Präparate stützen. Das Zweite ist die – Sie hatten es eingangs gesagt – auch formal recht spannende Frage: Werden die Glipizid-Studien herangezogen oder nicht? Aus unserer Sicht spricht einiges dafür. Wir haben recherchiert, wir haben es auch dargelegt. Ich zitiere einfach den G-BA aus den Tragenden Gründen zu einem Therapiehinweis. Da heißt es:

Die vorgelegte Literatur belegt jedoch ausreichend, dass Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist

Das haben wir auch immer als Grundannahme gehört und uns zunächst keine großen Sorgen gemacht, dass die Auswahl von Glipizid im Verfahren ein echtes Problem darstellen würde. Wir gehen auch davon aus, dass die therapeutische Vergleichbarkeit von Glipizid mit Glimepirid und Glibenclamid zudem durch die Bildung einer Festbetragsgruppe dokumentiert worden ist. Hier gibt es eine Veröffentlichung der Liste der Festbetragsgruppen durch den GKV-Spitzenverband vom 1. Januar dieses Jahres. Wir haben bislang keine anderweitigen Beschlüsse dazu gesehen. Insofern sind wir immer davon ausgegangen, dass das Glipizid-Thema kein großes Thema ist. Wir hatten deswegen im Vorfeld auf dem schriftlichen Wege noch einmal versucht, dies zu klären, auch aus Gründen der Arbeitsökonomie. Aber wir haben da leider noch keine Antwort erhalten.

Deswegen im Telegrammstil noch einmal die wichtigsten Argumente aus unserer Sicht. Es sind insgesamt fünf, vier formale, ein inhaltliches.

Der erste eher formale Grund ist, dass unsere Interpretation der Verfahrensordnung die ist, dass durch die Zulassung aus Sicht des G-BA die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels belegt sein soll und Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit damit bestätigt sind. Wenn man in die Begründung des ersten AMNOG-Verfahrens zu Ticagrelor geht, stellt man fest, dass das einer der Gründe ist, warum man die Zulassung für die zweckmäßige Vergleichstherapie fordert, nämlich dass die Zweckmäßigkeit, Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit auch bestätigt sind. Diese Eigenschaften hat das Glipizid, wenn man es von dieser Seite sieht, nicht dadurch verloren, dass es aus primär wirtschaftlichen Gründen nicht mehr im deutschen Markt verfügbar ist. Der Zulassungsinhaber hat schlichtweg die Zulassung nicht verlängert und sich aus dem deutschen Markt zurückgezogen. Es ist sicher so, dass es weder Qualitäts-, Wirksamkeits- noch Unbedenklichkeitsgründe gab, die dazu geführt haben, dass es heute in Deutschland nicht mehr verfügbar ist. Dies ist der eine Aspekt, den wir aufgearbeitet haben.

Der zweite: Es ist so, dass nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung für die erstmalige Bewertung zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens grundsätzlich auch die Zulassungsstudien zugrunde zu legen sind. Die Nichtberücksichtigung würde dieser Grundlinie aus unserer Sicht widersprechen.

Ein dritter Punkt – bei dem immer fraglich ist, wie relevant er für dieses Gremium ist – ist: Die EMA hat die von uns vorgelegte Studie akzeptiert und hat gesagt: Ja, wir nehmen Glipizid als Komparator und erteilen auf dieser Basis eine Zulassung. – Es ist so, dass der Wirkstoff Glipizid zwar in Deutschland keine Zulassung mehr hat, die ist schlichtweg erloschen, aber weltweit in vielen anderen Ländern zugelassen ist. Ich nenne hier einmal die europäischen Staaten Dänemark, Frankreich, Italien, Schweden, Spanien, UK sowie außereuropäisch die USA. Wir kommen aus einem amerikanischen und einem britisch-schwedischen Konzern. Wenn man dort Studien plant, ist es vielleicht naheliegend, dass man den SU nimmt, der dort häufig eingesetzt wird. In Schweden und in den USA ist ungefähr jede dritte Verordnung eine Glipizid-Verordnung. Insofern kann man sich vorstellen, dass Forschergruppen, die in Schweden oder in den USA arbeiten, da sicher auf das Naheliegende zurückgreifen.

Dies sind so die formalen Punkte. Ein inhaltlicher hat sich jetzt dadurch ergeben, dass wir diese zusätzliche Generation-Studie einreichen konnten, mit der wir aus unserer Sicht über einen indirekten Vergleich nachweisen konnten, dass in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Glipizid und Glimepirid in der Indikation „Kombinationstherapie mit Metformin“ nicht zwangsläufig Unterschiede bestehen.

Ich möchte diesen Teil zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie mit zwei abschließenden Bemerkungen versehen. Die eine Bemerkung: In der Medizin geht es in vielen Dingen um Unschärfen. In vielen Bereichen der Medizin gibt es keine binären Entscheidungen. Die Frage ist immer, mit welcher Unschärfe und Unsicherheit man leben möchte, zum Beispiel bei Therapieentscheidungen. Aus unserer Sicht sind die Unschärfen, die sich durch eine Berücksichtigung von Glipizid als Vergleichstherapie ergeben, zumindest für eine frühe Nutzenbewertung als gering einzuschätzen; denn wir gehen davon aus, ähnlich wie das 2008 auch der G-BA gesehen hat, dass diese Substanzen weitestgehend vergleichbar sind.

Letztlich – auch das ist ein spannender Aspekt, auch perspektivisch –: Ich frage mich: Was wäre gewesen, hätten wir im Jahre 2007 schon das AMNOG gehabt, und wären wir damals schon in den Genuss einer Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gekommen, als also die Zulassung noch bestand? Vermutlich hätte man uns die drei genannt, die auf dem deutschen Markt verfügbar sind. Was wäre dann passiert, wenn die Zulassung aufgrund von wirtschaftlichen Überlegungen eben nicht verlängert worden wäre? Dann säßen wir heute in dem gleichen Dilemma. Ich weiß, dass Beratungen nicht verbindlich sind, aber es zeigt nur, dass wir aufgrund der langen Zeiträume als Hersteller erhebliche Unsicherheiten haben, was die Planung betrifft. Man kann uns sicher nicht unterstellen, dass wir 2007 einen falschen Komparator für eine sechs Jahre später stattfindende frühe Nutzenbewertung gewählt haben.

So viel im Telegrammstil. Wir haben Ihnen in unserer schriftlichen Stellungnahme die aus unserer Sicht wichtigsten formalen und inhaltlichen Argumente ausführlich dargelegt. Ich würde vorschlagen, an dieser Stelle meinerseits auf „Pause“ zu drücken, bevor wir zu den Punkten kommen, die Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens betreffen. Ich freue mich auf eventuelle Fragen und die anschließende Diskussion zu diesem Tagesordnungspunkt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Runge. Danke auch für das Auf-Pause-Drücken, denn dies ist etwas, was man, glaube ich, zunächst separat beraten sollte. Ich hatte es eingangs als Problem und Thema adressiert. Deshalb die Frage an die Bänke: Gibt es aus Ihrer Sicht hierzu Fra-

gen? Es ist eine Rechtsfrage, die wir zu bewerten haben, das ist ganz klar. – Keine. Anmerkungen von anderen Stellungnehmern zu dieser Fragestellung? Ich hoffe, es ist alles gesagt, was zu sagen ist.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Wir würden es eigentlich ähnlich sehen. Wir bedauern sehr, dass das IQWiG in seiner Beurteilung jetzt nicht auf die Sulfonylharnstoffe als gesamte Gruppe eingegangen ist und hier DPP-4-Inhibitoren gegen Sulfonylharnstoff beurteilt hat, sondern sich auf das formale Argument mit dem Glipizid zurückgezogen hat. Die DDG geht davon aus, dass die Studien, in denen die einzelnen Sulfonylharnstoffe in der Vergangenheit miteinander verglichen wurden, eine sehr gute Grundlage bilden, für eine Bewertung herangezogen zu werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diesen Hinweis, wobei ich ausdrücklich sage, das IQWiG hat das getan, was wir als ZVT durch den Klammerzusatz definiert haben, hat sich zunächst darauf beschränkt. Wie das am Ende zu bewerten ist, ist die Frage, die der G-BA zu klären hat. – Zunächst hatte sich Herr Paar gemeldet.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis): Ich wollte Herrn Runge ausdrücklich unterstützen. Ich finde, dass das Argument, das Herr Runge vorgetragen hat, dass es in einer Festbetragsgruppe ist, ein sehr starkes ist, zumindest hier in diesem Raum schon einmal festgestellt worden ist, dass das vergleichbar ist. Das Zweite: die Verfügbarkeit. Auch da möchte ich Herrn Runge unterstützen. Ich bin wahrscheinlich unverdächtig, ein Fan von Internetapotheken zu sein, aber ich habe mir gestern einmal den Spaß gemacht, zu schauen, ob ich Glipizid hier einfach so im Internet kaufen kann. Natürlich kann ich das, und genau das ist der Grund, den Herr Runge vorgetragen hat. Es ist überall verfügbar und ist auch für deutsche Patienten weiter verfügbar. Insofern finde ich es schade, ein solch formales Argument vorzubringen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Paar. Sie haben ganz komische Hobbys, wenn Sie das aus Vergnügen gemacht haben. Aber sei es drum. – Jetzt Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das rechtliche Argument gilt es sicherlich innerhalb des G-BA zu diskutieren. Da geht es um die Frage: Ist die Definition zweckmäßige Vergleichstherapie dann auf diese beiden Wirkstoffe konzentriert, ja oder nein? Wer sich unsere Bewertungen richtig durchgelesen hat, hat gesehen, dass wir bei dieser Frage nicht stehen geblieben sind, sondern dass wir gesagt haben: Selbst wenn diese Definition – diese beiden Wirkstoffe – so ist und so bestehen bleibt, muss man sich fragen, ob die vorangegangene Studie trotzdem eine Aussage dann zu dem Vergleich gegenüber Glibenclamid und Glimepirid treffen kann. Wir haben uns deswegen auch der Argumentation des Herstellers gewidmet, der genau diese Bearbeitung in seinem Dossier durchgeführt hat, sprich: sich Studien angeschaut hat, in denen diese beiden Sulfonylharnstoffe, nämlich das Glipizid mit Glibenclamid, verglichen wurden, mit dem Ziel, eine Gleichwertigkeit nachzuweisen.

Wir haben dargelegt, dass die Recherche nicht vollständig war – wir haben zwei weitere Studien identifiziert –, weil der Recherchezeitraum zu kurz war. Wenn man sich diese Studien anschaut, die über eine bestimmte Laufzeit gehen, dann ist in jeder Studie die HbA1c-Senkung unter Glibenclamid stärker als unter Glipizid. Vonseiten des vfa kam in der Stellungnahme die Anmerkung: Schauen wir denn jetzt auf numerische Unterschiede? Nun, wir haben das Problem, dass wir noch nicht einmal Studien haben, die das eigentliche Therapieziel für die Sulfonylharnstoffe beantworten, sprich: auch auf kardiovaskuläre Ereignisse zum Beispiel schauen. Aber wenn man sich den HbA1c-Wert einmal anschaut, dann führt die metaanalytische Zusammenfassung der Studien im direkten Vergleich zu einem statistisch signifikanten Unterschied: weniger HbA1c-Senkung unter Glipizid gegenüber Gliben-

clamid. Das heißt, man kann, wenn man sich die Evidenz tatsächlich systematisch anschaut, nicht von einer Vergleichbarkeit ausgehen. In den Stellungnahmen verschiedener Fachgesellschaften, die teilweise wortgleich sind, ist erwähnt worden, dass man dafür eigentlich gar nicht solche länger laufenden Studien heranziehen sollte, sondern Studien, die kürzer laufen, unter 24 Wochen, viel wichtiger sind. Heißt das denn, dass man für die Bewertung von Gliptin selber dann auch die längeren Studien gar nicht nehmen sollte, also zum Beispiel die Studie im Vergleich zu Glipizid deswegen nicht relevant ist, weil sie 52 Wochen dauert? Ich glaube, dass sich die Argumentation da im Kreis dreht beziehungsweise selber in den Schwanz beißt. Entweder sind die Studien mit einer längeren Laufzeit, so wie Sie es beschrieben haben, für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit relevant, dann sind sie natürlich auch relevant dafür, nachzuweisen, dass Glipizid und Glibenclamid vergleichbar sind, oder sie sind nicht relevant, sondern die erste kurze Therapiephase – das ist das, was Sie in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften beschrieben haben –, dann gilt das selbstverständlich auch für die Gliptin-Studien. Ich glaube, dass die Argumentation nicht konsistent ist.

Herr Runge, Sie haben erwähnt, dass Sie zusätzliche Evidenz mit einem indirekten Vergleich eingebracht haben. Sie haben hier nicht die Fragestellung einer Überlegenheit, sondern im Grunde genommen die Fragestellung, wie Sie es auch selbst formuliert haben, einer Gleichwertigkeit. Mich würden an diesem Vergleich insbesondere drei Dinge interessieren. Das Erste ist: Sie haben bei einer der Studien eine Teilpopulation ausgewählt, aus Altersgründen, weil das Einschlusskriterium in der anderen Studie entsprechend war. Die Studien unterscheiden sich auch bezüglich anderer Einschlusskriterien, zum Beispiel HbA1c-Eingang. Warum haben Sie also isoliert das Alterskriterium gewählt und nicht, wenn das Ziel war, eine vergleichbare Studienpopulation zu wählen, alle Kriterien angewandt, die zwischen den Studien unterschiedlich waren?

