

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Dapagliflozin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 23. April 2013  
von 10.05 Uhr bis 11.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

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

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

Herr Pfeil  
Herr Dr. Rist

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

Herr Dr. Walter  
Herr PD Dr. Diederich

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft:**

Herr Prof. Dr. Gallwitz  
Herr Prof. Dr. Dr. Joost

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

Herr Dr. Schnell

Angemeldeter Teilnehmer für den **Bundesverband Niedergelassener Diabetologen Deutschlands (BVND):**

Herr Dr. Klausmann

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

Frau Dr. Schreeb  
Herr Dr. Mehlburger

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

Frau Dr. Handrock  
Frau Dr. Hiltl

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

Frau Beck  
Herr Prof. Dr. Brendel

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

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss zu TOP 5.1.1 unserer heutigen Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel: Mündliche Anhörung im Rahmen eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V. Es geht hier konkret um das Produkt mit dem Handelsnamen Forxiga, ein Produkt, das bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden kann. Grundlage der heutigen Anhörung ist eine Nutzenbewertung des IQWiG vom 12. März 2013, in der das IQWiG zu der Erkenntnis kommt, dass es aufgrund der Studien- und Datenlage keinen Zusatznutzen für alle vier vom pU betrachteten Indikationsgebiete sieht. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren sind eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen, mit denen wir uns heute etwas intensiver beschäftigen wollen.

Zum Ablauf der Anhörung. Die meisten, die hier sind, sind regelmäßige Gäste des Hauses und kennen das. Wir führen Wortprotokoll. Deshalb meine herzliche Bitte, jeweils vor einer Äußerung den Namen und die Institution, das Unternehmen oder die Organisation zu nennen, die Sie vertreten. Meine herzliche Bitte auch, möglichst nicht in epischer Breite das vorzutragen, was Gegenstand der schriftlichen Stellungnahme war, sondern die Dinge komprimiert auf den Punkt zu bringen, soweit das möglich ist, und vor allen Dingen den Schwerpunkt auf möglicherweise nach Abgabe der schriftlichen Stellungnahme gewonnene neue Erkenntnisse zu legen. Wir haben heute viele Stellungnehmer, die auch anwesend sind, sodass wir wirklich versuchen müssen, die Dinge relativ konzentriert abzuarbeiten; denn ansonsten können wir uns 5 bis 6 Stunden mit diesem Sachverhalt beschäftigen. Das ist weder in der Zeitplanung vorgesehen noch in unser aller Interesse.

Schriftliche Stellungnahmen haben abgegeben AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die Forschungsgruppe Diabetes, MSD SHARP & DOHME, Janssen-Cilag, der Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, Boehringer Ingelheim, Novartis Pharma GmbH, Lilly Deutschland und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Alle Stellungnahmen sind fristgerecht zum 05.04.2013 eingegangen.

Heute begrüße ich zu der Anhörung für AstraZeneca Herrn Dr. Runge, Frau Dr. Pahor und Herrn Dr. Holler sowie Frau Rohwedder, für Bristol-Myers Herrn Pfeil und Herrn Dr. Rist, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herrn Dr. Diederich, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herrn Professor Dr. Gallwitz und Herrn Professor Dr. Dr. Joost, für die Forschergruppe Diabetes e. V. des Helmholtz Zentrums begrüße ich Herrn Dr. Schnell. Herr Dr. Michailov und Frau Friedbertshäuser von MSD SHARP & DOHME fehlen noch. Für den Bundesverband Niedergelassener Diabetologen begrüße ich Herrn Dr. Klausmann, für Boehringer Ingelheim Frau Dr. Schreeb und Herrn Dr. Mehlburger, für Novartis Frau Dr. Handrock und Frau Dr. Hiltl, für Lilly Frau Beck und Herrn Professor Dr. Brendel, für den vfa Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch. Herr Dr. Walter von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist inzwischen gekommen. Ich begrüße auch ihn. Falls noch jemand hier sein sollte, den ich nicht genannt habe, bitte ich um Meldung. – Das ist nicht der Fall. Dann haben wir alle Teilnehmer erfasst.

Ich würde vorschlagen, dass AstraZeneca mit einer kurzen Einführung beginnt. Herr Runge, wir sind im wechselseitigen Miteinander erprobt. Wir sollten auf dieser Basis versuchen, strukturiert die im Bewertungsverfahren zutage getretenen kritischen Punkte abzuarbeiten. Mir wäre sehr daran gelegen, dass wir uns mit dem Votum der Arzneimittelkommission und dem der Deutschen Ärzteschaft auseinandersetzen, die darauf hingewiesen hat, dass sie erhebliche Probleme mit dem Produkt sieht. Das wird im weiteren Verlauf der Diskussion sicherlich eine Rolle spielen.

AstraZeneca beginnt. Herr Dr. Runge, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Guten Morgen, Herr Vorsitzender! Guten Morgen, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Erteilung des Wortes. Wir sprechen heute über die Frage des Zusatznutzens eines neuen Wirkstoffes namens Dapagliflozin. Was ist neu? Es ist ein orales Antidiabetikum zur Behandlung des Typ-2-Diabetes und der erste Vertreter einer neuen Klasse. Das Medikament hemmt einen Natriumglukosetransporter in der Niere. Das führt wiederum dazu, dass über den Urin vermehrt Glukose aus dem Körper ausgeschieden wird. Ich glaube, es ist auch wichtig für die weitere Bewertung – deswegen sage ich das zu Beginn –: Das Produkt wirkt insulinunabhängig. Chemisch stammt die Substanz im Übrigen von der Apfelbaumrinde ab; das vielleicht nur am Rande. Man steht als Unternehmensvertreter nicht ganz ohne Stolz da, dass man diesen Forschungswettbewerb gewonnen hat und der Erste ist, der dieses Wirkprinzip auf den Markt gebracht hat. Ich weiß, dass wir jetzt viel zu dem „Ja, aber ...“ und „Wissen Sie denn schon, was ...?“ kommen. Wir können uns eigentlich nur drauf fokussieren, was wir schon an Daten haben. Ich glaube, es ist eine ganze Menge, was wir zu einem frühen Zeitpunkt vorweisen können.

Wir haben in die Nationale Versorgungs-Leitlinie zum Diabetes geguckt. Da steht ganz zu Anfang etwas zur Vereinbarung individueller Therapieziele. Ich habe drei Aspekte für die Diabetesbehandlung herausgegriffen. Da geht es um Therapieziele zum Thema Glukosestoffwechsel auf der einen Seite, aber auch Körpergewicht und Blutdruck auf der anderen Seite. Wir glauben, dass wir insbesondere zu diesen drei Aspekten mit dem Dapagliflozin eine echte therapeutische Alternative zum bestehenden Arsenal der Diabetologen und Hausärzte anbieten können.

Ganz kurz die Eigenschaften. Wir senken mit dem Produkt den HbA1c-Wert effektiv. Das können wir nachweisen. Das hat unter anderem zur Zulassung geführt. Hypoglykämien treten deutlich seltener auf als unter Sulfonylharnstoffen. In Kombination mit Insulin kann in sehr hohem und therapeutisch relevantem Ausmaß Insulindosierung und -dosis eingespart werden. Ich glaube, auch das ist bedeutsam. Der Kalorienentzug via Glukoseausscheidung beträgt ungefähr 70 g pro Tag, also 1 kg Zucker in zwei Wochen. Das kann man sich ganz gut bildlich vorstellen. Das führt zu einer in der Diabetes-therapie häufig gewünschten relevanten Gewichtsabnahme. Es gibt dadurch auch einen diuretischen Effekt. Das führt dazu, dass der Blutdruck sinkt. Auch das ist ein willkommener Nebeneffekt für viele Patienten.

So haben wir uns eine Metaanalyse der kardiovaskulären Ereignisse angesehen, einen kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall, wo alle Phase-IIb- und Phase-III-Studien gepoolt wurden und wo wir einen positiven Trend für Dapagliflozin erkennen können, was in der Fachinformation unter Punkt 5.1 wiedergegeben worden ist. Das ist kein Beleg, aber zu einem frühen Zeitpunkt sicher ein Trend.

Jetzt haben Sie viele Aspekte gehört. Ich habe ein Zitat mitgebracht, das Aristoteles zugeschrieben wird. Er hat gesagt: Das Ganze ist größer als die Summe seiner Teile. Ich glaube, das darf man gerade bei diesem Produkt nicht aus den Augen verlieren, weil wir uns in der weiteren Folge sehr detailliert an den Einzelpunkten abarbeiten. Ich glaube, das Gesamtkonvolut ist das, was für die Versorgung entscheidend ist. Das dürfte der Grund sein, warum Dapagliflozin bereits kurz nach der Markteinführung aus unserer Sicht auch fast überraschend unheimlich viele Anhänger gefunden hat. Wir haben nach einem knappen halben Jahr weit über 10.000 Patienten, die schon therapiert werden, häufig wiederholt therapiert werden. Wir sehen das aus den Packungsverordnungen; es wird von kleinen auf große Packungen umgestellt. Offensichtlich ist das individuelle Erlebnis zwischen Arzt und Patient so, dass man sagt: Der Therapieerfolg wird ertragbar, anders als zum Beispiel unter Sulfonylharnstoffen, bei denen häufig Unterzuckerung auftritt und die Patienten oft an Gewicht zunehmen.