Zweite Frage. Sie haben in dem indirekten Vergleich eine Risikodifferenz gewählt, die die Effekte zumindest für das ungeübte Auge deutlich nivelliert, weil sich das dann alles so bei 0,002 bewegt, also irgendwie so aussieht, als gäbe es keine Unterschiede. Sie haben in der eigentlichen Studiauswertung relative Effekte genutzt, was in dem Dossier auch sonst gemacht wurde. Frage also: Warum Risikodifferenz und nicht relative Effekte?

Die dritte Frage, die ich hätte, ist: Was sehen Sie denn noch zwischen zwei Diabetes-Therapien als gleichwertig in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse an? Welchen Unterschied sehen Sie als gleichwertig an?

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie – es wäre fast zielführend – die drei Fragen sofort beantworten, Herr Runge, oder wer auch immer? Ich würde dann danach in der Wortmeldeliste weitergehen. Wir können es auch mitziehen, aber mir wäre es lieber, wenn die konkreten Fragen sofort beantwortet würden. Wer macht es?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ich, wenn ich darf.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Sie haben gefragt, warum wir das Alter gewählt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wieso bei der Teilpopulation ausschließlich das Alterskriterium als Definitionskriterium verwendet wurde, wieso die anderen nicht.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Richtig. – Wir haben es aus dem Grund gewählt, weil wir in der einen Studie nur Patienten über 65 hatten und dadurch eine feste Aussage in einer vergleichbaren Popula-

tion zu treffen ist, wenn sie sich einigermaßen ähneln. Das waren wir in der Lage mit unseren Daten zu machen. Wir konnten natürlich diese Subpopulation vorlegen. Das kann man nicht vorlegen, wenn man publizierte Daten anderer Unternehmen benutzt. Das war der Grund, warum wir uns entschieden haben, möglichst gleiche Populationen zu haben. Denn in der Studie wurde die gleiche Art angewandt, wie entsprechende Endpunkte operationalisiert wurden, wie die Patienten behandelt wurden, wie die Auswertung gelaufen ist. Deswegen sind diese beiden Studien aus unserer Sicht die bestvergleichbare Evidenz, die es gibt. Die sind in der Indikation „Add-on Metformin“. Das ist sicherlich der Vorteil gegenüber den direkt vergleichenden Studien, zu denen Sie angemerkt haben, dass diese nicht in der Indikation sind. Das war für uns der Weg, tatsächlich eine gute, vergleichbare Population darzustellen.

Sie haben gefragt, warum relative Effekte nicht dargestellt wurden, sondern die Risikodifferenz. Hier geht es um den Vergleich von Nebenwirkungen. Wir haben uns auf diese besonders gestützt, weil wir zeigen wollten, ob die Unterschiede da sind oder nicht. Wir hätten auch Odds Ratio zeigen können, und die haben auch keine signifikanten Unterschiede ergeben. Zu den Unterschieden der SAEs: Bei einer relativ kleinen Anzahl unerwünschter Ereignisse ist es relativ schwierig, zu sagen, inwieweit diese kausal mit der Medikation zusammenhängen oder ob es ein Ereignis ist, das zufällig zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Die Unterschiede waren alle nicht signifikant, egal mit welcher Methodik Sie das nutzen und egal welche Gruppe Sie vergleichen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Kaiser zur unmittelbaren Nachfrage. Dann gehen wir in der Rednerliste weiter.

Herr Dr. Kaiser: Die zweite Frage können wir dann einfach beiseite stellen. Mir ist es nicht einleuchtend. Sie haben die Studie in Ihrer Stellungnahme selber auch bezüglich unerwünschter Ereignisse allein mit relativen Maßen ausgewertet, nicht mit absoluten Maßen. Also ist das, was Sie genannt haben, für mich kein Argument.

Meine erste Frage haben Sie falsch verstanden, denke ich. Ich stelle, so wie Sie bei der Fragestellung vorgegangen sind, nicht infrage, dass Sie dann diese beiden Studien ausgewählt haben. Ich habe nachgefragt, warum Sie für eine Ihrer Studien das Kriterium Alter angewandt haben – ich verstehe das Argument, das Sie dort haben, nämlich dass Sie sagen, in der anderen Studie gab es ein solches Alterskriterium, nur Patienten über 65 – und warum Sie andere Kriterien, die zwischen den beiden Studien unterschiedlich waren – das sind alle Studien Ihres Unternehmens, wo Sie also auf die Daten zugreifen können – nicht angeglichen haben. Sie haben zum Beispiel unterschiedliche HbA1c-Einschlusskriterien. Das unterscheidet die Patienten ebenfalls. Wenn Sie also das Ziel hatten, vergleichbare Population für den indirekten Vergleich herzustellen, dann ist Ihre Auswahl, das nur für das Alter anzupassen, völlig beliebig. Dann wäre es sinnvoll gewesen, tatsächlich alle sich unterscheidenden Einschlusskriterien bei der Auswahl der Population zu berücksichtigen.

Die dritte Frage, zu den unerwünschten Ereignissen, haben Sie nicht beantwortet. Meine Frage war nicht, ob wenig oder viele Ereignisse in den Studien aufgetreten sind und wie die zu werten sind. Sie erheben die ja, und daraus werden Aussagen getroffen, sonst hätten Sie die Daten auch nicht dargestellt. Meine Frage war, was Sie in einer Studienplanung mit Bezug auf Patienten bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse – ich rede nur von schwerwiegenden, also wirklich relevanten Ereignissen – als nicht relevanten Unterschied ansehen würden. Sind das 1 Prozent Unterschied, absolut, 2 Prozent, 5 Prozent? Es ist eine übliche Studienplanung, wenn Sie danach eine Studie ausrichten würden. Welchen Unterschied würden Sie ansetzen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet? – Wieder Frau Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Der Unterschied wird natürlich davon abhängen, um welche Ereignisse es sich handelt. Es werden natürlich sich entsprechende Ereignisse angeschaut, die vergleichbar sind. Es werden auf gar keinen Fall alle unerwünschten Ereignisse irgendwie hineingeworfen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Er sprach von schwerwiegenden.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Von schwerwiegenden. Auch schwerwiegende, darum geht es. Man schaut sich ganz genau an, welche adverse events das sind und welche Folge das für den Patienten haben kann. Nicht jedes unerwünschte Ereignis ist gleich, das wissen Sie, auch Kriterien für unerwünschte Ereignisse sind unterschiedlich. Ein Todesfall ist sicherlich anders zu werten als jemand, der zur Hospitation gekommen ist, irgendwie ausgerutscht ist und sich verletzt hat. Das sind alles unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Sie in einen Topf zu werfen, zu sagen: Okay, wo ist da der Unterschied?, halte ich nicht für angebracht.

Was war die zweite Frage?

Herr Hecken (Vorsitzender): Die Teilpopulation. Warum nicht eine andere Differenzierung?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Die Teilpopulation haben wir bei 65 Jahren gewählt, weil uns diese Daten zur Verfügung standen. Die entsprechenden Daten waren in dem Protokoll vordefiniert. Insofern hatten wir diese Daten verfügbar und konnten sie direkt anwenden. Wir mussten sie nicht erst bei dem globalen Team anfordern. In der Zeit, die uns zur Verfügung stand, war das die beste Evidenz, die wir haben vorweisen können. Das ist der ziemlich einfache Grund.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich mache jetzt einmal in der Rednerliste weiter, Herr Kaiser, sonst haben wir eine Disputation, die sicherlich sehr spannend ist, möglicherweise aber nicht allein zum Ziel führt. Als Nächstes habe ich Herrn Professor Schnell.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forscherguppe Diabetes): Vielen Dank. – Ich möchte eingangs darauf hinweisen, dass ich einerseits für die Forschergruppe Diabetes spreche, unsere Stellungnahme aber auch der Vorsitzende der Deutschen Diabetes Stiftung und der Ehrenvorsitzende des Dachverbands Endokrinologie/Diabetologie unterzeichnet haben.

Für uns von wissenschaftlicher Seite ist die Vergleichbarkeit mit Blick auf die Sulfonylharnstoffe hinsichtlich Glipizid und auch anderen Sulfonylharnstoffen belegt. Ich denke, Sie haben in den Stellungnahmen sehen können, dass hier eine Vielzahl an Studien mit kürzerer und längerer Diabetesdauer vorliegt, die das zeigt. Hier von unterschiedlichen numerischen Senkungen des HbA1c-Werts zu sprechen, wie in dem IQWiG-Gutachten ausgeführt, halten wir für nicht angemessen, weil die Unterschiede, die gezeigt worden sind, in keiner Weise signifikant sind. Es sind numerische Unterschiede, aber statistisch sind keine Unterschiede gezeigt.

Klinisch kommt für uns die Vergleichbarkeit der Sulfonylharnstoffe, hier sei insbesondere Glipizid genannt, auch in der größten Studie zu Typ-2-Diabetes, die jemals durchgeführt wurde, der UKPD-Studie, zum Ausdruck, in der Sulfonylharnstoffe eine Therapieoption darstellten. Das ist die Studie, die wir in der Diabetologie noch heute als wegweisend für die Typ-2-Diabetes-Therapie ansehen. In dieser Studie wurden in einer Gruppe Sulfonylharnstoffpatienten, die Glipizid, Glibenclamid oder auch Chlorpropamid erhielten, das in England heute noch zugelassen ist, eingeschlossen. Das zeigt, dass man klinischerseits diese Patienten vor dem Hintergrund, eine homogene Studienpopulation zu erhalten, zusammengeführt hat. Wir finden es, ich mag fast sagen: bedauerlich – es gilt dies sicher juristisch zu klären –, aufgrund eines jetzt nachträglich angeführten möglichen formalen Kriteriums, das

nicht absehbar war, sich der Diskussion gar nicht stellen zu müssen, ob es einen Vorteil einer neuen Behandlung mit DPP-4-Hemmern gegenüber den Sulfonylharnstoffen gibt. Dies wurde, denke ich, bereits dargelegt. Es war zum Zeitpunkt der Durchführung zugelassen und verfügbar. Wir hätten es in Deutschland weiterhin, wenn der Hersteller die Fortführung der Zulassung beantragt hätte.

Daher bitten wir die Mitglieder des G-BA, hier nochmals zu revidieren und dann auch in die Diskussion inhaltlicher Art zu gehen. Wenn man die Studien betrachtet, dann wird, denke ich, der Vorteil, die Überlegenheit des DPP-4-Hemmers Saxagliptin hinsichtlich Hypoglykämie, Gewichtsentwicklung, keine Gewichtszunahme, die wir bei den Sulfonylharnstoffen sehen, deutlich. Wir plädieren dafür, diese Behandlung wirklich auch inhaltlich zu evaluieren und nicht einer großen Gruppe von Menschen mit Diabetes zukünftig möglicherweise diese wichtige, neue Behandlungsform zu verwehren. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schnell. Selbstverständlich werden wir uns auch mit den inhaltlichen Gesichtspunkten beschäftigen. Das haben wir schon angefangen zu tun. Das haben wir selbst bei der vorangegangenen negativen Entscheidung bezogen auf ein Gliptin getan, indem wir uns da äußerst hilfsweise mit inhaltlichen Dingen auseinandergesetzt haben. Was ich nur geraderücken will, ist die Frage der Absehbarkeit. Zum Zeitpunkt der Zulassungsstudien war es nicht absehbar, dass das, was hier jetzt als Sulfonylharnstoff verwendet worden ist, dann irgendwann möglicherweise auf dem deutschen Markt nicht mehr verfügbar ist. Zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert worden, in der nicht nur Sulfonylharnstoffe als Gruppe genannt wurden; Klammer auf: und dann zwei hier verfügbare, Klammer zu. Das ist etwas, was für uns aus der Logik der ersten Beschlüsse – Marktverfügbarkeit, Therapieoption – folgt. Ob das dann am Ende so sein wird, ist die Frage, die wir juristisch klären müssen. Nur, was vor sechs Jahren war, was eine sehr spannende Frage gewesen wäre, ob bei aller Unverbindlichkeit der Bestimmungen einer ZVT, was wäre, wenn diese Entwicklung im Zuge eines solchen Bewertungsverfahrens eingetreten wäre, dies alles sind Gesichtspunkte, die nicht auf den Zeitpunkt abzielen, mit dem wir es hier konkret zu tun haben. Unser Beschluss hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie und unsere Definition schließen das ausdrücklich nicht ein. Dies nur der Klarheit halber, damit wir hier nicht zu einer babylonischen Sprachverwirrung kommen. – Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Unabhängig davon, wie die rechtliche Bewertung ausgeht, muss man sich fragen, ob die Verfügbarkeit in Internetapotheken für uns eine zielführende Entscheidungsgrundlage ist. Dann muss man sich zunächst einmal fragen: Hätte denn ein Versicherter, wenn er es sich besorgen würde, die Möglichkeit, das in der GKV erstattet zu bekommen? Das muss man vor Rechtsprechung und AMG verneinen, denn es gibt jedenfalls nach meinem Wissen keine europaweite Zulassung für Glipizid, und es gibt keinen Notstand, wie ich gerade gehört habe. Zum anderen muss man sich fragen: Welcher Arzt – die Verschreibungspflicht ist auch bei Internetbeschaffung nach wie vor eigentlich ein Vorbehalt – würde denn unter welchen Gegebenheiten und warum einen Wirkstoff verordnen, der in Deutschland nicht mehr am Markt ist?