Die unter Dapagliflozin häufiger auftretenden Harnwegs- und Genitalinfektionen sind immer ein Thema – ich weiß das aus vielen Gesprächen mit Beteiligten –, stellen aber, gemessen an den Verordnungszahlen und den Rückmeldungen aus der Versorgung, anscheinend kein großes Problem dar. Es ist natürlich ein relevantes Problem, wenn man eine solche Infektion hat; das möchte ich nicht bestreiten. Ich habe in der Fachinformation nachgesehen. Da heißt es zu diesem Punkt:

Die meisten Infektionen waren leicht bis moderat und führten selten zum Abbruch der Behandlung mit Dapagliflozin, und die Personen sprachen auf eine Erstbehandlung mit einer Standardtherapie an.

Wir haben viel über die Verfahren der frühen Nutzenbewertung gesprochen, über Saldierung von Nutzen und Schaden. Mir war einfach wichtig, nochmals zu sagen: Die Anzahl der schweren unerwünschten Ereignisse ist im Vergleich zu SU nicht unterschiedlich. Es gibt sozusagen ein anderes therapeutisches Profil, auch ein anderes Nebenwirkungsprofil, aber die Gesamtraten sind in etwa gleich.

Was haben wir in der schriftlichen Stellungnahme gemacht? Wir haben eine Kommentierung der vorläufigen IQWiG-Bewertung vorgenommen. Ich glaube, es war eine der umfangreichsten Stellungnahmen, die wir bisher abgegeben haben. Im Kern ging es um die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Glipizid als Komparator. Das hatten wir kürzlich an gleicher Stelle schon einmal diskutiert. Dann haben wir insbesondere darauf Wert gelegt, uns den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämie in Abhängigkeit von der Blutzuckersenkung anzusehen. Dann hatten wir weitere Subgruppenauswertungen im Anwendungsgebiet Add-on Insulin, um die Ableitung des Zusatznutzens zu stärken.

Zum Ende des allgemeinen Teils – das soll auch die Einführung sein – möchte ich noch eines ergänzen. Die mündlichen Anhörungen sollen laut Verfahrensordnung des G-BA insbesondere dazu dienen, über die Ausgestaltung der Arzneimittelrichtlinie zu beraten. Aus den erfolgten frühen Nutzenbewertungen wissen wir, dass der G-BA dazu tendiert, gerade bei vielversprechenden therapeutischen Ansätzen, die am Beginn ihrer Evidenzverbreiterungskarriere stehen, Auflagen zu definieren, insbesondere dann, wenn ein Zusatznutzen zeitlich befristet oder unter Studienauflage zugesprochen wird. Auch darüber haben wir intensiv nachgedacht. Das ist sicher ein Punkt, wo wir ein oder zwei Ideen haben, die wir im weiteren Verlauf noch besprechen können, was da ein gangbarer und sinnvoller Weg wäre. – Das vielleicht zum allgemeinen Teil.

Ich würde einfach zum zweiten Punkt übergehen.

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

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Auch das kann man kurzhalten. Es geht um die zweckmäßige Vergleichstherapie. Auch hier ist die arzneimittelrechtliche Zulassung von hoher Relevanz. Es geht erneut um die formale Frage, ob die Glipizidstudien für die Beratung herangezogen werden sollen. Es ist eine stark juristische Komponente, wie wir aus der letzten Anhörung gelernt haben, die diese Frage mitentscheiden wird. Wir haben im Prinzip eine deckungsgleiche Argumentation zum Saxagliptin/Metformin-Verfahren vorgelegt. Ich glaube, das brauchen wir nicht zu wiederholen. Wir haben ein Rechtsgutachten beigelegt. Die Argumente liegen auf dem Tisch. Ich würde darauf verzichten, das alles durchzugehen, es sei denn, Sie wünschen das oder es gibt zu diesem Punkt noch Fragen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Aus meiner Sicht ist diese Frage beim letzten Mal erschöpfend diskutiert worden. Der G-BA hat entsprechende Folgerungen getroffen, die an dieser Stelle nicht zu erörtern sind. Ich frage aber trotzdem an die Bänke: Gibt es dazu noch Fragen? – Sonst würden wir ein-

fach zum nächsten Punkt übergehen, Herr Runge. Dann können wir diese Verfahrensfrage aus dem letzten Protokoll abschreiben; dann haben wir es im Prinzip.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Kommen wir zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Wir haben modulweise zusammengefasst, was aus unserer Sicht wichtig ist. Beim Modul 4A geht es um die eingeschränkte Monotherapie. Dafür haben wir eine Zulassung. Wir haben aus der vorläufigen Nutzenbewertung des IQWiG gelernt, dass es ein formales Argument gegen unsere Studien gibt, das inhaltlich begründet wurde. Man muss wissen, dass Metformin von circa 8 bis 10 Prozent der Patienten zum Beispiel aufgrund dosisunabhängiger gastrointestinaler Reaktionen nicht vertragen wird. Das IQWiG steht auf dem Standpunkt, dass wir die Studie ausschließlich an solchen Patienten hätten durchführen müssen, damit diese Studie berücksichtigt werden kann; so habe ich das verstanden. Wir haben diese Studie genau nicht mit diesem Klientel durchgeführt, sondern mit Patienten, von denen wir ex ante nicht wussten, ob sie eine solche Metformin-Unverträglichkeit bekommen oder nicht. Jetzt ist die offene Frage, ob diese Studie verwertbare Daten für diese zugelassene Indikation enthält oder nicht. Das IQWiG hat das verneint. Würde man dem inhaltlich folgen, so würde man vermuten, dass Patienten, die eine Metformin-Unverträglichkeit haben, anders auf die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Sulfonylharnstoff oder unserem Wirkstoff Dapagliflozin reagieren als solche, die diese Metformin-Unverträglichkeit nicht haben. Das ist der Standpunkt, den das IQWiG vertritt. Ich möchte die Stellungnahme entgegenhalten, die sich auch aus dem EPAR der europäischen Zulassungsbehörde ergibt, die genau das Gegenteil entschieden hat und die sagt – ich zitiere daraus –:

... this is acceptable since the effect of dapagliflozin is not expected to be different in patients intolerant to metformin, which is the target population.

Die EMA hat also in Kenntnis des umfangreichen Studienmaterials genau den entgegengesetzten Schluss gezogen wie das IQWiG. Das ist sicher mit einer gewissen Unschärfe verbunden; das soll nicht in Abrede gestellt werden. Aber die Zulassungsbehörde hat diese Unschärfe, die wir in der Medizin häufig wiederfinden, als nicht so weitreichend angesehen, als dass die Zulassung verweigert worden wäre.

Bleibe es bei der Ablehnung der von uns vorgelegten Daten, so bestünden höhere Hürden in diesem Verfahren, als für die Zulassung angelegt werden. Dabei stellt sich fast schon die Frage, ob das nicht möglicherweise sogar ein Widerspruch gegen die Zulassungsentscheidung der EMA darstellt.

Auch gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist für die erstmalige Bewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung des Arzneimittels grundsätzlich auf die Zulassungsstudien abzustellen. Aus unserer Sicht ist dies ein weiteres Argument, die Monotherapiestudie von Dapagliflozin zu berücksichtigen.

Das war jetzt ein Stück weit technisch. Auf der Daten- und Inhaltsebene gibt es aus meiner Sicht zwei tragende Argumente. Das ist ganz selektiv aus den vielen Daten, die wir vorgelegt haben, herausgenommen und selektiert. Das eine Wichtige ist, dass wir im Langzeitvergleich sehen, dass im zweiten Therapiejahr, wenn Patienten in beiden Studienarmen stabil sind, unter Dapagliflozin keine Hypoglykämien auftraten, das aber bei knapp 27 Prozent aller Patienten mit Glibenclamid der Fall war. Ich glaube, das ist ein wesentliches Argument, das für den neuen Wirkstoff spricht.

Zweitens ist ein aus meiner Sicht wichtiges Argument, dass über zwei Jahre die Patienten, die eine Dapagliflozin-Therapie hatten, am Ende 7 kg weniger wogen als solche, die ein SU bekommen haben, in diesem Falle das Glibenclamid. Das wiederum bringt mich zur Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, die besagt, dass die Vermeidung relevanter Nebenwirkungen einen Zusatznutzen

darstellt. Die SU haben als Nebenwirkung Gewichtszunahme und die Gefahr der Hypoglykämien. Das wird mit diesem Wirkstoff in der zugelassenen Indikation, eingeschränkte Monotherapie, vermieden.

Wir kommen gleich noch zur Frage der Relevanz des Gewichts. Dazu haben wir weitere Aspekte aus der Erfahrung der letzten Anhörung zu Saxagliptin und Metformin mitgebracht.

Das wäre zu Modul 4A. Vielleicht ist auch hier eine kurze Pause angebracht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich frage an die Bänke: Gibt es Fragen zu dem, was Herr Runge vorgetragen hat? – Herr Kaiser, möchten Sie etwas ergänzen, oder machen wir das nachher im Gesamtaufwasch? – Keine Fragen dazu. Dann machen wir weiter.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Modul 4B. Der Anwendungsbereich, der natürlich für die größte Anzahl möglicherweise zu behandelnder Patienten besteht, ist die Kombinationstherapie mit Metformin. Hier ist es uns gut gelungen, in der Stellungnahme mit der Analyse des zeitlichen Verlaufs der Hypoglykämien wichtige zusätzliche Erkenntnisse vorzubringen, die aus unserer Sicht den Zusatznutzen für Dapagliflozin belegen. Das sind vier Argumente.

Das erste ist, dass man 60 Prozent der im SU-Arm auftretenden Hypoglykämien definitiv nicht auf die SU-Titrierung zurückführen kann.

Zweitens. Wir haben uns solche Patienten angesehen, die durchgängig die geringste zugelassene SU-Dosis im gesamten Studienverlauf hatten, die also im Studienverlauf gar keine Dosisescalation erfahren haben. Auch diese hatten signifikant mehr Hypoglykämien als unter Dapagliflozin, Stichwort: Wirkmechanismus. Ebenso können wir ausschließen, dass eine vermeintliche Übertherapie der SU-Patienten die höheren Hypoglykämieraten bedingt. Nach Studium der Daten wird das relativ klar. Selbst ab der Studienwoche 78 – wir hatten die Studien insgesamt 104 Wochen – traten, obwohl Dapagliflozin dem SU hinsichtlich der Blutzuckersenkung überlegen ist, beim SU mehr Hypoglykämien auf. Ich glaube, das Thema Hypoglykämien kann man als Zusatznutzen als gesichert ansehen: Unsere Substanz bringt hier einen therapeutischen Vorteil.

Hinzu kommt – jetzt kommen wir auf das große Ganze –, dass Dapagliflozin den systolischen Blutdruck um circa 5 mm auf der Quecksilbersäule senkt. Bei der gestrigen Vorbesprechung habe ich die Kollegen gefragt: Sind 5 mm auf der Quecksilbersäule etwas, womit wir als Pfund wuchern können? Alle haben gesagt: Ja. Denn es gibt zum Beispiel eine Studie, die zeigt, dass wir mit Dapagliflozin über den Tag den Blutdruck so effektiv senken wie Hydrochlorothiazid in üblicher Dosierung. Wenn Sie einen Diabetespatienten mit Dapagliflozin einstellen, kann es durchaus sein, dass Sie auf ein blutdrucksenkendes Mittel verzichten oder dessen Dosis reduzieren können. Jetzt haben wir eine vergleichende Bewertung: SU können das nicht, unser Produkt kann das. Das führt uns zu der Frage: Hätten wir eigentlich Hydrochlorothiazid auch noch als zweckmäßige Vergleichstherapie hinzudefinieren müssen? Ich glaube, hätten wir das getan, hätten wir aus formalen Gründen gehört, das sei nicht Gegenstand. Aber für die Therapie ist es relevant. Der Arzt sieht, der Blutdruck sinkt, und muss das entsprechend berücksichtigen. Ich glaube, auch das ist ein Argument für dieses Produkt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Runge, ich möchte dazwischengehen. Als ZVT wäre es mit Sicherheit nicht in Betracht gekommen, weil Sie als Blutdrucksenker keine Zulassung haben.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Da gebe ich Ihnen recht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nur der guten Ordnung halber, damit es im Protokoll steht.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Aber die Frage ist, ob man einen Zusatznutzen, der sich abseits der Diabetesindikation abspielt, für die frühe Nutzenbewertung einfach ignorieren kann.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nein, das ist nicht die Frage. Ich habe nur darauf hingewiesen, dass wir die zweckmäßige Vergleichstherapie zunächst einmal abgeleitet von der Zulassung Ihres Produktes in diesem Punkt korrekt definiert haben. Sie mögen das an anderen Punkten mit uns kritisch diskutieren.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Es war auch kein Finger-Pointing. Das ist die Definition. Wir haben uns Gedanken darüber gemacht: Wie geht man mit dem blutdrucksenkenden Effekt um?

Hinzu kommt, dass wir das Gewicht um durchschnittlich 5 kg senken, einmal mehr, einmal weniger, je nach Anwendungsgebiet. Hier sind wir beim Anwendungsgebiet Add-on Metformin. Auch da sei ein Blick in die Nationale Versorgungs-Leitlinie Typ-2-Diabetes erlaubt. Hier wird ab einem bestimmten Body-Mass-Index eine 5-prozentige Gewichtsreduktion als therapeutisch relevant und auch als erstrebenswert angesehen. Deswegen haben wir uns in diesem Anwendungsgebiet angesehen: Wie viele Patienten schaffen diese 5 Prozent Gewichtsabnahme? Bei der Kombination von Dapagliflozin und Metformin ist das ungefähr jeder Dritte, also 36,6 Prozent aller Patienten. Bei Metformin-SU-behandelten Patienten sind es nur 2,6 Prozent, also jeder 20. Patient. Man sieht, mit diesem Effekt tragen wir dazu bei, die Therapieziele, die in den Leitlinien gefordert sind, zu erreichen. Wichtig ist auch der Hinweis – das haben die Kollegen extra noch auf den Zettel geschrieben –, dass hauptsächlich Fettgewebe verloren geht.

Wir hatten in der Saxagliptin/Metformin-Anhörung die Diskussion. Herr Müller von der AkdÄ war zugegen und sagte: 3 Prozent sind klinisch und therapeutisch relevant. Ich denke, wenn man 5 Prozent schafft, spricht das für sich.

Wir haben in der letzten Anhörung auch darüber gesprochen, dass es schwierig zu greifen ist, Patienten zu finden, für die SU möglicherweise aufgrund von Nebenwirkungen – Überempfindlichkeit oder was auch immer – nicht indiziert ist, wo wir sagen: Da sind wir eine therapeutische Alternative. Wir haben alles nochmals umgedreht. Wir sind auf Berufsgruppen getroffen wie Polizisten, Piloten, Kraftfahrer oder Dachdecker, die durchaus relevante Risiken haben, wenn sie unter der SU-Therapie ihre Arbeit verrichten. Wir haben aus dem Polizeidienst einige arbeitsmedizinische Dokumente gefunden, die zeigen: Ein Polizist darf möglicherweise gar nicht mehr den Dienst an der Waffe tun, wenn er mit SU behandelt wird und Hypoglykämien erleidet. Es gibt schon Einschnitte für solche Gruppen, die relevant sind und wo wir eine Alternative darstellen.

Beim letzten Mal hatten wir auf die Fachinformation hingewiesen, auf die entsprechenden Warnhinweise. In der Kombination mit Metformin haben wir diese Warnhinweise nicht. Bei Metformin plus SU gibt es sie sehr wohl. Da wird vor dem Führen von Maschinen usw. gewarnt. Wir haben diese Hinweise nur, wenn DAPA mit SU oder Insulin kombiniert wird, die ihrerseits Hypoglykämien verursachen können.

Es gibt also diese Gruppe. Wir wissen nicht, wie groß sie ist. Dass wir nicht wissen, wie groß sie ist, heißt nicht, dass wir da keinen Nutzen haben. – So viel zum Modul 4B.

Modul 4C geht schnell. Da haben wir keine weiteren Anmerkungen zur schriftlichen Stellungnahme. Wir glauben, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse möglich ist, dass wir auch einen entsprechenden Gewichtsvorteil gegenüber dem Metformin zeigen.

Dann kommen wir zum Modul 4D, der Kombination mit Insulin. Das ist ein spannendes Feld. Das hören wir auch aus den Rückmeldungen, die sich aus der Versorgung ergeben. Ich möchte eingangs



der Modulbesprechung auf einen wichtigen Punkt hinweisen, den der G-BA in seiner Ergänzung zur Niederschrift zur Beratungsanforderung 2011-B-035 vom 28. März nennt; das ist unsere Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus diesem Schreiben zitiere ich. Dort heißt es unter anderem:

Metformin sollte wegen der belegten positiven Effekte auf patientenrelevante Endpunkte und der Verringerung des Insulinbedarfs beibehalten werden.

Aus unserer Sicht zeigt sich hier, dass auch dieses Gremium, der G-BA, die Insulineinsparung als therapeutisch relevant einstuft und ihr in gewisser Weise einen Nutzen einräumt. Ich glaube, was für Metformin gilt, muss zwangsläufig auch für Dapagliflozin gelten. Denn der Einsatz von Dapagliflozin in dieser Indikation spart nachweislich Insulin, nämlich bis zu 22,23 internationale Einheiten pro Tag. Die DDD beträgt 50 internationale Einheiten. Es gibt also 44 Prozent weniger Insulinbedarf. Das ist insofern relevant, als Sie diese Indikation bitte nicht früh im therapeutischen Algorithmus und bei frühen Patienten denken, sondern bei solchen, die schon eine lange Diabetes-Karriere hinter sich haben. In die Studie waren Patienten eingeschlossen, die ungefähr sechzehn Jahre einen Typ-2-Diabetes hatten, sieben, acht Jahre schon Insulin hatten, teilweise mit Dosen bis zu 77 Einheiten. Es ist eine Population, wo alle sagen: Da fehlt uns aufgrund der sich einstellenden Insulinresistenz faktisch eine Alternative, weiterzumachen, wenn die Einstellung nicht gut ist. Da können wir mit dem Dapagliflozin eine insulinunabhängige Alternative anbieten, die den Insulinverbrauch reduziert. Hier handelt es sich um eine der wenigen verbliebenen Alternativen.