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

Frau Dr. Kluge (Berlin-Chemie): Herzlichen Dank, sehr verehrter Herr Hecken, sehr verehrte Damen und Herren, für die Möglichkeit der Stellungnahme. Zum einen möchte auch ich noch einmal unterstützen, dass wir die Gleichwertigkeit von Glipizid mit der seitens des G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapie Glibenclamid und Glimepirid als gegeben ansehen. Die Tatsache, dass die Substanzen im Festbetragssystem geregelt sind, insbesondere Glimepirid und Glipizid in der

Festbetragsgruppe 2 gemäß § 35 SGB V zusammengefasst sind, möchte ich als Argument anführen, dass beide Substanzen pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar sind. Das ist der eine Punkt. Zum anderen wurde im Rahmen des Dossiers dargelegt, dass es aus der Literaturrecherche heraus keine Studien über den direkten Vergleich von Glipizid und Glibenclamid gibt. Dem folgte auch das IQWiG in seiner Bewertung. Das heißt, hier kann natürlich die Annahme getroffen werden, dass die therapeutische Vergleichbarkeit oder ein Beleg für die vergleichbare Wirksamkeit nicht abzuleiten ist. Auf der anderen Seite müsste aus unserer Sicht aber auch attestiert werden, dass aufgrund der nicht vorhandenen Studien nicht automatisch geschlussfolgert werden darf, dass *keine* therapeutische Vergleichbarkeit gegeben sei.

Ich möchte ganz kurz auf die Ausführungen von Herrn Kaiser Bezug nehmen. Sie hatten auch im Zusammenhang mit dem Vergleich, in diesem Fall von Glipizid und Glibenclamid, angeführt, dass sich in den Studien, die identifiziert wurden, keine Vorteile für Glipizid hinsichtlich der HbA1c-Senkung gezeigt hätten, dass es also nicht stärker wirksam gewesen sei, wenn ich Sie richtig verstanden habe. Sie hatten in Ihrer Bewertung in dem IQWiG-Dossier beispielhaft die Arbeit von Kitabchi aus dem Jahr 2000 angeführt und attestiert, dass es numerische Unterschiede zugunsten in diesem Fall von Glibenclamid gab. Sie hatten eine HbA1c-Senkung nach einem Zeitraum von 15 Monaten angeführt. Die Frage, die sich uns stellt: Wenn man sich die Originalpublikation anschaut, dann sieht man, dass die HbA1c-Werte nicht nur nach 15 Monaten erhoben wurden, sondern auch nach 6 Monaten, nach 9 Monaten und nach 12 Monaten. Zu all diesen Zeitpunkten war die HbA1c-Senkung unter Glipizid – das sei hier nur erwähnt – numerisch etwas größer als unter Glibenclamid. Insofern stellt sich die Frage, warum dann explizit nur der Zeitpunkt nach 15 Monaten ausgewählt wurde, um das im Dossier als Argument gegen Glipizid, gegen die Gleichwertigkeit der Substanzen zu verwenden. Ich möchte in diesem Zusammenhang auch noch einmal daran erinnern, dass der G-BA in einem kürzlichen Beschluss im Rahmen des Verfahrens zu Linagliptin formuliert hatte, dass, wenn ich es richtig in Erinnerung habe, aus Sicht des G-BA insbesondere Blutzuckerläufe über einen Zeitraum stärker als ein Einzelwert nach einem längeren Zeitraum zu berücksichtigen sind. Insofern möchte ich es einfach mit in die Anhörung geben, dass es in dieser Studie einen Wert nicht nur nach 15 Monaten gab, sondern auch Werte im Verlauf der Studie. – Danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Kluge. – Als Nächstes habe ich Herrn Professor Paar.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis): Ich wollte kurz auf Frau Nahnauer antworten. Ich habe natürlich nicht suggerieren wollen, dass irgendwie eine Internetapotheke eine Erstattung in Deutschland bekommt. Das war nicht der Punkt. Ich wollte nur Herrn Runge beispringen, dass die Unbedenklichkeit und die Sicherheit auch aus meiner Sicht weiterhin dadurch belegt sind und dass es in anderen Ländern verfügbar ist und weiter zugelassen ist. Er hat klargemacht, warum es das in Deutschland nicht mehr gibt. Das war eine kommerzielle Entscheidung, hat aber nichts mit der Substanz zu tun.

Vielleicht einen Kommentar noch zu Herrn Kaiser. Ich habe schon mit Interesse gelesen, wie diese doch eher geringen numerischen Unterschiede beim HbA1c jetzt genutzt werden, Unterschiede zu konstruieren. Ich wage einmal, vorauszusagen, dass, wenn wir versuchen würden, eine neue Substanz mit so geringen numerischen Unterschieden zum Zusatznutzen zu führen, Sie wahrscheinlich nicht der unmittelbare Freund dieser Idee wären.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei Letzteres eine Mutmaßung ist, Herr Professor Paar. Bei aller Wertschätzung halten wir das einmal fest. Wer wann Freund welcher Mutmaßungen ist, braucht hier Gott sei Dank nicht geklärt zu werden. – Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich wollte nach der sicherlich wichtigen und methodischen Diskussion und bevor wir im Verfahren feststellen, ob es einen Zusatznutzen gibt oder nicht, etwas zu dem Thema Vergleichstherapie sagen. Bei der Vergleichstherapie geht es auch der Deutschen Diabetes Gesellschaft nicht darum, ob es im Internet verfügbar ist usw. Es ist ein juristisches Thema, und wir sind, Herr Hecken, sehr dankbar, dass Sie das juristisch prüfen lassen. Aus Sicht der Deutschen Diabetes Gesellschaft stellt sich in dieser Situation die Frage: Sulfonylharnstoffe oder das Therapieprinzip DPP-4-Hemmer? Da hätten wir uns gewünscht, selbst wenn man die meistverwendeten Substanzen in Deutschland wünschenswerterweise hätte, dass hinter den Klammern ein „zum Beispiel“ kommt. Glipizid ist weit verbreitet. Für die Deutsche Diabetes Gesellschaft ist es zur Beurteilung eines Prinzips – darum geht es jetzt bei der Vergleichstherapie – nicht akzeptabel, zu sagen, dass man deswegen die ganze Gruppe und damit die Beurteilbarkeit nicht möglich macht. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft würde Sie gerne darin unterstützen, auch in der Zukunft bei Vergleichstherapien eher vernünftige Vergleichsgruppen zu nennen und dann einzelne Substanznamen beispielhaft aufzuführen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Müller-Wieland. – Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Lieber Herr Hecken, liebe Ausschussmitglieder, vielen Dank für die Einladung. Wie Sie sicher festgestellt haben, wenn Sie unsere Stellungnahme, nämlich die der AkdÄ, gelesen haben, haben wir uns bei der Kommentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vornehm zurückgehalten. Das haben wir nach intensiver Diskussion unter Einbezug der gesamten Arzneimittelkommission in einer ähnlichen Vorgehensweise getan, wie sie auch Herr Kaiser geschildert hat, indem man sagt: Na ja, man muss schon über den Tellerrand hinausschauen, wenn man so etwas beschließt. – Hier ist tatsächlich ein Geflecht von formalen, rechtlichen und tatsächlich medizinisch-inhaltlich wissenschaftlichen Diskussionen. Das ist ein bisschen komplex. Wir sind einen Schritt weitergegangen und haben gesagt: Was wäre, wenn? – Damit hoffe ich mit einem besorgten Blick auf die Uhr die Diskussion vielleicht ein bisschen zu beschleunigen. Wir haben uns sehr wohl Gedanken gemacht: Was würde denn herauskommen, wenn man die ZVT so akzeptieren würde? – Wir haben wieder festgestellt – das ist das alte Problem dieser Substanzgruppe –: Wir haben keine richtigen Studien zum patientenrelevanten Outcome. Insofern wir dies nicht haben, halten wir es für müßig, über die Vergleichbarkeit von Nebenwirkungen oder Nebenwirkungsprofilen zu sprechen. Ich denke, da werden wir im Laufe dieser Anhörung noch dezidierter Stellung nehmen. Es ist ein wesentlicher Punkt, dass man tatsächlich zum Inhaltlichen vorrücken und vielleicht das Formalrechtliche hintanstellen muss. Denn selbst bei weiterer Interpretation könnte man zum ähnlichen Ergebnis kommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mühlbauer. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich richte mich an Frau Kluge. Wir haben Ihre Argumentation im Dossier aufgegriffen. Wenn Sie sich Ihr Dossier anschauen, dann stellen Sie fest, dass Sie die Kitabchi-Studie mit genau diesem Ergebnis erwähnen. Das ist das, was wir hier hinterfragen wollten. Wenn man richtig recherchiert und sich alle Studien anschaut und nicht einen Cut bei 1991 macht: In welche Richtung geht das eigentlich? Sie haben nur eine selektive Auswahl getroffen. Das Kitabchi-Ergebnis, das Sie gerade selber zitiert haben, findet sich in Ihrem Dossier genau nur zu 15 Monaten, für den Zeitraum davor finden sich in Ihrem Dossier keine Daten der Kitabchi-Studie. Es geht nicht um numerische Unterschiede, aber wenn man eine Metaanalyse der Daten über länger laufende Studien macht, gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied. Ich denke, man sollte Vergleichbarkeit nicht fühlen, sondern man sollte sich die Daten anschauen. Dies richte ich auch an die Fachgesellschaften. In den

Stellungnahmen wird immer gesagt: Aus wissenschaftlicher Sicht sehen wir das so. – Dann sollte man sich die Daten wirklich anschauen. Die wenigen Studien, die vorhanden sind, zeigen einen Unterschied. Das sollte man machen, also man sollte es nicht fühlen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Bezugnehmend auf das, was Herr Mühlbauer gesagt hat: Im Dossier hat auch der Hersteller Metaanalysen eingereicht im Versuch, die Gleichwertigkeit für sich zu postulieren, die sich unter anderem auch auf den Endpunkt Hypoglykämie-Ereignisse beziehen. Das, glaube ich, ist schon ein patientenrelevanter Endpunkt. Ich teile nicht vollkommen die Auffassung von Herrn Mühlbauer. Der HbA1c-Wert und seine Wertigkeit ist methodisch sicherlich umstritten. Aber es gibt durchaus Aussagen zum patientenrelevanten Endpunkt. Deswegen würde ich diese Aussage ein bisschen relativieren wollen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, direkt dazu.

Herr Dr. Kaiser: Dies greift den Punkt auf, den ich eben in der Diskussion mit Frau Pahor hatte. Die indirekten Vergleiche sind vereinbar mit einem Unterschied von absolut 18 Prozent zwischen Glipizid und Glibenclamid beziehungsweise Glimепirid bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Hier von Vergleichbarkeit zu reden, halte ich für sehr gewagt. Als Patient mit Typ-2-Diabetes würde ich sagen: Wer mir sagt, es ist egal, ob ich knapp 20 Prozent höheres Risiko, und zwar absolut und nicht relativ, für schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis habe, ich weiß nicht, ob Sie eine solche Gleichwertigkeitsstudie mit einer solchen Planung von der Ethikkommission genehmigt bekommen würden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Runge.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Zunächst einmal, Frau Kluge ist nicht in unserem Haus. Vielleicht ist das heute der Beginn einer langen Freundschaft, aber sie ist von der Firma Berlin-Chemie und hat nicht an dem Dossier mitgewirkt. Sie sitzt zwar hier, ist es aber nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Aber Sie können im Grunde sicher sein, dass diese Homogenität durchaus bemerkt wird.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Man erlebt immer Überraschungen. – Ich würde aber sagen, dass wir uns dem Inhaltlichen zuwenden, der Frage der Unterschiede in den berichteten Nebenwirkungen, Herr Kaiser, das war ja der Punkt. Ich übergebe an Frau Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Die Unterschiede, von denen Sie sprechen, sind einfach nicht statistisch signifikant. Insofern würden wir hier wirklich nicht von einer Relevanz ausgehen.

Ich komme zu einer Bemerkung, dass das Glipizid keine kardiovaskulären Outcome-Ergebnisse hat. Dies gilt natürlich auch für die beiden anderen vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapien. Glibenclamid hat im Add-on Metformin, also in der Kombination mit Metformin, ebenfalls keins. Die Substanz Glimепirid hat es noch nicht einmal in einer Monotherapie.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Wenn ich ergänzen darf? – Ich glaube, die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der Elefant im Raum. Ich habe den Eindruck – da möchte ich Herrn Mühlbauer zustimmen –, dass wir im Tagungsablauf heute einen Schritt weitergehen sollten. Wir werden jetzt die immer gleichen Argumente austauschen. Vielleicht täusche ich mich in der Wahrnehmung, da können

Sie mich gerne korrigieren. Mein Wunsch wäre es, einen Schritt weiterzugehen. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme unsere Argumente vorgelegt, heute noch einmal kurz zusammengefasst. Vielleicht ist es jetzt an der Zeit, einen Schritt weiterzugehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie haben recht, dass das der Elefant im Raum ist, aber der Elefant hat für mich eine wichtige Bedeutung. Insofern können Sie schon davon ausgehen, dass ich, wenn ich der Diskussion einen gewissen Raum lasse, es vom weiteren Beratungsverlauf denke. Dabei ist die entscheidende Frage, ob der Elefant dann, wenn ich ihn zum Vergleich heranziehe, bessere Ergebnisse, Zusatznutzen generieren kann. Da bin ich wieder bei Herrn Mühlbauer. Dann gehen wir vom Elefanten zum kleinteiligen Denken und zu der Fragestellung: Was wäre, wenn? Was ist aus den zusätzlich und nachträglich gelieferten Daten möglicherweise noch zu generieren? – Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Frau Pahor, ich gehe davon aus, dass ich Ihnen eigentlich nicht sagen muss, dass Sie für eine Studienplanung „Nachweis der Gleichwertigkeit“ nicht auf Unterschied, sondern auf Gleichwertigkeit mit vorgelegten Relevanzgrenzen testen. Insofern ist die Aussage, das ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich, hier mit Ihrer Hypothese, die Sie haben, völlig irreführend.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Waren die Ergebnisse mit Ihrer Hypothese anders?

Herr Dr. Kaiser: Mit der Hypothese der Gleichwertigkeit sehe ich durch den indirekten Vergleich und auch durch den direkten Vergleich Gleichwertigkeit nicht nachgewiesen. Noch einmal: Die Ergebnisse sind vereinbar mit einem Unterschied von absolut 18 Prozent schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Das für vergleichbar, für gleichwertig zu halten, das halte ich für gewagt.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Wie kommen Sie denn eigentlich auf die 18 Prozent?

Herr Dr. Kaiser: Die Konfidenzintervallgrenze, das ist das Übliche.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ja. Aber wie kommen Sie auf die 18 Prozent?

Herr Dr. Kaiser: Das sind die Ergebnisse, die Sie in Ihrem indirekten Vergleich zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen haben.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Okay. Wir können vielleicht gleich darauf zurückkommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mühlbauer hat es eben schon angesprochen. Um jetzt zum Inhaltlichen zu kommen: Unterstellt, man würde die zweckmäßige Vergleichstherapie so definieren können, wie es der pU getan hat, wie bewertet man die daraus generierten Ergebnisse? Das IQWiG hat es in einer vergleichenden Betrachtungsweise getan und kommt zu dem Ergebnis, dass hier Zusatznutzen nicht belegbar ist. Herr Mühlbauer, Sie hatten es eben in Ihrem Statement im Prinzip schon als Schritt zwei einer möglichen Stellungnahme angedeutet. Ich möchte den Vorschlag machen, das Sie oder Professor Müller sich mit der inhaltlichen Fragestellung befassen würden: Was wäre, wenn? – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich kann das gerne tun. Man muss, Herr Dintsios, unterscheiden zwischen den medikamentös bedingten schweren unerwünschten Ereignissen, die ich dann als Nebenwirkungen charakterisieren würde, und den Therapiezielen einer Diabetes-Therapie. Die Thera-

pieziele einer Diabetes-Therapie sind eben nicht die Senkung des HbA1c-Werts – ich weiß nicht, wie oft ich das in diesem Kreis noch wiederholen darf oder möchte, –

Herr Hecken (Vorsitzender): Jedes Mal.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): – sondern sie sind die Vermeidung von schweren mikro- und makrovaskulären Ereignissen. Wir wissen leider, dass die Surrogatvariable HbA1c-Wert uns da über viele Jahre vermutlich, zumindest was die Zielwertbetrachtung angeht, in die Irre geführt hat. Das heißt, wir müssen einfach von neuen Antidiabetika verlangen, dass wir, um überhaupt einen Zusatznutzen beurteilen zu können, der sich durchaus auch über eine geringere Rate an Nebenwirkungen einstellen kann – dem möchte ich überhaupt nicht widersprechen –, zunächst einmal à la longue den zusätzlichen Nutzen für den Patienten oder für den Patienten am Ende des Tages, wie ein guter amerikanischer Freund von mir sagt, feststellen. Das kennen wir bei dieser Substanz und dieser Substanzgruppe. Aber wir reden heute über eine Substanz tatsächlich nicht. Deshalb finde ich es einfach müßig, tatsächlich über die Nebenwirkungen als einen Therapievorteil zu sprechen. Um die Diskussion vielleicht ein bisschen zu beschleunigen, würde ich gerne sagen: Wenn wir denn überhaupt in die Diskussion über diesen therapeutischen Vorteil, sprich: Gewichtszunahme oder geringere Gewichtszunahme und Hypoglykämien, eintreten, würde ich gern an Herrn Professor Müller übergeben, der, wenn das sozusagen anerkannt würde, noch einmal das quantitative Ausmaß bewerten kann. Dementsprechend haben wir hier mehrere Linien, wo wir sehr ernste Zweifel haben müssen, ob diese neue Substanzgruppe am Ende des Tages dem Patienten wirklich etwas nützt, und sie hat immer noch die Potenz, dem Patienten am Ende des Tages sogar zu schaden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Müller, dann übergebe ich das Wort an Sie. Sie hatten, wenn ich richtig informiert bin, einen relativ großen Vortrag drüben beim Pharmakologieseminar gehalten, in dem Sie sich auch mit Gliptin im Allgemeinen beschäftigt hatten. Bitte schön, Herr Müller.

Herr Prof. Dr. Müller (AkdÄ): Wenn man die Nebenwirkungen betrachtet, sind es zwei, die übrig bleiben, die für die Patienten wichtig sein könnten. Das ist einmal das Problem Gewicht. Das hat uns auch bei der Arbeit mit der *Nationalen Versorgungs-Leitlinie* viel Zeit gekostet, weil es bei unterschiedlichen Medikamenten kleine Vorteile in Richtung Gewichtsabnahme oder weniger Gewichtszunahme gibt. Man muss sich, um da nicht die Orientierung zu verlieren, einfach dazu positionieren: Was ist denn für die Patienten relevant? Was ist eine relevante Gewichtsveränderung? Da gibt es ein recht kluges Statement von den amerikanischen Adipositasforschern, das kürzlich publiziert worden ist. Man sagt, Gewichtsveränderungen, die weniger als 3 Prozent des Körpergewichts betragen, sind klinisch nicht relevant. Wenn man jetzt über verschiedene Diabetesmedikamente spricht, dann handelt es sich um eine Gewichtsveränderung unter dieser Grenze, sodass wir da auch über Dinge sprechen, die sicherlich nicht patientenrelevant sind. Was patientenrelevant ist, das wäre die Frage der Unterzuckerung. Letztlich muss man da, um konkret zu werden, wissen, wie viele Ereignisse pro Patient oder auf 100 Patienten pro Jahr auftreten. Das lässt sich so aus den Daten nicht ablesen, weil immer angegeben ist, wie viel Prozent der behandelten Patienten mit dieser oder jener Therapie eben eine Unterzuckerung haben. Das kann eine oder auch mehrere Unterzuckerungen sein. Ich vermute, aus den Daten kann man indirekt ableiten, auch aus dem, was Professor Gallwitz zu Linagliptin publiziert hat, dass es sich wahrscheinlich um ein bis zwei Unterzuckerungen pro Patient und Jahr handelt. Das ist ein Gemisch aus überwiegend nicht schweren Ereignissen, bestätigten und unbestätigten, und auch schweren Ereignissen. Das wird nicht immer getrennt. Auch beim Saxagliptin konnte ich keine separate Darstellung finden. Die Frage ist – die ist überhaupt noch nicht diskutiert worden –: Was betrachten wir bei den Unterzuckerungen als relevant? Sicherlich, jede schwere Unterzuckerung

ist ein wirklich bedrohliches Ereignis, es ist relevant. Bei den nicht schweren Unterzuckerungen – das dürfte den überwiegenden Teil betreffen – gibt es kein Agreement, dass man sagt: eine pro Quartal, eine pro halbes Jahr, eine nicht schwere Unterzuckerung pro Jahr. Diese Frage müsste, glaube ich, auch angegangen werden, dass man sieht: Wie wichtig ist der Unterschied zwischen zwei verschiedenen Therapien? – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Müller. – Herr Runge.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Wenn es für Sie in Ordnung wäre, würde ich jetzt zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens unserer grundlegenden Zusammenfassung noch einmal schildern, denn es kommen auch Punkte darin vor, die Herr Professor Müller gerade aufgegriffen hat, und zwar hinsichtlich Gewicht und Hypoglykämie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, klar, machen Sie.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Wir haben im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme im Lichte des neuen Studienmaterials eine Korrektur des von uns proklamierten Zusatznutzens vorgenommen. Warum ist das so? Deswegen nur ganz kurz in zwei Sätzen die Ergebnisse der neuen Studie, die wir eingereicht haben. Die ist in der Stellungnahme auch hinlänglich beschrieben worden. Die liegt natürlich nicht allen vor. Das liegt in der Natur der Sache. Das primäre Zielkriterium der Studie war, die Überlegenheit der Fixkombination Saxagliptin/Metformin in der HbA1c-Ziel-Erreichung von weniger als 7 Prozent ohne eine bestätigte oder schwere Hypoglykämie im Vergleich zu Glimepirid und Metformin in der Gesamtpopulation nachzuweisen. Der Unterschied hinsichtlich dieses Zielkriteriums war nicht signifikant. Bei der à priori geplanten Subgruppenanalyse nach Alter wurde jedoch festgestellt, dass Patienten mit einem Alter von 75 und mehr Jahren eine deutlich stärkere HbA1c-Senkung unter Sulfonylharnstoffen hatten als Patienten, die jünger waren als 75 Jahre, sodass diesen Ergebnissen im Rahmen des Studienprotokolls weiter nachgegangen wurde.

Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich ableiten, dass bei Patienten, die jünger als 75 Jahre sind, bei einer vergleichbaren HbA1c-Senkung signifikant weniger Hypoglykämien auftraten und dass diese auch nicht an Gewicht zunahmten. Zu den Fragen, wie relevant welche Gewichtserhöhung ist, komme ich gleich noch einmal. In der Subgruppe der Betagteren, also der über 75 Jahre alten Patienten, senkte Glimepirid und Metformin signifikant stärker den HbA1c-Wert, sodass damit die Unterschiede in der Rate der Hypoglykämien zumindest erklärbar erscheinen. Der Vorteil von Saxagliptin und Metformin in der Vermeidung einer Gewichtszunahme war jedoch auch in dieser Gruppe statistisch signifikant.

Die Details zur Studie und der Studienbericht liegen Ihnen vor. Zusätzlich haben wir die verfügbaren Studien, also Glipizid plus Glimepirid, für die unter 75-Jährigen gepoolt und haben dann auf Basis der insgesamt verfügbaren Ergebnisse aus zwei Studien gesagt, dass in der Gesamtbetrachtung der vorgelegten Studien im Anwendungsgebiet der Kombi mit Metformin sich unseres Erachtens ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen der Fixkombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten unter 75 Jahren ergibt. Beim Ausmaß des Zusatznutzens haben wir auf die vom IQWiG im Rahmen der Ticagrelor-Bewertung vorgestellte Klassifikation zurückgegriffen. Wir sehen einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Metformin plus Saxagliptin gegenüber Metformin plus SU für Patienten, die 75 Jahre und älter sind. Insofern haben wir da eine Herabstufung des von uns proklamierten Zusatznutzens im Vergleich zum ursprünglich eingereichten Dossier vorgenommen.

Die Grundlage des Zusatznutzens im Vergleich zu SU beruht grundsätzlich auch auf unterschiedlichen Wirkmechanismen von Sulfonylharnstoffen und DPP-4-Inhibitoren. Dieser ganz kurze Ausflug sei gestattet, und er ist auch für die Bewertung relativ relevant. Er hat zumindest aus unserer Sicht in den bisherigen Verfahrensverläufen nicht den ausreichenden Raum bekommen.

Es ist so, dass Sulfonylharnstoffe die Kaliumkanäle der insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse blockieren. Dadurch wird Insulin permanent freigesetzt und ist ständig in der Blutbahn verfügbar, egal ob dieses benötigt wird oder nicht. Ein Kollege hat mir das einmal mit dem Bild eines Staudamms erklärt. Wenn Sie ein Feld wässern wollen, öffnen Sie nicht zwangsläufig alle Schleusen dieses Staudamms, aber das passiert bei den Sulfonylharnstoffen. Das führt dazu, dass beim Patienten in der Situation, in der er nicht ausreichend gegessen oder sich körperlich besonders betätigt hat, der Blutzucker stark oder zu stark absinken kann und Hypoglykämien verursacht werden können. Das sehen Sie auch in der Fachinformation; in ihr wird explizit darauf hingewiesen. Das ist allgemein bekannt und eine häufig auftretende Nebenwirkung der SU. Die galt es bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe zu vermeiden. Das ist mit einem DPP-4-Hemmer wie dem Saxagliptin auch durchaus gelungen, denn die Insulinsekretion wird nur in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme gefördert. Dadurch wird sichergestellt, dass Insulin vermehrt im Blut nur zu dem Zeitpunkt vorliegt, zu dem es auch wirklich gebraucht wird. Dadurch ist faktisch, so haben mir das die Kollegen erklärt, die physiologische Situation wiederhergestellt.