Auch inhaltlich kann man die Studien durchaus würdigen. Wir sprechen sicher noch über die Frage der Aufdosierung, Herr Kaiser. Das war auch in der letzten Anhörung ein Thema. Die Patienten sind schon recht lang auf ihrem Leidensweg unterwegs, trotz hoher Insulindosen. Die mittlere Dosis – ich zitiere nochmals – war  $\geq 77$  internationale Einheiten in der 06er-Studie. Die Patienten waren immer noch nicht ausreichend eingestellt. Man sieht daran, dass es schon Insulinresistenz gegeben hat.

Die Forderung einer Konstanz in der Insulindosis in der ersten Phase in der vorläufigen Nutzenbewertung, so wie wir das zurückgespielt bekommen haben, ist nichts Ungewöhnliches und entspricht keineswegs nur einer Laborsituation. Wir hatten den Punkt auch schon. Auch hier durfte die Insulindosis durchaus angepasst werden – das war moniert worden –, und diese Option wurde in der ersten Phase der Studie von den Patienten auch rege genutzt. Ich erinnere mich an das Gegenargument in der Fixkombination des DPP4, wo Herr Kaiser sagte: Die sind angehalten worden, das nicht zu tun. – Das haben wir in dem Dossier näher beschrieben, nämlich dass wir unser Augenmerk genau auf die Patienten gerichtet haben, bei denen eine Dosiserhöhung vorgenommen wurde, um noch näher an der Therapiepraxis zu sein. Das haben wir alles in der Stellungnahme beschrieben.

Was ist das Ergebnis für Dapagliflozin in diesem Indikationsgebiet? Die Addition von Dapagliflozin ermöglicht bei diesen Patienten eine Verbesserung der Blutzuckerwerte bei einer gleichzeitigen relevanten Reduzierung der Insulindosis, und dies ohne eine signifikante Erhöhung der Hypoglykämierate, aber mit dem Effekt einer Gewichts- und Blutdruckreduktion. Das können wir vorlegen. Das sind aus unserer Sicht allesamt Verringerungen nicht schwerwiegender Symptome, die zumindest für einen geringen Zusatznutzen auch in dieser Teilindikation sprechen. Wie gesagt – ich wiederhole diesen Appell –, bitte denken Sie daran, dass in dieser Studie Patienten waren, die schon eine längere Leidensgeschichte haben und die von diesem Wirkstoff profitieren können.

Was ist die Zusammenfassung über die Indikation? Vielleicht streifen wir nochmals das Thema Endpunkte. Auch wir würden zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung Langzeitdaten zu kardiovaskulären Ereignissen präsentieren wollen. Es ist dem Zeitpunkt geschuldet, dass es nicht geht. Ich habe auf die Tendenzen hingewiesen, die Sie in der Fachinformation sehen. Aber solange und weil wir die kardiovaskulären Ergebnisse aufgrund einer Frühbewertung noch nicht kennen – das gilt im Übrigen

auch für die Kombination Metformin plus SU –, verlieren die belegten Nutzenparameter aus meiner Sicht nicht an Relevanz, im Gegenteil. Das sind die, auf die wir uns stützen müssen. Pharmakovigilanzdiskussionen führen wir natürlich auch permanent mit den Zulassungsbehörden. Aber wir befinden uns hier auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung.

Wir glauben also, dass wir zu den Aspekten Hypoglykämievermeidung, Gewichtsabnahme, Blutdrucksenkung und Insulineinsparung mit Blick auf die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung durchaus relevante Nutzenbelege vorlegen können.

Vielleicht noch ein Punkt zur Definition einer bestätigten Hypoglykämie in den hier ausgewiesenen Daten. Wir haben die Schwelle < 63 mg/dl angelegt. Das ist im Übrigen strikter als die Vorgaben der EMA, die entweder externe Hilfe oder das Auftreten eines Symptoms mit einem Blutzucker < 70 mg/dl fordert. Die EMA-Kriterien wurden jüngst vom G-BA selbst als relevante Klassifikation von Hypoglykämien in Diabetesstudien im Rahmen des Versorgungsstudienkonzepts zu den Gliniden gefordert. Wir präsentieren hier Daten, die offenbar auch für den G-BA entscheidungsrelevant sein werden. Würden wir die Schwelle auf 70 mg/dl hochsetzen, würde man möglicherweise noch etwas stärkere und prominentere Vorteile des neuen Wirkstoffs sehen.

Wie gesagt, der angeführte Zusatznutzen besteht gegenüber dem SU primär in der Vermeidung von Hypoglykämien, die potenziell lebensbedrohlich sind.

Eine weitere Nebenwirkung der Sulfonylharnstoffe ist ausweislich der Fachinformation häufig, also in mehr als 10 Prozent der mit SU behandelten Patienten, eine Gewichtszunahme durch die permanente Insulinausschüttung. 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 Glucose in den Fettzellen. Dapagliflozin kennt diese Nebenwirkung nicht. Die Patienten nehmen wirkungsmechanismusbedingt ab. Das fügt sich in die Therapieziele des Typ-2-Diabetes ein. Ich hatte das IQWiG in früheren Nutzenbewertungen so verstanden, dass eine Gewichtszunahme auch eine unerwünschte Arzneimittelwirkung ist. Hinsichtlich der Bewertung der Glitazone oder des therapeutischen Nutzens von Exenatiden hat das IQWiG gesagt, das Gewicht sei patientenrelevant.

Zum Abschluss möchte ich noch etwas zum Themenkomplex Studienauflagen und -befristung sagen. Unsere beiden Firmen, BMS und AZ, führen derzeit eine große Outcome-Studie durch. Sie heißt DECLARE; so ist das Akronym. Die Patienten werden derzeit eingeschlossen. Wir planen, ungefähr 17.000 Patienten in die Studie aufzunehmen. Dabei wird Dapagliflozin auf eine mögliche Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Typ-2-Diabeterern untersucht. Die Studie soll 2019 berichten. Es bedarf auch solcher Zeiträume, um sorgfältig relativ hochwertige Erhebungen durchzuführen. Wir gehen daher davon aus, dass der G-BA den pharmazeutischen Unternehmen keine Plagiate ohnehin schon laufender internationaler Outcome-Studien wie der DECLARE-Studie auferlegt. Das wäre für uns auch ökonomisch fragwürdig, weil wir ungefähr 350 Millionen Euro in diese Studie investieren. Gemessen an der Versorgungsstudie zu den Gliniden müsste man den Zeitraum noch stauchen. Das würde eine noch teurere rein deutsche Studie bedeuten. Das ist ökonomisch kaum darstellbar und sicher auch nicht verhältnismäßig. Wir haben uns natürlich Gedanken gemacht: Wie kann man dem Wunsch nach mehr Evidenz begegnen? Wir können Ihnen heute keine Zusicherung oder Ähnliches geben. Wir haben zwei Fragestellungen, die möglicherweise auch für dieses Gremium relevant sind, mitgebracht. Es eine ist die sehr wichtige Frage, ob durch den Einsatz von Dapagliflozin im Vergleich zu den SU der erstmalige Insulineinsatz verzögert wird, also die Zeit bis zum erstmaligen Insulineinsatz – das wäre so ein Endpunkt – verlängert wird. Auch die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität könnte man als Endpunkt in einem solchen Studienkonzept mitführen. Ich weiß nicht,

wie Sie in der Vergangenheit Befristung und Studienkonzepte diskutiert haben. Wir stehen für ein Follow-up, für Diskussion und Beratung dazu immer zur Verfügung und möchten Gesprächsbereitschaft signalisieren.

Das sind die Punkte zur Ziffer 3, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

(Frau Dr. Nahnauer: Sie haben von zwei Fragen gesprochen; das war nur eine!)

– Zeit bis zum erstmaligen Insulineinsatz – –

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Und Lebensqualität mitlaufen lassen. Das war korrekt. – Sollen wir hier einen Cut machen, Herr Runge? Denn ich glaube, wir haben hinreichend Diskussionsstoff.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Genau.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bevor wir in die allgemeine Diskussion einsteigen, hätte ich eine Frage, auf die Sie nicht eingegangen sind. Lassen wir einmal die Problemstellung des möglicherweise vermehrten Eintretens von Harnwegsinfekten außen vor, lassen wir auch das Problem einer reduzierten oder möglicherweise fehlenden Wirksamkeit bzw. Kontraindikation bei Niereninsuffizienz außen vor und kommen wir einfach zu dem, was die FDA dazu gebracht hat, am Ende eine Zulassung nicht auszusprechen, nämlich zu der im Raum stehenden Fragestellung einer möglicherweise potenziell höher liegenden Risikoneigung beim Einsatz dieses Wirkstoffes für Brust- und Blasenkrebs. Haben Sie seit der Entscheidung der FDA irgendwelche Erkenntnisse gewinnen können? Die liegt bekanntermaßen drei oder dreieinhalb Jahre zurück. Oder arbeiten Sie in irgendeiner Form an der Gewinnung von Erkenntnissen? Denn das ist für mich bei der Fragestellung, die wir zu beurteilen haben, von erheblicher Relevanz. Ich stimme Ihnen zu, dass das Ganze größer ist als die Summe seiner Teile. Wir haben es hier mit einer neuen Wirkstoffklasse zu tun, wo an der einen oder anderen Stelle naturgemäß bestimmte Erkenntnisse nicht vorliegen können, die in anderen Bereichen sicherlich da sind. Aber das sind relevante Parameter. Bevor wir uns an Hypoglykämien und ähnlichen Dingen abarbeiten, ist diese Fragestellung für mich zunächst einmal eine ganz zentrale. Vielleicht kann dazu jemand etwas sagen, bevor wir in die Fragerunde gehen.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Generell gab es verschiedene Aspekte von der FDA. Es wurden Daten insgesamt angefragt. Wir haben bei der FDA die gleichen Daten eingereicht wie bei der EMA. Bei der EMA waren die Daten ausreichend, um zu sagen, das Benefit Risk Assessment ist in Ordnung. Wir haben seitdem weitere Studien laufen lassen, neue Studien aufgesetzt, generell, nicht speziell für diesen Aspekt. Wir haben dadurch natürlich mehr Daten gewonnen. Aktuell planen wir, im Sommer bei der FDA neu einzureichen. Wir haben sehr gute Gespräche laufen. Es gibt dementsprechend neue Daten-Cutoffs. Die Daten werden im Sommer mit der FDA besprochen. Wir sind sehr zuversichtlich, dass sie ähnlich entscheiden werden, wie es aktuell für Canagliflozin gelaufen ist. Dort haben wir auch weitere Daten bekommen, die Sie für die Beurteilung mit benutzen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie haben Daten, die Sie der FDA vorlegen werden. Ergibt sich daraus eine Beantwortung der Fragestellung, ob das im Raum stehende möglicherweise erhöhte Schadenspotenzial für diese beiden Tumorarten tatsächlich existiert? Denn meine Frage war nicht: Was legen Sie der FDA vor, und wird die möglicherweise zulassen? Vielmehr war das einer der Punkte, die in der Schaden-Nutzen-Saldierung dazu geführt haben, dass man gesagt hat: Nein, das Risiko ist uns zu groß. Das wäre für uns natürlich eine Frage, die bei Abwägung all der von uns abzuwägenden Gesichtspunkte von Bedeutung wäre. Gibt es Daten, die die im Raum stehende Vermutung widerlegen

können oder geeignet sind, Trends abzubilden? Oder gibt es nach wie vor keine Datenlage in diesem Bereich?

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Die Daten, die der EMA vorgelegen haben, waren dort ausreichend, um zu sagen, dass generell das Risiko für einen Tumor im Vergleich zum Komparator nicht erhöht ist. Es gibt Verschiebungen auf der Tabelle, keine signifikanten. Es gibt mehr Tumoren auf der Seite für Harnblasentumore, es gibt allerdings auch weniger Tumoren auf der Seite für Leukämien, Hautkrebs, Nierenkrebs und Ähnliches. Das heißt, es gibt numerische Imbalancen nach hier und dort. Generell wurden verschiedene Mechanismen mit der FDA besprochen, auch mit der EMA hinsichtlich eines möglichen Detection Bias. Wie gesagt, die EMA fand diese Daten ausreichend, um zu sagen – wie es in der Fachinformation zu sehen ist –, dass es kein erhöhtes Risiko für Tumoren gibt. Die neuen Daten werden zusätzlich der EMA zur Verfügung gestellt. Falls die sehen sollte, dass sich das Risikoverhältnis verändert, werden die Informationen entsprechend in der Fachinformation zu sehen sein.

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

**Frau Bickel:** Nichtsdestotrotz ist das möglicherweise erhöhte Karzinomrisiko Teil des Risk Management Plan, wenn ich das richtig gesehen habe. Dass es numerisch erhöhte Zahlen an Blasenkarzinomen und Brustkarzinomen und teilweise an Prostatakarzinomen gab, lässt sich sehen. Haben Sie denn – Sie haben gerade den Detection Bias angesprochen – möglicherweise andere Erklärungsmechanismen? Könnte Dapagliflozin zu einem erhöhten Risiko führen?

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Vom Wirkmechanismus her könnten wir das so gut wie ausschließen. Es gibt keine SGLT-2-Rezeptoren im Blasengewebe oder im Brustgewebe. Die Tierstudien haben generell kein erhöhtes Risiko für karzinogene Sachen gezeigt. Es gibt klare Hinweise für einen Detection Bias. Beim Brustkrebs ist es bei den Frauen besonders der Gewichtsverlust, der eine frühere Diagnostik ermöglicht hat. Wir haben auch gesehen, dass sämtliche Brusttumore innerhalb des ersten Jahres aufgetreten sind. Das heißt, die Patientinnen hatten einen großen Gewichtsverlust und konnten es früher fühlen, bzw. beim normalen Check-up wurde es früher diagnostiziert. Generell ist ein Jahr keine Zeit, in der sich ein Tumor entwickeln kann. Auch beim Blasenkrebs ist alles sehr früh aufgetreten, innerhalb der ersten ein, zwei Jahre. Wir haben mittlerweile Studien über vier Jahre hinweg. Es gab keine weiteren späten Fälle. Wie gesagt, durch die Harnwegsinfektionen haben wir generell in den Studien erhöhte Mechanismen gesehen, dass dort mehr Untersuchungen gemacht worden sind. Das heißt, die Patienten, die Dapagliflozin bekommen haben, haben mehr Untersuchungen hinsichtlich Harnwegsinfektionen und Hämaturie bekommen, wodurch die Patienten weiteren Untersuchungen zugeführt worden sind. Wir haben bei allen Patienten gesehen, bei denen ein Blasenkarzinom diagnostiziert worden ist, dass es typische Patienten waren: Männer im mittleren Alter, sämtliche waren Raucher mit entsprechenden Risikofaktoren. Die meisten von ihnen hatten, bevor sie mit der Einnahme begonnen haben, eine Hämaturie gezeigt, das heißt, sie hatten Blut im Urin, was ein typisches Vorzeichen dafür ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau Bickel? – Weitere Fragen, bitte. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe eine Nachfrage zu Ihrer Angabe des Vorteils einer Blutdrucksenkung. Es gibt im Diabetesbereich ein nicht ganz unbekanntes Beispiel, wo auch für ein neues Diabetesmedikament eine Blutdrucksenkung im Vergleich zu anderen Diabetesmedikamenten als Vorteil postuliert

wurde, mit Blick darauf, dass man davon ausgehen kann, dass es ein besseres kardiovaskuläres Risikoprofil gibt und in weniger kardiovaskulären Ereignissen resultiert. Eines dieser Medikamente ist nicht mehr auf dem Markt. Das andere ist in der Verordnung eingeschränkt. Es geht um die Gruppe der Glitazone. In der Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft zu der Positivliste 2002 wird der Vorteil der Blutdrucksenkung noch hervorgehoben. Wie können Sie sich also sicher sein, dass Sie die Blutdrucksenkung, die Sie jetzt mit Ihrem Medikament sehen, als einen Zusatznutzen postulieren, wo doch bei den Glitazonen genau das Gegenteil passiert ist?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Runge, bitte.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** „Sicherheit“ ist ein starker Begriff. Ich glaube, wir wissen alle, dass wir bei der frühen Nutzenbewertung nicht in einem binären Feld unterwegs sind. Das Glitazonbeispiel hören wir in jeder Anhörung zu anderen Wirkstoffklassen. Ich habe auf der Basis der Erfahrung der letzten Anhörung ein bisschen Hausaufgaben gemacht. Ich zitiere aus dem *arznei-telegramm* von 1996 zum Thema Metformin. Da heißt es:

Nach Daten zweier kontrollierter und einer offenen Studie sterben unter dem Biguanid Metformin ... insgesamt und an kardiovaskulären Ereignissen deutlich mehr Patienten mit Typ-II-Diabetes als unter Scheinmedikament oder Sulfonylharnstoff allein. Bis Studien vorliegen, die klinischen Nutzen und langfristige Sicherheit des Biguanids belegen, erscheint uns unverändert Zurückhaltung bei der Verordnung von Metformin ratsam.

Es geht immer in beide Richtungen. Was wir nur machen können, ist, die Daten vorzulegen, die wir haben. Keiner stellt in Frage, dass Metformin ein Standardtherapeutikum in der Diabetestherapie ist. Auch da lag man bei der frühen Bewertung nicht ganz richtig, wie dieses Zitat zeigt. Die Frage ist: Was passiert mit dem Patienten in der echten Versorgung? Da ist es für den Arzt in der Einstellung dieses Diabetikers relevant, dass der blutdrucksenkende Effekt da ist. Die Antwort, die Sie haben wollen, können wir Ihnen heute schlichtweg nicht geben. Deswegen machen wir auch Outcome-Studien wie die DECLARE-Studie. Ich würde Ihnen gerne eine bessere Antwort geben. Aber es ist, wie es ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Runge. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Ich hätte eine Frage zu den Endpunkten. Die Lebensqualität wurde nicht gemessen, nehme ich an.

Sie haben gerade die Nationale Versorgungs-Leitlinie zitiert. Da ist 5 Prozent Reduktion beim BMI beschrieben. Sie haben eher das Gewicht ausgewertet. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Herr Pfeil kann das beantworten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Pfeil, bitte.