Es ist damit ein Irrglaube, anzunehmen, dass DPP-4-Inhibitoren aufgrund einer vergleichsweise schwächeren Wirkung in der Blutzuckersenkung keine Hypoglykämien verursachen. Sie haben vielmehr eine Art nahrungsabhängigen Sicherheitsmechanismus eingebaut, der auf die Insulinspiegel einwirkt. Vor dem Hintergrund der Linagliptin-Diskussion haben wir uns noch einmal auf der Basis der Hypothese, die ich gerade vorgestellt habe, angeschaut, wann genau im Therapieverlauf Hypoglykämien in der Vergleichsstudie mit Glipizid aufgetreten sind. Hier haben wir festgestellt, dass diese nicht nur zu den Zeiträumen aufgetreten sind, in denen der Sulfonylharnstoff etwas besser den HbA1c-Wert gesenkt hat als Saxagliptin, sondern auch in dem Zeitraum vergleichbarer HbA1c-Werte. Auch das war eine Diskussion, die wir verfolgt haben. Eine vermutete stärkere Wirkung des SU auf den Blutzucker kann also das Auftreten von Hypoglykämien alleine nicht erklären. Das funktioniert eher über den Wirkmechanismus. Wir haben, glaube ich, mit den vorgelegten Daten den Nachweis erbracht, dass man mit Saxagliptin und Metformin den Blutzucker suffizient senken kann, ohne in das Hypoglykämierisiko hineinzukommen.

Deswegen noch einmal die drei, vier wesentlichen Ergebnisse der Verlaufsanalysen. Nach unseren Datenanalysen ist es unseres Erachtens unstrittig, dass 60 Prozent der beobachteten Hypoglykämien definitiv auf unterschiedliche Substanzklassen oder Substanzeffekte und eben nicht alleine auf eine möglicherweise schwächere Blutzuckersenkung durch das Saxagliptin zurückzuführen sind. Wir haben dann noch einmal geschaut, wann die Hypoglykämien aufgetreten sind. Das passierte bereits in den ersten drei Wochen, also als sämtliche Patienten noch die Startdosis Glipizid hatten und noch nicht auftitriert wurden. Da hatten bereits 50 Prozent aller im Studienverlauf von einer Hypoglykämie betroffenen Glipizid-Patienten eine Hypoglykämie. Wenn es auf der Startdosis in den ersten drei Wochen passiert, kann es eben nicht titrationsabhängig sein. Das lässt sich dadurch, denke ich, abschließen.

Dann haben wir uns noch Patienten angeschaut, die auf der Startdosis nicht weiter auftitriert wurden und diese im Studienverlauf stabil hatten. Dort traten ebenfalls signifikant mehr bestätigte Hypoglykämien unter Glipizid oder Glimperid als unter Saxagliptin auf. Hier bildet die Gruppe der 75-Jährigen die Ausnahme. Hier war unsere Therapie nur numerisch besser. Dann haben wir uns noch gefragt: Ist die Tiefe des Zielwertes für Hypoglykämien relevant? Da haben wir uns angeschaut, dass ver-

gleichsweise schlechter eingestellte Patienten, also solche, die einen HbA1c-Wert größer als 7 Prozent zur Woche 52 hatten, unter SU ebenfalls signifikant häufiger ein hypoglykämisches Ereignis als unter Saxagliptin hatten. Damit können wir aus unserer Sicht ausschließen, dass allein das Ausmaß der blutzuckersenkenden Wirkung das Auftreten von Hypoglykämien bedingt. Dass eine adäquate Blutzuckersenkung erzielt werden kann, ohne Hypoglykämien vermehrt zu verursachen, wurde schon mit Metformin bewiesen, einer Substanz, die in ihrem Wirkmechanismus auch keine erhöhte Gefahr für Hypoglykämien in sich trägt.

Wir kommen noch einmal zu der Frage der Ausprägung der Hypoglykämien. Die Kriterien für die Definition einer bestätigten Hypoglykämie, die wir in unserer Stellungnahme angeführt haben, sind in den hier ausgewiesenen Daten ein Blutzuckerwert < 50 mg/dl und im Übrigen damit strikter als die Vorgaben der EMA, die das Auftreten eines Symptoms mit einem Blutzucker < 70 mg/dl erfordert. Diese letztgenannten EMA-Kriterien werden auch vom G-BA selbst als relevante Klassifikationen einer Hypoglykämie in Diabetesstudien im Rahmen des Versorgungsstudienkonzepts zu den Gliniden gefordert. Daher würden beim Anlegen der vom G-BA selbst benannten nicht ganz so strengen Schwelle mutmaßlich die Vorteile des Saxagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der Kombination von SU und Metformin auf der Hypoglykämieseite noch prominenter hervorstechen.

Der durch die angeführten Studien belegte Zusatznutzen des Einsatzes von Saxagliptin gegenüber SU besteht primär in der Vermeidung von Hypoglykämien, die potenziell lebensbedrohlich sein können. Deswegen sieht auch die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung in der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, hier eben Vermeidung von Hypoglykämien durch SU, einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt ist das Themenfeld „Auswirkungen auf das Gewicht“. Eine weitere Nebenwirkung der Sulfonylharnstoffe ist ausweislich der Fachinformation – ich habe eben noch einmal in die von Glimepirid hineingeschaut –, dass in mehr als 10 Prozent der mit SU behandelten Patienten eine Gewichtszunahme durch die permanente Insulinausschüttung erfolgt. Die Patienten essen auf der einen Seite gegen die Hypoglykämien und nehmen so mehr Kalorien zu sich als notwendig, auf der anderen Seite führt das ausgeschüttete Insulin zu einem weiteren Fettgewebsaufbau unter Einlagerung der Glucose in die Fettzellen. Wir haben uns deswegen – auch bei der Frage, wie relevant denn der 3-Kilo-Unterschied ist, den wir gezeigt haben; 2,9 kg, also ungefähr 3 kg Unterschied in den beiden Studien – auch noch einmal geschaut, wie viele Patienten denn mehr als 7 Prozent des Körpergewichts zunehmen. Das liegt über den von Herrn Professor Müller eben genannten 3 Prozent. Auch da sehen wir einen signifikanten Vorteil von Saxagliptin gegenüber den Sulfonylharnstoffen. Also, wir haben uns schon die Frage gestellt: Wie relevant ist denn die Gewichtsveränderung, die wir sehen? Wir sehen bei einem Teil der Patienten eben, dass er über 7 Prozent liegt und dass wir da einen signifikanten Vorteil zeigen können. Von daher könnte man an dieser Stelle sicher auch von einer klinischen Relevanz sprechen.

Wie gesagt, die DPP-4-Inhibitoren zeigen die Nebenwirkung nicht, wie sie die SU zeigen. Das sieht man auch in den entsprechenden Leitlinien der AkdÄ. Es ist auch so, dass beim Typ-2-Diabetes ein wichtiges Therapieziel die Vermeidung von Gewichtszunahme oder die Gewichtsabnahme ist. Auch da sieht die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung in der relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen einen geringen Zusatznutzen. Also, wir haben bessere Daten, bei denen mehr als 7 Prozent, auch absolut, zunehmen, ein Unterschied von 3 kg. Da sieht die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung einen möglichen Zusatznutzen. Auch das IQWiG hat in früheren Nutzenbewertungen für UAW, also unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die Gewichtszunahme als patientenrelevanten Endpunkt verwendet.

Wir haben – dies soll den Teil Gewicht und Hypoglykämien abschließen – eine systematische Literaturrecherche zu der Frage der Patientenpräferenz und der Patientenrelevanz von Gewichtsveränderungen bei Diabetespatienten durchgeführt. Auch hier sieht man, dass für Patienten die Frage der Gewichtsentwicklung eine wesentliche Rolle dafür spielt, wie sie sich mit ihrer Diabetes-Therapie fühlen, um diesen Begriff von eben noch einmal zu verwenden.

Ich habe als letzten Punkt – dies ist in der schriftlichen Stellungnahme nicht vorgesehen – nach Studium der Fachinformationen einen weiteren Punkt, der, glaube ich, nicht unter den Tisch fallen darf. Uns ist in dem vorläufigen Bericht des IQWiG gesagt worden: Na ja, ihr behauptet, es gibt eine Gruppe von Patienten, die Metformin und SU nicht vertragen, aber ihr sagt nicht, welche das sind, und ihr stellt es auch in den Studien nicht dar. – Das hat mich ein bisschen an die Diskussion des Erstverfahrens erinnert, wo wir beim Ticagrelor einen Vergleich mit Prasugrel hatten. Da gab es eine Patientengruppe, die aufgrund ihres Alters oder bestimmter anamnestischer Vorbedingungen nicht mit Prasugrel behandelt werden sollte. Da hat dieses Gremium einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zugesprochen, weil das Ticagrelor dort einsetzbar war. Wenn ich in die Fachinformation der SU schaue – jetzt kommt der Analogschluss –, dann sehe ich unter „Warnhinweisen“ schon, dass Personen, die Kraftfahrzeuge führen, Maschinen bedienen, aufgeführt werden und von erheblichen Gefahren ausgegangen wird. Wenn Sie die Fachinformation von Saxagliptin/Metformin danebenlegen, so heißt es bei uns sinngemäß: ein zu vernachlässigender Effekt auf das Führen von Kraftfahrzeugen und Maschinen. Es gibt also irgendeine Gruppe von Patienten, die möglicherweise auch in ihrem beruflichen Alltag bestimmten Risiken ausgesetzt ist, wenn sie SU nehmen und eine Hypoglykämie erleiden. Dass wir die Anzahl dieser Personen nicht quantifizieren können, heißt nicht, dass das Produkt nicht eingesetzt werden kann, welches wir anbieten, oder dass es keinen Zusatznutzen gäbe. Ich glaube, auch hier ist die Frage wichtig: Was passiert dann, wenn man Metformin und SU bei diesem Personenkreis nicht einsetzen sollte? Wir reden hier über eine vergleichende Nutzenbewertung von Metformin und SU gegenüber Metformin und Saxagliptin. Da gibt es einen Platz, an dem wir ohne diese Warnhinweise eingesetzt werden können. – Dies vielleicht als Abschluss zur Frage Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Wir haben ein paar Argumente noch zur Frage Kombinationstherapie mit Insulin. Aber thematisch wäre es gut, hier zu unterbrechen, denn ich vermute, es kommen einige Fragen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Runge. – Wir haben mehrere Wortmeldungen. Zunächst Herr Professor Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich würde gern noch kurz bei den Hypoglykämien bleiben, zu denen jetzt schon viel gesagt worden ist, und nur zwei Hauptpunkte bringen. Zu den schweren Hypoglykämien möchte ich auf unsere Stellungnahme hinweisen, in der wir die Arbeit von Herrn Holstein zitiert haben, die ganz klar gezeigt hat, dass in den letzten zehn Jahren die Zahl der Krankenhausaufnahmen bezüglich schwerer Hypoglykämien zugenommen haben. Zu den leichten Hypoglykämien möchte ich nur den vielleicht nicht ganz wissenschaftlichen Kommentar geben, der aber für mich als Arzt wichtig ist, dass Patienten, die Hypoglykämien, auch leichte Hypoglykämien haben, häufig ihre Medikamente nicht mehr einnehmen. Als letzten kurzen Punkt: In der UKPDS waren die Patienten, die mit Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie in Kombination behandelt waren, auch die Patienten, die eine erhöhte Mortalität aufgewiesen haben. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann Herr Professor Schnell.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes): Vielen Dank. – Ich möchte darauf hinweisen, dass ich doch wahrnehme, dass in Deutschland eine große Einigkeit besteht, dass wir Alternativen zu den Sulfonylharnstoffen benötigen. In der kürzlich verabschiedeten und publizierten *Nationalen Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes* – Kollege Müller, Sie waren an der Fassung und an der Verabschiedung maßgeblich beteiligt – wird auf die Problematik der Sulfonylharnstoffe dezidiert hingewiesen. Es heißt dort wörtlich:

Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit Polypharmazie und Nierenfunktionsstörungen.

Dies als klinischen Hinweis. Ich glaube, wir liegen in der Sicht auf die Sulfonylharnstoffe gar nicht so weit auseinander – da sehen wir eben die DPP-4-Hemmer als wichtige Alternative –, dass wir nach neuen Wegen suchen müssen.

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

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ich wollte auf die Frage von vorhin zurückkommen, wir würden die Inzidenzrate nicht kennen. Wir haben sie berechnet. Für die Studie mit Glipizid beträgt sie 13,4 Ereignisse pro 100 Patientenjahre und mit Glimperid 29,7. Zusätzlich möchte ich bemerken, dass die Annahme, dass die Patienten unter SU eine Art Gewöhnung an SU und Sulfonylharnstoffen hätten und deswegen im Verlauf der Therapie keine Hypoglykämien mehr auftreten würden, nicht richtig ist. Was vielmehr mit Dauertherapie der Sulfonylharnstoffe passiert, ist, dass der Pancreas regelrecht überfordert wird, es zu einem Sekundärversagen kommt und deswegen die Patienten eigentlich in eine Insulinpflichtigkeit getrieben werden. Natürlich haben wir dann auch keine Hypoglykämien.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Pahor. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich hätte eine Frage zur Gewichtszunahme beziehungsweise -abnahme und zur klinischen Relevanz der 2,9 kg. Haben Sie es auch anhand des BMI ausgewertet? Sie haben, glaube ich, die BMI-Werte eingeschlossen. Eine Frage noch zur Lebensqualität. Da haben Sie, glaube ich, Daten nicht erhoben. Es ist die Frage, ob sich diese Aspekte dann auch in der Lebensqualität hätten abbilden können. Ich bitte Sie um eine kurze Einschätzung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sofort darauf, bitte. Wer antwortet? – Herr Pfeil.