**Herr Pfeil (Bristol-Myers Squibb):** Ich würde gern den Teil der Lebensqualitätsfrage beantworten. Es ist in der Tat so, dass wir in der Kombinationstherapie mit Metformin in der Studie den DTSQ gegen den Sulfonylharnstoff angewendet haben, also den Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, den Sie sicherlich kennen. Den haben wir zu drei Messzeitpunkten genutzt, zum Zeitpunkt null, nach einem halben Jahr und nach einem Jahr. Wir sehen einen kleinen Trend, dass Dapagliflozin besser abschneidet als Sulfonylharnstoffe. In beiden Gruppen wurde die Therapiezufriedenheit gesteigert, tendenziell etwas besser unter Dapagliflozin. Der Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant. In einem Teil der Studien zur Kombination mit Insulin – das ist der zweite Teil – haben wir den EuroQol EQ-5D angewendet. Hier kann man aufgrund der relativ großen Insensitivität des In-

struments leider überhaupt keine Aussage treffen. Jetzt fragen Sie sicherlich: Warum haben wir dieses Instrument genutzt? Das liegt einfach daran, dass andere Gesundheitssysteme diesen Bogen sehr gerne nutzen, um die qualitätsadjustierten Lebensjahre zu berechnen und in die gesundheitsökonomischen Modelle einzukalkulieren, die verpflichtend vorgelegt werden müssen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Pfeil. – Wer antwortet zu BMI und Gewicht?

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Frau Teupen, ich habe gerade nochmals nachgesehen. Es geht in der Tat in der Versorgungsleitlinie um eine 5-prozentige Gewichtsabnahme, also nicht um eine 5-prozentige Reduktion des BMI. Das steht auf Seite 24. 5 Prozent betrifft den BMI von 27 – 35 kg/m<sup>2</sup>. Bei einem BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> soll das Therapieziel eine mehr als 10-prozentige Gewichtsabnahme sein.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Frau Teupen? – Herr Diederich, bitte.

**Herr Dr. Diederich (AkdÄ):** Ich habe zwei Punkte. Punkt eins, Blutdrucksenkung. Gewichtsreduktion macht auch eine Blutdrucksenkung. Ist die Blutdrucksenkung ein additiver Effekt durch die Substanz, oder ist das auf die Gewichtsreduktion zurückzuführen?

Punkt zwei ist uns wichtiger. Die Arzneimittelkommission fürchtet mehr die erwähnten Risiken. Ich habe das so gelesen, dass wir 2.400 Verumpatienten haben, etwas weniger Placebopatienten. In dieser Verumgruppe sind siebenmal Harnblasenkarzinome aufgetreten – um das auf den Punkt zu bringen. So habe ich das erfasst. Das macht uns Sorgen. Das ist viel. Das ist im allgemeinen Betreuungsmuster nicht gut zu erfassen. Ein Karzinom ist in der klinischen Betreuung ein entscheidender Faktor, den man sehr gut beachten muss. Können Sie darlegen, ob die Patientenzahlen, die ich aufgeführt habe, richtig sind?

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Den ersten Teil beantwortet Frau Pahor.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Pahor, bitte.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Bezüglich der Blutdrucksenkung. Mit Dapagliflozin wird vermehrt Urin ausgeschieden. Das hat einen diuretischen Effekt. Das ist letztendlich der Effekt, der dazu führt, dass der Blutdruck gesenkt wird. Möglicherweise spielt eine Gewichtsabnahme ebenfalls eine Rolle.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Ja, die Zahlen stimmen zum damaligen Zeitpunkt. Mittlerweile haben wir mehr Patienten. Das heißt, in den neuesten Analysen sind wir jetzt in der DAPA-Gruppe generell – unabhängig von den verschiedenen Dosierungen, weil alles zusammengepoolt ist – bei über 5.000 Patienten. Insgesamt haben wir sechseinhalbtausend Patientenjahre zusammen an Erfahrung. Die Zahl der Blasenkarzinome hat sich nicht geändert.

**Herr Dr. Diederich (AkdÄ):** Es ist bei der absoluten Zahl geblieben. Ist das so?

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Ja.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das heißt, es sind nicht mehr als die sieben, niemand ist dazugekommen?

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Nach dem aktuellen Stand, ja.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Nahnauer, bitte.

**Frau Dr. Nahnauer:** Ich habe auch eine Frage hinsichtlich des Blutdrucks, obwohl wir uns immer wieder in Erinnerung rufen sollten, dass Sie ein Diabetesmedikament haben, das den Diabetes beeinflussen soll. Dennoch zum Blutdruck: Sie hatten gesagt, dass es vergleichsweise wie Hydrochlorothiazid wirkt. Ich kann mich noch gut an die Bewertung und an die Diskussion der Blutdruckpräparate erinnern. Damals ging ein Aufschrei durch die Republik, dass man Diuretika nicht als first line einsetzen sollte, weil das den Arbeitenden schwer zuzumuten sei. Jetzt dreht sich die Argumentation ein bisschen. Das finde ich erstaunlich.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Da wir nicht zu den Rufenden der Republik gehört haben, kann ich das nicht kommentieren. Wir können nur die Daten vorlegen, die wir dazu haben. Ich bin – das müssen Sie mir nachsehen – mit den Bewertungen der Antihypertonika nicht vertraut und habe mich – ich glaube, auch jemand aus unserem Hause – dazu in dieser Weise nicht geäußert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage, Frau Nahnauer.

**Frau Dr. Nahnauer:** Halten Sie das vor diesem Hintergrund für Berufstätige geeignet?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Pahor.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Wir reden hier wirklich von einer kleinen Menge zusätzlichen Volumens, das verloren geht und die Blutdrucksenkung herbeiführt. Es ist kein Blutdrucksenker. Es ist ein Blutzuckermedikament, der einen Nebeneffekt hat, der für viele Patienten mit Typ-2-Diabetes vorteilhaft ist.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Entschuldigung, wenn ich hier einhake. Frau Rohwedder sagte, sie hätte eine Korrektur zu den Zahlen.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Die Zahl, die aktuell Stand für Blasenkarzinom in der offiziellen Fachinformation ist, ist neun. Neun zu eins ist das Verhältnis.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann haben wir als Nächstes Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe zwei Nachfragen zu zwei Punkten, die Sie ansprachen. Punkt eins betrifft die Gewichtsabnahme. Frau Pahor, Sie haben gerade gesagt, dass es hauptsächlich Wasserverlust sei. Wenn ich mich richtig erinnere, Herr Dr. Runge, sagten Sie, dass es Fett ist. Könnten Sie den Anteil benennen, was Fett- und was Wasserverlust ist?

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Ich habe gemeint, es ist ein gewisses Volumen, das über den Tag verloren geht. Es gibt aber eine Studie, die letztendlich explizit die Zusammensetzung des Körpers unter Dapagliflozinthherapie gemessen hat. Dort wurde festgestellt, dass der dauerhafte Gewichtsverlust darauf basiert, dass viszerales und subkutanes Fett verloren geht.

**Frau Bickel:** Ich hätte noch eine zweite Frage. Ich bin gerade etwas gestolpert, auch in der Auswertung zu Saxagliptin/Metformin. Das betraf auch Sie. Da hatten Sie eine Hypoglykämiegrenze < 50 mg/dl als bestätigte Hypoglykämie. Sie wählen jetzt eine Grenze von 63 mg/dl pro bestätigter Hypoglykämie. Ich kann mir nicht erklären, warum Sie unterschiedliche Werte benennen.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Das sind zwei unterschiedliche Programme. Das eine ist mit 63 mg/dl, das andere mit 50 mg/dl gelaufen. Wir haben für die Auswertung des Dossiers die 50er-

Werte nachgeliefert. Die in der Stellungnahme befindliche Rate bezieht sich auf die bestätigten Hypoglykämien, die < 50 mg/dl sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau Bickel? – Herr Professor Gallwitz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (Deutsche Diabetes Gesellschaft):** Ich wollte kurz zurückkommen auf die Bemerkung von Herrn Kaiser. Ich finde den historischen Vergleich mit dem Thiazolidindion nicht angebracht, weil beide Substanzklassen einen völlig unterschiedlichen Wirkmechanismus haben. Ich denke, es geht hier eindeutig um die Frage der Vergleichstherapie und hier vor allem um die Frage: Dapagliflozin, Sicherheit im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen. Ich möchte hier darauf hinweisen, dass das Hypoglykämierisiko, das durch Sulfonylharnstoffe gegeben ist, sehr viel höher ist. Es gibt neuere Studien, die belegen, dass schwere Hypoglykämien die Mortalität um etwa das Dreieinhalbfache erhöhen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Diederich.

**Herr Dr. Diederich (AkdÄ):** Ich möchte auf das andere Risiko, den Harnwegsinfekt, eingehen, und fragen, ob neuere Daten da sind. Als Kliniker hat man vor einer Harnwegsinfektion zunächst keine Angst. Wenn Urosepsis jedoch bei multimorbiden Patienten auftritt, ist das schon eine Komplikation, die mit Mortalität belegt ist. Können Sie da aktuellere Daten bieten, ob wir harnwegsinfektassoziierte Intensivstationsaufenthalte hatten? Das war bis jetzt nicht dargelegt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Rohwedder, bitte.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Ja, generell haben wir hinsichtlich Infekten der unteren und der oberen Harnwege untersucht, schwerere Infektionen inklusive der Niere. Was Niereninfektionen angeht, gibt es nur sehr wenige Fälle. Da sind wir absolut ausbalanciert, was Dapagliflozin bzw. Placebo oder Komparator angeht. Es gibt keinen Unterschied, was die schweren Infektionen angeht.