Herr Pfeil (Bristol-Myers): Zum Aspekt der Lebensqualität würde gerne ich antworten. Wir haben in der Tat in den vorgelegten Studien die Lebensqualität nicht erhoben. Deswegen können wir jetzt eigentlich nur spekulieren, wie sich das auf die Lebensqualität der Patienten in diesem Rahmen tatsächlich ausgewirkt hat. Deswegen können wir dazu leider keine Angaben machen. Was wir aber sagen können, ist, dass wir eine sehr große Outcome-Studie – das haben wir in unserer Stellungnahme niedergelegt – fertig abgeschlossen haben. Die wird bald berichtet. In dieser Outcome-Studie – SAVOR-Studie wird sie genannt – mit über 16.000 Patienten haben wir in der Tat eine Lebensqualitätsmessung vorgenommen. Ihre Frage würde ich leider erst dann beantworten können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Reicht das, Frau Teupen?

Herr Dr. Holler (AstraZeneca): Kann ich an die Gewichtsfrage anschließen?

Herr Hecken (Vorsitzender): BMI.

Herr Dr. Holler (AstraZeneca): Ich kann noch kurz etwas zum Thema Gewicht sagen, das wir auch in den Studien entsprechend gemessen haben. Was hier, glaube ich, klar herauskommen muss, ist die direkte Patientenrelevanz des Parameters Gewicht. Das ist in verschiedenen Patientenpräferenzuntersuchungen untersucht worden. Dort hat sich herausgestellt, dass es eine sehr starke Präferenz der Patienten weg von einer therapiebedingten Gewichtszunahme gibt; das ist der erste Punkt. Warum ist diese Präferenz so hoch? Natürlich weil es ein patientenrelevanter Parameter ist. Dort werden – ohne in die Details gehen zu wollen – Gewichtsunterschiede um die 3 kg schon als durchaus relevant angesehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Das entspricht dem, was Herr Runge eben gesagt hat, widerspricht dem, was Herr Müller eben gesagt hat, jedenfalls aus klinischer Sicht, der gesagt hat, alles, was sich bis 3 kg abspielt, ist möglicherweise nicht hübsch für den Patienten, aber klinisch nicht relevant. Sie hatten eben zwischen den Gruppen mit 3 kg und mit 7 kg unterschieden. – Aber wir arbeiten jetzt einmal die Wortmeldeliste ab. – 3 Prozent, ja klar. Wobei 3 Prozent und 3 kg beim Durchschnittserwachsenen ziemlich identisch sind.

(Heiterkeit)

Herr Professor Müller, Sie wollen jetzt sicherlich unterstreichen, was Herr Professor Schnell eben gesagt hat, dass Sie sich in großer fachlicher Einigkeit befinden. Er hat Sie eben für das vereinnahmt, was in den entsprechenden Leitlinien fundamentiert und festgelegt worden ist. Bitte schön, ich gebe Ihnen gerne die Gelegenheit, Ihr unterstützendes Votum abzugeben.

Herr Prof. Dr. Müller (AkdÄ): Danke. – Eigentlich hatte ich eine Frage an Herrn Runge, aber zuerst der Kommentar zu Herrn Schnell. Wir kennen beide die Unterschiede. Was Herr Schnell eben zitiert hat, ist ein Statement der Deutschen Diabetes Gesellschaft, deren Mitglied auch ich bin. Den Teil Niereninsuffizienz trage ich durchaus mit, aber den übrigen Teil trage ich als Vertreter der Arzneimittelkommission nicht mit. Auch die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin tut das nicht. Wir dürfen nicht vergessen, Glibenclamid ist ein Medikament, bei dem wir die Endpunktverbesserung kennen; die ist zwar gering, aber sie ist vorhanden. Die Gewichtszunahme – das kann man im *Lancet* nachlesen – ist mit 1,7 kg in zehn Jahren geringer als bei Placebo. Das ist ein klinisch nicht relevanter Punkt. So viel zur Leitlinie.

Jetzt aber meine Frage an Herrn Runge. Sie haben ausführlich gesagt, Sie haben zusätzliche Auswertungen, Informationen, aber ich vermisste immer noch die Antwort auf die wichtige Frage: Wie viele Ereignisse auf 100 Patienten pro Jahr?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Das kann gerne Frau Pahor beantworten.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Es waren in der Glimepirid-Studie 29,73.

Herr Prof. Dr. Müller (AkdÄ): Auf 100 Patienten pro Jahr?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Genau.

Herr Hecken (Vorsitzender): Die Frage ist beantwortet, Herr Müller? – Dann haben wir als Nächstes Herrn Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Ich möchte abschließend etwas zum Körpergewicht als patientenrelevantem Endpunkt sagen. Wir sprechen hier von wissenschaftlicher Evidenz. Der Vollständigkeit halber möchte ich erwähnen, dass, wenn man in die einschlägige Literatur schaut, man nach-

weislich findet, dass ein hohes Körpergewicht mit einer höheren Gesamtmortalität verbunden ist. Dazu gibt es einschlägige Studien. Ich möchte jetzt noch erwähnen, dass das IQWiG in seiner Argumentation auf eine Studie verweist – Carnethon et al., JAMA 2012 –, in der darauf hingewiesen wird, dass normalgewichtige Typ-2-Diabetiker ein höheres Gesamtmortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit einem höheren Körpergewicht haben. Ich glaube, das kann man so nicht stehen lassen. Diese Studie wurde vielfach angezweifelt, diese Studie hat nicht das Risikoprofil der Patienten eingebunden, sie hat nicht die Begleitmedikation eingebunden. Wir alle wissen, dass die Begleiterkrankung und auch die Begleitmedikation signifikanten Effekt auf die Gesamtmortalität haben können. Von daher wäre das ein Punkt, den man richtigstellen sollte. Meine Frage an die AkdÄ sowie das IQWiG wäre: Wir haben gerade von einer Patientenrelevanz in Bezug auf das Körpergewicht gesprochen, 3 Prozent wurden genannt. Wäre das für Sie ein Wert, der akzeptabel ist, um Körpergewicht als patientenrelevanten Endpunkt zu akzeptieren?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Müller, bitte. Wir machen hier kein wechselseitiges Fragespiel, sondern einen Diskurs, aber Sie können die Frage gern beantworten, wenn Sie es möchten.

Herr Prof. Dr. Müller (AkdÄ): 3 Prozent für die Gesamtgruppe, aber eben nicht einzeln für Untergruppen.

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Einige Teilnehmer einer der letzten Sitzungen haben mir vorgeworfen, dass ich mit meinen Zitaten in der Geschichte ein bisschen zu weit zurückgegangen bin, als ich auf die Sophisten verwiesen habe. Das mache ich heute ein bisschen kurzfristiger. Ich gehe einmal kurz auf ein anderes Medikament, eine andere Medikamentengruppe ein. Dies ist nicht Thema der Anhörung, aber ich finde, es ist für die Entscheidung trotzdem zielführend. Ich rede über die Glitazone. Ich zitiere aus dem Jahre 2003:

In jüngeren Studien hat der Insulinsensitizer auch kardioprotektive Wirkungen gezeigt. Hierzu zählen die Reduzierung des Triglycerid-Spiegels, der freien Fettsäuren
...

Und und und. Ich kürze es ein bisschen ab. Also sehr viele Argumente für den klinischen Nutzen und dann 2003 zugelassen sogar auch in der Monotherapie, in der Fachwelt gefeiert:

Schlagendes Argument pro Pioglitazon ist darüber hinaus sein positiver Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, durch den er sich deutlich von allen anderen oralen Antidiabetika abhebt.

Na ja, dann kam es 2005 zu einer Studie, die nannte sich PROactiv. Auch die möchte ich nicht in allen Einzelpunkten wiedergeben. Wir wissen alle, dass der primäre Endpunkt vielleicht tendenziell, aber sicherlich nicht signifikant eine Verbesserung des patientenrelevanten Outcomes zeigte, was dann auch im Jahre 2008 zu einer IQWiG-Nutzenbewertung führte, wobei entsprechend hinterfragt wurde: Na ja, wir haben tatsächlich ein paar zarte Hinweise auf einen kleinen Nutzen bei Pioglitazon, aber wir sehen auch ernste Risiken insbesondere kardiovaskulärer Art, Frakturrisiko durch Osteoporose bei Frauen, alles ein bisschen eigenartige Sachen. Das hat dann den G-BA dazu gebracht – vermutlich hier in diesem Raum entschieden worden –, dass man tatsächlich die Erstattungsfähigkeit einschränken sollte.

Dann darf ich die Deutsche Diabetes Gesellschaft und diabetes.de zitieren. Sie fordern deshalb, dass Patienten weiterhin auf Kassenrezept von den genannten Glitazonen profitieren können. Wir sind im Jahre 2009. Die Vertreter erinnern sich vielleicht daran.

Dann ist 2010 und 2011 das passiert, was Sie alle kennen, dass Rosiglitazon ganz aus dem Markt gegangen ist, Pioglitazon aus der Erstattungsfähigkeit genommen wurde.

Es geht ein bisschen weiter. 2011, ein Rote-Hand-Brief der Herstellerfirma, erhöhte Inzidenz von Blasenkarzinom unter der Einnahme von pioglitazonhaltigen Arzneimitteln, führte in Frankreich im Übrigen zur kompletten Marktrücknahme beziehungsweise Marktverbot. Das ist die Situation heute.

Dementsprechend noch einmal meine Botschaft bitte schön an diese Runde: Wir diskutieren über Unterschiede in den Nebenwirkungen einer Substanz, von der wir die Hauptwirkung, die wir uns wünschen, sprich: Vermeidung, Verringerung kardiovaskulärer, mikrovaskulärer Ereignisse, nicht kennen.

Um dem noch etwas draufzusetzen: Ich sage immer, hier wird immer gern ein bisschen mit dem Leichentuch gewedelt, was die Sulfonylharnstoffe angeht. Wenn man sich die Studie, die auch von Herrn Gallwitz zitiert wurde, von Holstein et al., anschaut – man muss es ein bisschen einschränken, es ist eine relativ kleine Untersuchung, es ist eine retrospektive epidemiologische Untersuchung; ich lasse sie gerne hier auf dem Tisch liegen und stelle sie zur Verfügung –, dann sieht man in der Tat eine Zunahme von Hypoglykämien in den beiden verglichenen Zeiträumen. Das war Ende der 90er- und Ende der 2010er-Jahre, also von 1997 bis 2000 und 2007 bis 2010. Was man daran aber nicht sieht – damit ist das Argument widerlegt –, ist, dass das auf die Sulfonylharnstoffe zurückzuführen sei, denn die Gruppen, bei denen getestet wurde, wie viel Zunahme an Hypoglykämien zustande gekommen waren, waren vor allem auf die Insulintherapien zurückzuführen. Denn was nicht signifikant anstieg, war die Verwendung von Sulfonylharnstoffen, allenfalls in der Kombination mit Insulin. Von daher kann man ganz klar sagen: Was diese Patienten in die Hypoglykämie getrieben hat, war keineswegs die Zunahme an Sulfonylharnstoffen, sondern allenfalls eine etwas zu stringente Definition der HbA1c-Zielwerte, nämlich 6,5. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Mühlbauer. Ohne despektierlich sein zu wollen, Sie haben dieses Mal die Sophisten ausgelassen, dafür aber den Mittelteil etwas ausführlicher gestaltet als bei der Anhörung zum Linagliptin. Insofern war es eine Schwerpunktverlagerung, aber keine Verkürzung des Vortrags. – Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Ich habe eine Frage. Ich glaube, Herr Gallwitz hat ausgeführt, dass die Zahl der Krankenhauseinweisungen wegen Hypoglykämien steigt. Das verwundert etwas vor dem Hintergrund, dass wir schon lange mit Sitagliptin etwas am Markt haben, was der gleichen Substanzklasse angehört, Exenatide usw. usw. Wieso steigt die Zahl der Hypoglykämien, wobei wir doch vermutlich immer bessere Produkte im Markt haben, die das verhindern sollen? Dies wäre meine erste Frage.

Meine zweite Frage ist eigentlich keine Frage, sondern eine Anmerkung zu Herrn Runge. Sie haben sehr breit die Auswirkungen auf die Bedienung von Maschinen und die Fahrtüchtigkeit diskutiert. Dann bitte auch ganz. Auch für Ihr Produkt wird darauf hingewiesen, dass es Schwindel gibt und dass man bei Kombinationen vor Hypoglykämien warnt. Schwindel finde ich im Auto auch nicht besonders prickelnd.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei jeder für sich definiert, was prickelnd ist. Danke schön, Frau Nahnauer. – Wer beantwortet die Frage, wieso es mehr Krankenhauseinweisungen gibt? Es ist zunächst einmal ein Faktum, aber es ist in der Tat so: Wir sprechen hier nicht über die Neueinführung eines Wirkstoffs, vielmehr haben wir im Bestandsmarkt verschiedene ähnliche Wirkstoffe, die wir im Rahmen des Bestandsmarktaufbaus haben. Wenn jetzt die segensreichen Wirkungen eintreten, die beschrieben worden sind, dann ist das schon eine Frage, der man sich zuwenden muss.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Direkt dazu. Ich habe jetzt einfach nur die Studie von Holstein zitiert, in der zwei unterschiedliche Zeiträume retrospektiv untersucht werden. Das waren vor allem die Zeiträume vor der Einführung der inkretinbasierten Therapien.

Herr Hecken (Vorsitzender): Jetzt gehen wir weiter. Frau Schwabe. Dann würde ich einen Cut machen, sonst sitzen wir um vier Uhr noch hier.

Frau Dr. Schwabe: Mich interessiert etwas, was ich in dem Dossier von Ihnen nicht gefunden habe, und zwar haben Sie selbst auf die EMA-Guideline hingewiesen, in der die Hypoglykämien angegeben werden, die man in Studien berichten sollte. Mir fehlen da die schwerwiegenden Hypoglykämien, also die, die wirklich neurologische Symptome machen. Sind die gar nicht aufgetreten, muss ich das daraus schließen, dass sie nicht angegeben sind?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht es? – Frau Dr. Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Es sind ganz wenige Fälle aufgetreten. Da gibt es überhaupt keinen Unterschied.

Frau Dr. Schwabe: Also kann ich festhalten: Bei schwerwiegenden Hypoglykämien gibt es keinen Unterschied in den Behandlungsgruppen?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Die sind selten.

Frau Dr. Schwabe: Gut, danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Krekler, bitte, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers): Ich möchte einen Punkt machen bezüglich der Datenlage zu Sulfonylharnstoffen. Es geht 50 Jahre zurück mit der UKPD-Studie, der UK Prospective Diabetes Study in den USA. Seit dieser Zeit gibt es Diskussionen zur Kardiotoxizität von Sulfonylharnstoffen. Ich spreche das deswegen an, weil wir in der Diabetologie in der Therapie, insbesondere in der oralen Therapie, nach wie vor Unsicherheiten haben und keine wirklich belegte Evidenz, dass Sulfonylharnstoffe keine Kardiotoxizität haben. Ich spreche das deswegen an, weil es im letzten Jahr im *Journal Annals of Internal Medicine* eine große observational study gab, die gezeigt hat, dass Metformin von den Outcomes bezüglich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität wesentlich besser abschneidet als Sulfonylharnstoff. Daraufhin ist ein Editorial von Herrn Nissen erschienen, der eine prospektive Studie zu Sulfonylharnstoffen bezüglich kardiovaskulärem Outcome fordert. Es ist eine ganz klare Forderung, die hier gestellt wird. Unsere Unternehmen, Bristol-Myers und AstraZeneca, haben eine große Outcome-Studie aufgelegt, die jetzt im Sommer abgeschlossen sein wird und genau diesen Beleg erbringen wird bezüglich kardiovaskulärer Sicherheit und bezüglich möglichem kardiovaskulärem Benefit. Das ist für Sulfonylharnstoffe 50 Jahre, nachdem die UKPD-Studie aufgelegt worden ist, nicht beantwortet. Ich möchte das in diesem Gremium nur einmal klarmachen. Es geht nicht nur um Glitazone, die uns in diesem Verfahren, denke ich, nicht unbedingt weiterbringen, sondern es geht auch um die Sulfonylharnstoffe. Das einzig Belastbare ist der Abgleich der Hypoglykämie zwischen Sulfonylharnstoffen und den DPP-4-Inhibitoren; er ist schon relevant. Dieser Wirkmechanismus ist im Grunde genommen erklärt worden. Die Kardiotoxizität wird in dem Zusammenhang mit Hypoglykämien diskutiert. Das ist aus meiner Sicht ein sehr relevanter Punkt, der nicht damit beantwortet wird, indem man keine Studien zu Sulfonylharnstoffen vorlegt, die entsprechend klarlegen, dass die kardiovaskuläre Sicherheit gegeben ist. In Anbetracht der großen Anzahl der Patienten, die wir mit Sul-

fonylharnstoffen in Deutschland behandeln, denke ich, ist es schon wichtig, dass hier Zeichen gesetzt werden und solche Studien in Angriff genommen werden, um bei dem Medikament, das am breitesten angewandt wird, wirklich Klarheit zu haben. Ich kann Ihnen gerne das Editorial von Nissen geben. Es ist eigentlich sehr interessant zu lesen, weil es 50 Jahre Diabetologie zusammenfasst und was da bezüglich Outcome-Studien passiert ist, um den Beweis anzutreten, dass wir Patienten wirklich positiv im Outcome therapieren und keinen Schaden anrichten. – Danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich will nur der guten Ordnung halber sagen, dass das, was Herr Professor Mühlbauer eben vom Ablauf geschildert hat, von ihm selbstverständlich nicht so gemeint war, dass das eins zu eins auf die hier in Rede stehenden Wirkstoffe übertragen werden kann. Er hat nur darlegen können und darlegen wollen, wohin es führen kann, wenn man ohne Evidenz nur nach Bauchgefühl Entscheidungen trifft und dann langsam, aber sicher mit dem Seepferdchen auf der Badehose zurückrudert, bis dann am Ende Rote-Hand-Briefe geschrieben werden. Nur das war Sinn und Zweck dieser Aussage. Ich glaube, das ist in dieser Intention auch richtig. – Herr Runge, bitte.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Vielleicht um einige Stimmen aufzufangen. Frau Schwabe, Sie hatten nach den schwerwiegenden Hypoglykämien gefragt, wozu Sie auch die Antwort von Frau Pahor erhalten haben. Noch einmal der Hinweis: Bei den symptomatischen Hypoglykämien, die auch der G-BA für die Versorgungsstudien für die Glinide als relevant ansieht, sieht man den Unterschied zwischen unserer Fixkombination und der Kombination von Metformin und SU.

Frau Nahnauer, Sie sagten, Sie müssten immer beides sagen. Da stimme ich Ihnen zu. Man kann auch nachlesen, was man gesagt hat. Ich bin mir sicher, dass ich eben auch darauf hingewiesen habe, dass wir auch Warnhinweise in der Sektion haben, die aber von den Zulassungsbehörden als nicht so relevant eingestuft werden. Es ist richtig, dass da auch das Thema Schwindel genannt wird. Aber wenn Sie es nebeneinanderlegen, dann sehen Sie schon, dass eine unterschiedliche Risikogewichtung stattfindet. Ich möchte es hier nicht unter den Teppich kehren, das ist nicht mein Ansinnen, und ich habe es eben auch genannt, ohne das Symptom zu nennen, um das es da geht.

Ich möchte gerne eine Schleife machen. Ich bin Ihnen dankbar für Ihre Ausführungen zu Glitazonen, weil wir immer wieder in Anhörungen mit anderen Wirkstoffen und Verfahren konfrontiert werden, bei denen ich immer Mühe habe, das zu übertragen. Sie haben es, glaube ich, eben ganz gut zusammengefasst, Herr Hecken.

Herr Hecken (Vorsitzender): „Ganz gut“ war zu schwach, Herr Runge.

(Heiterkeit)

Geben Sie Gas, Herr Runge.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich würde diesen Bogen gerne noch einmal aufnehmen. Ich glaube, ein Learning aus den Glitazonen war das, was Zulassungsbehörden uns auferlegen. Da machen wir unsere Hausaufgaben, indem wir die großen Outcome-Studien durchführen und die in Kürze auch berichten werden. Ich möchte dies zum Anlass nehmen, einen kleinen Ausblick zu wagen. Es ist eine große Studie mit 16.500 Patienten, bei der wir uns anschauen, ob es einen Vorteil hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zur Standardtherapie gibt. Damit ist es die erste große Outcome-Studie in dieser Klasse, die im weiteren Jahresverlauf sukzessive bewertet werden wird. Die Ergebnisse werden im Spätsommer veröffentlicht werden. Wir machen hier also die Hausaufgaben hinsichtlich der Frage, wie es hinsichtlich des vaskulären Profils aussieht.

Dennoch möchte ich betonen, dass im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durch die vorgelegten Zulassungsstudien für Saxagliptin/Metformin bereits jetzt mit den Aspekten Hypoglykämievermeidung und Verhinderung der Gewichtszunahme laut Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung relevante Nutzenbelege vorliegen und der Verordnungsgeber in seiner amtlichen Begründung zu der Rechtsverordnung sagt, dass für die erste Bewertung nach Markteinführung regelmäßig gefordert wird, nur die Zulassungsstudie einzureichen. Natürlich – das möchte ich gar nicht in Abrede stellen – würden wir uns alle wünschen, dass für die Ermittlung des Zusatznutzens Langzeitdaten zu kardiovaskulären Ergebnissen so früh wie möglich vorlägen. Sie würden in einer Zusatznutzenbewertung vermutlich auch stärker gewichtet als andere Nutzenparameter. Hier stecken wir mitten im Dilemma der Frühbewertung. Aber solange und weil wir die kardiovaskulären Ergebnisse aufgrund einer Frühbewertung noch nicht kennen – nach meinem Wissensstand kennen wir das kardiovaskuläre Profil auch von Metformin und SU in Kombination nicht zweifelsfrei –, verlieren die belegten Nutzenparameter Hypoglykämie und Verhinderung der Gewichtszunahme doch nicht die Relevanz. Im Gegenteil, ich glaube, in einem frühen Zeitpunkt, in einer Frühbewertung, in der es Unsicherheiten gibt, ist das, was wir haben, das, auf was wir uns stützen müssen, wenngleich wir natürlich – da sind wir im Rahmen der Pharmakovigilanz als Hersteller aufgefordert – weitere Sicherheitsdaten in der Anwendung sammeln müssen. Ich glaube, es wäre wichtig, dies zu berücksichtigen für die Frage: Was haben wir aus früheren Verfahren eigentlich gelernt? Wie gesagt, im Spätsommer wird es bei uns so weit sein.

Vielleicht einmal so eingeworfen, weil es auch immer um die Frage geht, wie die Beschlussfassung aussieht: Ich habe in der amtlichen Begründung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung gefunden, dass eine Befristung genau dann sinnvoll sein kann, wenn sich der medizinische Erkenntnisstand in absehbarer Zeit ändert. Wir als Unternehmen können nur in einem Jahresrhythmus neue Daten vorlegen. Ich glaube nach rechtlicher Prüfung, dass der G-BA durchaus auch unterjährig befristen könnte. Dies nur so als Idee für dieses Plenum. Man könnte argumentieren, es ist eine versorgungsrelevante Klasse. Wir sprechen von mehreren Hunderttausend Patienten. Es wird diese Daten im Spätsommer geben. Vielleicht ist das ein Punkt, über den es nachzudenken lohnt in der Frage, ob wir dem Produkt einen Zusatznutzen zusprechen, und wenn ja, ob er befristet ist.

Wir haben noch einen Teil zur Kombination mit Insulin. Da würde ich nur einfach kurz und knapp zusammenfassen – es war ein eigenes Modul –, dass wir natürlich auch da wieder gefangen sind. Wir haben die EMA-Kriterien erfüllt, vielleicht aber nicht die Kriterien der frühen Nutzenbewertung. Wir haben das ausführlich dargelegt.

Vielleicht noch zur vorläufigen IQWiG-Bewertung. Da wird suggeriert, dass in der von uns vorgelegten Studie eine Dosisescalation bei Insulin im Vergleichsarm nicht erlaubt war. Das ist nicht der Fall. Es ist sehr wohl erlaubt worden. 20 Prozent Dosiserhöhung waren erlaubt, und nur 10 Prozent wurden ausgeschöpft. Man könnte also annehmen, dass dann auch kein weiterer Eskalationsbedarf bestanden haben könnte. Die Add-on-Therapie mit Saxagliptin führt eben in den ersten 24 Wochen, also in den ersten sechs Monaten, zu einer signifikanten Reduktion des Insulinbedarfs. Der ist sehr gering, gleichwohl haben wir in einer Beratung zur Auswahl einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein anderes orales Antidiabetikum festgestellt, dass der G-BA uns dort sagt, dass Metformin wegen der – ich zitiere hier aus dem Schreiben vom 28. März 2012 vom G-BA an unser Haus – positiven Effekte auf patientenrelevante Endpunkte und der Verringerung des Insulinbedarfs beibehalten werden sollte. Da fragen wir uns natürlich: Wenn die Verringerung der Insulindosis durch Metformin als zweckmäßig und patientenrelevant eingestuft wird, so könnte man dies doch auch annehmen, wenn ein anderes Therapeutikum zusätzlich den Insulinbedarf senkt: denn es ist ja so, dass auch eine Erhöhung der Insulindosis langfristig die Gefahr einer Insulinresistenz mit sich bringt. Aus den Daten wird auch da in Ergänzung zu Insulin klar, dass wir von einer Gewichtsneutralität ausgehen können. Obwohl wir den

Blutzucker um weitere 0,73 Prozent zusätzlich reduzieren, führt dies nicht zu einer Gewichtszunahme und auch nicht zu einer Erhöhung des Hypoglykämierisikos. – Dies vielleicht noch abschließend zu dem Modul 4 B, in dem wir das Indikationsgebiet der Kombination mit Metformin und Insulin beschreiben.