**Herr Dr. Diederich (AkdÄ):** Ich bin kein Urologe. Aber ich denke, eine Harnwegsinfektion hat ein potenzielles Risiko von wahrscheinlich 1 bis 2 Prozent für eine Urosepsis, die Intensivstation erfordert. Das müsste man nachlesen. Es wundert einen, dass das bei Ihren Harnwegsinfekten nicht aufgetreten ist. Man muss natürlich dazusagen: Das sind Patienten, die gut überwacht sind. Man würde postulieren, dass im breiten Anwendungsbereich sehr zu beachten ist, dass eine solche Komplikation vor Augen ist, dass das in der breiten Anwendung einfach häufiger passieren wird, weil man die Patienten nicht so gut erfasst.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Wir haben die Harnwegsinfekte in der klinischen Entwicklung von Dapagliflozin tatsächlich sehr genau nachverfolgt. Sie waren mild im Verlauf und traten häufig am Anfang auf. Es wurde die in der Literatur bekannte Tatsache bestätigt, dass viele Typ-2-Diabetiker eine asymptomatische Bakteriurie haben. Es gab keine erhöhte Anzahl der oberen Harnwegsinfektionen und auch nicht Urosepsis.

**Herr Hecken (Vorsitzender):**

Reicht Ihnen das, Herr Diederich, oder haben Sie eine Nachfrage? – Frau Schwabe.

**Frau Dr. Schwabe:** Ich habe eine Reihe von Fragen. Erstens. Sie haben in Ihrer Stellungnahme eine Graphik, in der Sie die Anzahl der Hypoglykämien über den Verlauf der vergleichenden Studie zu Gli-



pizid darstellen. Das sind die bestätigten hypoglykämischen Ereignisse mit einem Blutzuckerwert < 50 mg/dl. Mich würden die schwerwiegenden Hypoglykämien interessieren. Sind welche aufgetreten? Wenn ja, wie viele?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Pahor, bitte.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Ganz wenige. Es ist kein einziger unter DAPA aufgetreten. Es waren, glaube ich, drei unter SU.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Schwabe, nächste Frage.

**Frau Dr. Schwabe:** Waren die zu Beginn der Studie oder zu welchem Zeitpunkt? Können Sie dazu etwas sagen?

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Die drei Hypoglykämien? – Dazu habe ich die Information nicht.

**Frau Dr. Schwabe:** Die zweite Frage. Sie schreiben, die Blutdrucksenkung bewerten Sie als eine Reduktion schwerwiegender Symptome. Meine Nachfrage dazu ist: Zeigt sich das in den Studien? Gibt es schwerwiegende Symptome, die reduziert worden sind? Denn in der Fachinformation zu Forxiga wird der blutdrucksenkende Effekt eher als ein Risiko dargestellt. Es heißt ausdrücklich, dass man aufpassen soll insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Risiken, dass sie durch diesen blutdrucksenkenden Effekt nicht eine Hypotension erleiden; insbesondere könnte in Kombination mit Diuretika das Renin-Angiotensin hemmende System noch aktiviert werden. In der Studie scheinen eher Symptome der Hypotension aufgetreten zu sein. Welche schwerwiegenden Symptome haben sich in den Studien tatsächlich reduziert?

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Wir haben letztendlich durch Hypertonie verbunden als Surrogatparameter für kardiovaskuläre Endpunkte. Deswegen haben wir das als Vermeidung der unerwünschten Symptome, der schwerwiegenden Symptome genannt. In der Studie gab es keine erhöhte Neigung zu Hypotension, Kollaps oder Ähnlichem. Dass wir das tatsächlich in der Fachinformation haben, basiert darauf, dass es ein Wirkprinzip ist. Die diuretische Wirksamkeit kann zu einer Hypotension führen. Natürlich muss der behandelnde Arzt dafür aufmerksam sein und wissen, dass das bei seinen Patienten passieren kann. Bei Patienten, die hypovolämisch sind, bei älteren Patienten zum Beispiel, sollte er darauf ein Augenmerk haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Schwabe.

**Frau Dr. Schwabe:** Meine letzte Frage bezieht sich auf die Reduktion der Insulindosis. Die Reduktion von Insulin betrachten Sie als patientenrelevanten Endpunkt. Mir ist nicht ganz klar geworden, welche Symptome sich für den Patienten dadurch bessern, dass er weniger Insulin spritzen muss. In der Lebensqualität zeigt es sich offensichtlich nicht. In welchen Bereichen zeigt es sich denn?

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Letztendlich basiert diese Aussage darauf, dass die Patienten weniger spritzen müssen und dadurch etwas mehr Flexibilität haben. Die Lebensqualitätsbefragung in der Studie zu Add-on Insulin wurde nicht durchgeführt. Deswegen können wir dazu nichts sagen.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Vielleicht eine Ergänzung. Zunächst einmal haben wir angeführt, dass der G-BA selber bei der Begründung der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Insulindosiseinsparung hingewiesen hat.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie hatten das ja wörtlich vorgelesen.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Ich gehe davon aus, dass das auch weiterhin Bestand hat. Das ist das eine.

Das Zweite ist, dass die Rückmeldung, die wir bekommen haben, die ist, dass es durchaus gewünscht ist, Insulindosis einzusparen, etwa bei Patienten, die schon eine lange Diabeteskarriere haben. Vielleicht können sich die Diabetologen dazu äußern. Ich bin keiner. Deswegen kann ich es wahrscheinlich nicht so gut beantworten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Runge. – Herr Dr. Schnell. Diabetologe ist das Stichwort. Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Schnell (Forscherguppe Diabetes):** Ich spreche heute auch für den Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, deren Vertreter heute hier nicht anwesend sein kann. Wir möchten darauf hinweisen, nachdem wir in diesem Jahr der dritten Anhörung hier beiwohnen können, dass wir in Deutschland immer noch eine ungenügende Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes haben. Wir möchten dem Eindruck entgegenwirken, dass die Vergleichsmedikation, auf die wir hier immer zu sprechen kommen, Sulfonylharnstoffe, wirklich weiterhin für uns ein ungenügendes Wirkprinzip darstellt, was in Deutschland bisher nie evaluiert worden ist. Angedacht war, eine Nutzenbewertung durch das IQWiG durchführen zu lassen. Der G-BA hat im Jahre 2005 das IQWiG beauftragt, eine Nutzenbewertung für Metformin und Sulfonylharnstoffe durchführen zu lassen. Im Jahre 2009 ist dieser Auftrag zurückgezogen worden. Für diese beiden Substanzen ist nie eine Nutzenbewertung nach den Kriterien, um die auch hier immer wieder gerungen wird, durchgeführt worden. Daher kommen wir bei jeder möglichen Nutzenbewertung bei neuen Substanzen an eine Grenze, weil wir für die Vergleichssubstanz Sulfonylharnstoffe, um die es hier immer wieder geht, keine eigene Nutzenbewertung und damit auch kein Qualitätsassessment vorliegen haben. Ich gebe das zu bedenken und möchte heute darauf hinweisen.

Ferner möchte ich auch darauf hinweisen, dass wir immer wieder vor die Situation gestellt werden – auch mit der jetzigen Nutzenbewertung –, dass die Kriterien des IQWiG auch bei Sulfonylharnstoffen immer wieder verändert werden. Aktuell heißt es – deshalb sind viele Studien zur Vergleichbarkeit der Sulfonylharnstoffe ausgeschlossen worden –: 24-wöchige Studiendauer. Im IQWiG-Gutachten zum inhalativen Insulin vor einigen Jahren wurden ausdrücklich Vergleichsstudien zu 12 Wochen herangezogen und in diese Nutzenbewertung einbezogen.

Das sind die beiden Aspekte, auf die ich hinweisen möchte. Ich gebe Ihnen zu bedenken, wie das die ganze Diskussion – wir fühlen das alle auch – immer wieder erschwert, weil wir kein klares Kriterium für die Vergleichssubstanzen haben und weil für die Vergleichssubstanzen, auf die eingegangen werden soll, gar keine eigene Nutzenbewertung vorliegt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Schnell. – Frau Malack.

**Frau Malack:** Ich hätte drei Fragen. Erstens. Gibt es Daten, die die Hypotonie bei Patienten mit Gewichtsabnahme und ohne beschreiben, dass man sehen kann, wie weit der Effekt auf die Gewichtsreduktion zurückzuführen ist?

Zweitens. Gibt es Daten, die nachweisen, dass Medikamente bezüglich Hypertonie eingespart oder abgesetzt werden können? Ansonsten würde ich das fast eher als Wechselwirkung sehen, was nicht unbedingt einen Zusatznutzen darstellen würde.