Dies sind aus unserer Sicht die wesentlichen Argumente, die wir in der Lage sind am heutigen Tage vorzubringen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Runge. – Ich habe eine Wortmeldung von Herrn Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Der zweite Teil der Diskussion ging eigentlich los mit der Frage: Was wäre, wenn? Ich glaube, in völlig berechtigter Weise ist Herr Mühlbauer genauso wie die Deutsche Diabetes Gesellschaft ein bisschen von dem Gedanken der Sorge getrieben, auch wenn er – das weiß er selbst – mit Glitazone einen unzulässigen Vergleich gemacht hat. Aber die Sorge kommt aus der Erfahrung heraus, dass eventuell eine Entscheidung aufgrund von Daten getroffen wird, die nicht vorliegen. Insofern hilft es, grundsätzlich festzustellen, welche Daten nun wirklich vorliegen. Aufgrund dessen, dass wir auch von der Deutschen Diabetes Gesellschaft sehen, dass der einzige Zielwert nicht das HbA1c ist, haben wir es erweitert: der Wunsch, dass kein Gewicht zugenommen wird, der Wunsch, dass es therapiesicher ist, und natürlich auch der Wunsch nach Studien zum kardiovaskulären Endpunkt und dass wir die Daten haben. Wir müssen entscheiden, welche Daten vorliegen, und müssen im Moment entscheiden. Man kann alles diskutieren. Aber was wir nicht wissen: Es gibt im Moment keine Studien über kardiovaskuläre Endpunkte zu dieser Substanzgruppe. Was wir wissen, ist, dass es sie zu Sulfonylharnstoffen gibt. Zumindest bis jetzt zeigen alle Daten keine Neutralität, sondern eher ein erhöhtes Risiko. Das ist die Diskussion. Wenn man dann Metaanalysen im Vergleich heranzieht, dann wissen wir im Gegensatz zu der Substanzgruppe, auf die Herr Mühlbauer eingegangen ist, dass es eher darauf hindeutet, dass eine Sicherheit besteht. Es lohnt nicht, zu diskutieren, die echten Daten für Endpunktstudien stehen nicht aus.

Wir wissen auch anderes nicht. Ich bin immer überrascht, wie viel wir dann plötzlich Eminence-based Medicine machen und auf einen Amerikaner hören, der weiß, was 3 Prozent Gewicht hoch oder herunter bedeuten. Das wissen wir nicht. Das Gewicht ist viel komplizierter. Es geht nicht um den BMI, es geht nicht um die Menge, es geht um die Fettverteilung und viele andere Dinge mehr. Wir wissen es nicht. Insofern täten wir alle gut daran, festzustellen, dass wir es nicht wissen. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft findet es daher positiv, zumindest keine Veränderung im Sinne einer Gewichtszunahme zu sehen, und das ist etwas, was wir im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen wissen. Uns treibt – das sagen wir sehr klar – der Gedanke und die gleiche Sorge, die Herrn Mühlbauer mit der Sicherheit hat: Was wir wissen, sind die Hypoglykämien. Jetzt können wir sagen: Es ist viel, es ist wenig, es ist eine Einschätzung. Nur, von der Deutschen Diabetes Gesellschaft sagen wir: Wenn wir eine Therapie haben – jetzt als Analogie –, wo einer von hundert Leuten von der Brücke stürzt, und es gibt die Alternative, die andere Brücke zu nehmen, dann empfehlen wir die andere Brücke und stellen die erste nicht mehr zur Diskussion. – Vielen Dank.

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

Frau Bickel: Sie erwähnten eben die Studie, die 2013 veröffentlicht werden soll, und erwähnten dabei, dass es im Vergleich zu einer Standardtherapie durchgeführt worden ist. Könnten Sie mir sagen, was das für eine Standardtherapie ist? Denn ich hatte es so vernommen, dass es ein Placebovergleich sein soll.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Pahor antwortet.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Es geht um die SAVOR-Studie. Die SAVOR-Studie ist eine 16.500 Patienten große Outcome-Studie, die bei Typ-2-Diabetes-Patienten durchgeführt wurde, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen oder eine Vorerkrankung kardiovaskulärer Art haben. Die Patienten konnten entweder gar nicht behandelt worden oder vorbehandelt sein, um in die Studie hineinzukommen. Der HbA1c-Range, um in die Studie hineinzukommen, lag bei 6,5 bis 9. Die Patienten wurden dann randomisiert auf Saxagliptin beziehungsweise Placebo, da haben Sie recht. Die Hintergrundtherapie konnte allerdings bis auf weitere Gabe von inkritinbeeinflussenden Therapien komplett so gestaltet werden, wie der Arzt das wollte. Das heißt, da werden sicherlich ausreichend Patienten sein, die entsprechend auch die zweckmäßigen Vergleichstherapien haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Bickel? – Dann meine abschließende Frage: Gibt es weitere Fragen, auch zu dem Komplex, den Herr Runge eben dankenswerterweise uns dargestellt hat, also in der Dreifachkombination Insulin? – Bitte schön, Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Sie hatten vorhin diese Studie beschrieben. Die Insulin-Dreifachkombination hat mehrere Behandlungsphasen. In der ersten Phase sei die stabile Insulindosis die Vorgabe. Sie haben in der Stellungnahme beschrieben, dass es im Prinzip einen Spielraum gab, ab 20 Prozent die Insulindosis zu erhöhen. Da ist mir jetzt nicht so ganz klar geworden: Ist das jetzt das Kriterium „bis zu 20 Prozent“, war da sozusagen eine Flexibilität gegeben, oder ist das das Kriterium, ab einem Bedarf von über 20 Prozent war überhaupt von einer Änderung des Insulins zu sprechen? Denn in den Publikationen, auch in dem IQWiG-Bericht und jetzt in Ihrer Stellungnahme ist da ein gewisser Widerspruch.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Krekler antwortet.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers): Danke. – Die Dosisanpassung, die Insulinerhöhung, wären maximal 20 Prozent gewesen, aber es sind nur 10 Prozent ausgeschöpft worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist eben schon einmal gesagt worden.

Herr Dr. Krekler (Bristol-Myers): Genau. – Genau dies ist der Punkt. Insofern halten wir die Studie für relevant, um den Effekt herauszuarbeiten, den Saxagliptin als Add-on in diesem Studiendesign zeigt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser hierzu.

Herr Dr. Kaiser: Genau hierzu. Herr Runge, Sie hatten eben suggeriert, wir hätten behauptet, es wäre verboten worden, das Insulin anzupassen. Das ist nicht wahr. Wir schreiben hier:

Unverändert hieß, dass die Metformindosis beibehalten und möglichst wenige Änderungen der Insulindosis vorgenommen werden sollten.

Das, was wir in dem Dossier dargestellt haben, ist aus dem Studienprotokoll der Studie, nämlich dass die Patienten und Ärzte explizit angewiesen worden sind, weitestgehend auf Insulinanpassungen zu verzichten, dass es aber durchaus Situationen gegeben haben mag, wie beispielsweise Auftreten einer Hypoglykämie oder zu hoher Blutzucker, also Hyperglykämie, nicht mehr tolerabel, wo dann eine Anpassung hätte vorgenommen werden können. Dass dann die 20 Prozent nicht ausgeschöpft werden, ist überhaupt kein Signal dafür, dass nicht mehr ausgeschöpft worden wäre, wenn es denn freigegeben worden wäre. Was ist hier gemacht worden? Die Patienten mussten bei jeder Insulinanpas-

sung mit dem Studienarzt Kontakt aufnehmen. Das ist Teil Ihres Studienprotokolls, das steht in dem Studienprotokoll so drin. Das hat natürlich mit dem, was in der Realität passiert, nichts zu tun. Es ist auch nur ein Bestandteil dessen, was an stabiler Insulintherapie von uns bemängelt worden ist. Es war überhaupt kein Therapiewechsel möglich. Wenn Sie sich die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft und auch andere Leitlinien anschauen, dann wird man bei einer nicht akzeptablen Behandlung, also unzureichenden Einstellung unterhalb der bisherigen Therapie, beispielsweise Basaltherapie, nur mit einem Basalinsulin, sich Gedanken machen müssen, ob man die Therapiestrategie umstellt, ob man gegebenenfalls auf ein anderes Insulin wechselt, ob man um ein kurz wirksames Insulin erweitert. Das ist in dieser Studie verboten gewesen. – Sie schütteln den Kopf. Man kann sich das anschauen. Alle Mitglieder hier haben Möglichkeiten, sich den Studienbericht anzuschauen. Es ist ein explizites Verbot in der Studie gewesen, dass kein Wechsel der Insulinstrategie und auch kein Wechsel des Insulinpräparates erlaubt waren. Das entspricht schlicht und einfach nicht der Realität.

Ich habe in diesem Zusammenhang eine Frage. Wir haben auch bemängelt, dass unklar ist, wie es mit strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogrammen aussieht. Es gibt seit 2012 eine dezidierte *Nationale Versorgungs-Leitlinie*, auch unter Mitarbeit der Deutschen Diabetes Gesellschaft, in der sehr stark der Nutzen solcher strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogramme insbesondere auch bei Insulinpatienten hervorgehoben wird. Sind solche Schulungen bei den Patienten durchgeführt worden, nach welchen Programmen? Das geht daraus nicht hervor. Sind es also validierte, evaluierte Schulungsprogramme gewesen, und ist in diesen Schulungsprogrammen dann auch zu Studienbeginn, wenn es unter der bisherigen Therapie nicht ausreichend war, eruiert worden, ob man nicht eine Umstellung auf eine andere Therapiestrategie hätte vornehmen müssen?

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

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ja, die Patienten wurden tatsächlich in Diät und Lifestyle beziehungsweise Handhabung der Vortherapie noch einmal eingewiesen. Das war allerdings nicht protokollvorgegeben in dem Sinne, welche jetzt genutzt werden sollen, sondern die Leitlinie, die genutzt wird, sollte auch dort benutzt werden. Das ist eine internationale Studie. Entsprechend ist es so, dass dort dies nicht vorgegeben wurde. Allerdings kann eine Patientenschulung nicht nur für Insulin relevant sein, sondern für jede Studie über Typ-2-Diabetes wäre eine strukturierte Schulung relevant.

Bezüglich der Insulin-Abtitrierung haben Sie recht. Eine Strategie durfte nicht verändert werden. Allerdings durfte eine Dosiserhöhung bis zu 20 Prozent erfolgen. Diese erfolgte auch. Die Patienten wurden von uns explizit so ausgewertet, dass diese erfolgte Dosiserhöhung betrachtet wurde. Wir haben also die Patienten nicht irgendwie gekappt, weil sie die Dosis erhöht haben, sondern wir haben sie inkludiert. Das ist keine Therapieoptimierungsstudie. Das wäre tatsächlich etwas, was im Linagliptin-Fall vorgenommen wurde. Da haben Sie gesagt: Ja, das war eine Dosisoptimierung – deswegen durfte man das jetzt nicht machen –, das wären unfaire Vergleiche. – Hier wurde tatsächlich die Dosis stabil gehalten, ja. Deswegen glauben wir, man kann es vergleichen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Ich habe eine Frage bezüglich der Einschlusskriterien, die Sie in der von Ihnen eingereichten klinischen Studie verwendet haben. Da sind hinsichtlich der HbA1c-Werte unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien verwendet worden. Ich möchte gerne fragen, wie Sie diese unterschiedliche Grenze erklären. Warum haben Sie da unterschiedliche Grenzen verwendet, und ab welchem HbA1c-Wert sehen Sie es als eine unzureichende Einstellung an?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ich sage es einmal so: Unterschiedliche HbA1c-Werte werden auch in unterschiedlichen Abhängigkeiten der unterschiedlichen Stadien der Erkrankung vorgenommen. In der Monotherapie würden Sie die Patienten nehmen, die nicht so progredient sind, also nicht ganz hohe HbA1c-Werte haben, in der Add-on-Kombination würden Sie sagen: Okay, die Patienten sind schon längere Zeit krank, und deswegen sind die Werte ein bisschen höher. – Beim Add-on zum Insulin ist es häufig so, dass dort tatsächlich die höchsten Werte gesehen werden. Wenn Sie fragen, warum in der Add-on-Therapie mit Metformin bei beiden Studien, die vorgelegt worden sind, unterschiedliche Werte sind: Die Zielwerte haben sich mittlerweile verändert. Zu dem Zeitpunkt, als Glipizid, also die Studie 1, aufgesetzt wurde, war der Zielwert, möglichst viele Patienten unter 6,5 zu behandeln. Mittlerweile gibt es einen Range, der ist von der AkdÄ und der DDG anerkannt, zwischen 6,5 und 7,5, je nachdem, in welcher Situation sich der Patient befindet, welches Risiko er sonst hat usw. usf. Bei den Patienten, die sehr alt sind, zum Beispiel in der Generation-Studie, das ist die Studie 2, die Glimepirid-Studie, war aufgrund dessen nicht beabsichtigt, die Patienten so eng bei 6,5 einzustellen. Deswegen ist da ein Einschlusskriterium von 7 vorgegeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Die Frage ist beantwortet, Herr van Poppel, oder?

Herr van Pappel: Eine kurze Nachfrage. Kann ich das dann so verstehen, dass Sie, wenn Sie die Einschlusskriterien heute neu definieren würden, dann andere Grenzwerte als Einschlusskriterien anwenden würden?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Pahor, bitte.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ja, es gibt individuelle Patientenwerte. Es gibt keinen einzigen HbA1c-Wert, es gibt individuelle Patientenwerte. Da sind unsere Spezialisten, die sich dazu auch äußern können, wenn Sie wollen. Bei Patienten, die älter sind, würde man nicht so scharfe Zielwerte verfolgen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall. Ich bedanke mich für die Beantwortung der Fragen, für den interessanten Diskurs, den wir heute geführt haben. Ich bedanke mich dafür, dass Sie uns so lange zur Verfügung gestanden haben, aber ich glaube, es lohnt, weil es um eine Grundsatzentscheidung geht, die Dinge von allen Seiten sowohl juristisch als auch fachlich zu beleuchten. Wir werden jetzt die notwendigen Entscheidungen zu treffen haben. Das ist dann aber unser Problem und nicht mehr das Ihre, jedenfalls nicht unmittelbar, sondern mittelbar.

Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Einen guten Heimweg.

Schluss der Anhörung: 14.02 Uhr