Drittens. Ist Dapagliflozin für Patienten mit normalem Gewicht und normalem Blutdruck geeignet?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Frau Rohwedder.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Wir haben das in den Studien in unterschiedlichen Designs getestet. In den anfänglichen Studien haben die Patienten ihre Blutdruckmedikamente einfach weiter bekommen. Sehr viele der Patienten hatten natürlich einen Hypertonus und erhielten Antihypertensiva. Da haben wir festgestellt, dass es konsistent in den verschiedenen Studien zu einem Blutdruckabfall kam, der im Vergleich zum Komparator oder Placebo nicht vorhanden war. In einzelnen Studien haben wir dann für die ersten acht Wochen festgelegt, dass die Antihypertensiva nicht verändert werden durften außer im Fall von zu niedrigen oder zu hohen Werten, um wirklich eine klare Aussage hinsichtlich des Blutdruckeffektes treffen zu können. Dort konnte man ganz klar sehen, dass es im Placebo-Arm teilweise gar keine Veränderung gab und eine signifikante Absenkung im Dapagliflozin-Arm. Somit ist dort der Effekt klar gezeigt worden, nicht nur als eine Beobachtung während dieser Zeit.

(Frau Malack: Mit welchen Folgen?)

– Was meinen Sie damit?

**Frau Malack:** Hatte der Effekt klinische Folgen für die Patienten oder nicht? Es ist schön, wenn ein Effekt gezeigt wird.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Sie meinen, ob die Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse dadurch gesenkt wurde?

(Frau Malack: Ja!)

– Die Studie zu kardiovaskulären Ereignissen wird durchgeführt. Dazu haben wir die Metaanalyse der Phase-II- und Phase-III-Studien zu Dapagliflozin, die ein tendenziell besseres Profil von DAPA zeigen. Aber wir haben keine harten Endpunkte, wenn Sie das meinen.

**Frau Malack:** Sie haben gesagt, entweder das senkt so stark, dass auch die Blutdruckmedikation geändert werden muss, oder nicht. Wenn es um 2 – 5 mm Hg gesenkt wird, ist die Frage: Hat das wirklich klinische Relevanz für den Patienten? Es ist schön, wenn der Effekt signifikant ist. Aber mit welchen Folgen für den Patienten?

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Herr Mühlbauer von der AkdÄ hat mir in einem Gespräch einmal gesagt, bei einem Diabetespatienten zählt jeder Millimeter auf der Quecksilbersäule. Mehr kann ich dazu auch nicht sagen. Wir kommen jetzt zu Rede und Gegenrede. Was wir können, ist: Wir beschreiben den Effekt. Wenn Sie als Arzt das Produkt einsetzen, gibt es einmal den Hinweis, den Frau Schwabe eben nannte: Sie müssen aufpassen, wie die Blutdruckentwicklung ist, wenn Sie das Präparat zusätzlich geben, und zwar aufgrund des diuretischen Effektes. Das kann dazu führen, dass Sie die Dosis des Blutdrucksenkers verringern oder dass Sie ihn nicht mehr nehmen müssen. Wir haben uns in Studien angesehen, wie der Effekt ist. Wir reden hier von Studien der Phase II und III, die wir in einem Zulassungskonvolut vorlegen. Die Frage, die Sie eigentlich interessiert, ist: Wie ist das in vier oder fünf Jahren? Dazu sagte Frau Pahor zu Recht: Da machen wir die Studien. Aus diesem Dilemma kommen wir nicht heraus. Wir sind in der Frühbewertung.

**Frau Malack:** Die Frage ist eigentlich eher, warum Sie in diesem Punkt einen Zusatznutzen sehen. Es ist schön, dass Sie diesen Punkt mit erfassen und dass Sie sagen, er ist signifikant. Es stellt sich

aber die Frage: Warum ist das ein Zusatznutzen, dass der Arzt vermehrt darauf achten muss, dass der Patient keine Hypotonie bekommt?

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Weil Normotonie, also normaler Blutdruck, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in der Therapie angestrebt werden soll.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Malack, waren das Ihre Fragen, oder haben Sie noch weitere? – Dann Frau Engelhardt.

**Frau Dr. Engelhardt:** Haben Sie unter Dapagliflozin auch Elektrolytentgleisungen beobachtet?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten?

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Frau Rohwedder.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Generell haben wir natürlich sehr genau darauf geachtet, dass es gerade zu Beginn der Therapie zur Natriumausscheidung mit dem Urin kommt. Das ist ein transienter Effekt, der nicht weiter anhält. Generell gab es natürlich einzelne Patienten mit Elektrolytverschiebung, allerdings genauso häufig im Dapagliflozin-Arm wie im Vergleichsarm.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Muehlbauer, bitte.

**Frau Muehlbauer:** Sie schreiben in der Fachinformation, dass bei einem Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis an der Leber auftrat, und bezeichnen das als arzneimittelinduzierte Hepatitis und/oder Autoimmunhepatitis. Gab es weitere Fälle? Liegen Ihnen neue Erkenntnisse vor? Oder war das ein Einzelfall?

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Das ist ein Einzelfall, der aufgetreten ist. Wir haben keinen vergleichbaren Fall bis dato erhalten. Zu dem Patienten haben wir immer noch Kontakt und versuchen weitere Informationen zu bekommen. Die Diagnose ist, wie dort beschrieben, immer noch nicht definitiv. Allerdings konnten wir auch sehen, dass der Patient mittlerweile zwei Jahre nach Absetzen der Medikation immer noch starke Fluktuationen hat und teilweise wieder stark erhöhte Leberwerte, was für unabhängige Hepatologen ganz klar als Zeichen gesehen wurde, dass es eher unwahrscheinlich ist, dass es dort einen Zusammenhang gibt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Rohwedder. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe zwei Punkte. Der eine Punkt geht um die schwerwiegenden Hypoglykämien. Vielleicht als Information, weil Sie das eben nicht parat hatten, Frau Pahor: Die sind alle bis Woche 35 aufgetreten, also zum Frühbeginn der Studie, nicht in einer Phase, wo sich die Werte zwischen Sulfonylharnstoffen und Glipizid angeglichen haben.

Meine konkrete Frage zu der Studie ist folgende: Sie haben aufgrund verschiedenster Studienergebnisse eine Einschränkung in der Zulassung bekommen und konsequenterweise und richtigerweise in dem Dossier eine sogenannte Zielpopulation gebildet, diejenige Population aus den Studien, für die Dapagliflozin auch zugelassen ist. Da geht es um die Kriterien Alter, glomeruläre Filtrationsrate und Behandlung mit Schleifendiuretika. Aus den Informationen zu dieser Kombinationsstudie Dapagliflozin plus Metformin versus Glipizid plus Metformin zu diesen einzelnen Kriterien lässt sich nicht ableiten, warum Sie eine solche Imbalance in den Patientenzahlen bei der Zielpopulation bekommen. Sie haben insbesondere unter Dapagliflozin, selbst wenn sie diese Patientenzahlen aufsummieren, also die-

jenigen, die ein zu hohes Alter haben, diejenigen, die eine zu niedrige glomeruläre Filtrationsrate haben, und diejenigen, die mit Schleifendiuretika behandelt werden, deutlich weniger Patienten, als Sie aus der Studie ausgeschlossen haben, um die Zielpopulation zu erreichen. Sie kommen, glaube ich, auf 315 oder 318 Patienten. Die drei Gruppen insgesamt, wobei es auch Überschneidungen geben wird, machen nur knapp 60 Prozent aus. Sie haben über 80 ausgeschlossen und sind bei knapp 60, während es bei Sulfonylharnstoffen ungefähr stimmt. Sie bekommen also einen Unterschied von circa 10 Prozent absolut, über 30 Patienten. Können Sie das irgendwie erklären?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Pahor.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Wir haben die Daten nicht selber ausgewertet. Das ist im Mutterkonzern in Wilmington durchgeführt worden. Wir haben die Anfrage an das globale Team gestellt. Die haben uns die entsprechenden Daten geliefert. Diese wurden entsprechend den Qualitätschecks durchgezogen, die in der pharmazeutischen Industrie bei der Datenauswertung üblich sind. Ich gehe davon aus, dass diese Daten korrekt sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich hatte Herrn Kaiser nicht so verstanden, dass er die Inkorrektheit der Daten in den Raum stellt, sondern nach einer Erklärung für dieses Ergebnis gefragt hat. Das ist einfach der Punkt. Wir unterstellen, dass die Daten richtig sind, sonst bräuchten wir gar nicht darüber zu sprechen, sondern würden sagen: Die sind grottig, ab in die Tonne! Was Herrn Kaiser interessiert, weil es ein bisschen aus der Reihe läuft: Wie kann man sich das Ergebnis, das wir als korrekt unterstellen, erklären? – Das können Sie nicht.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Wir sehen uns das gerne an und kommen dann auf Sie zurück.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Diederich, bitte.

**Herr Dr. Diederich (AkdÄ):** Ich wollte zu der Frage Stellung nehmen: Was bringt eine Insulinreduktion im klinischen Alltag? Grundsätzlich ist eine Insulinreduktion immer für die Gewichtsregulation besser. So ist es auch in der Studie unter Dapagliflozin gezeigt worden. Man muss allerdings sagen: Unter Insulin habe ich ohnehin Hypoglykämien. Die Risiken, Dapagliflozin zusätzlich zu geben, die wir diskutiert haben, würden mich nicht dazu bewegen, diesen gewichtsreduzierenden Effekt mit Dapagliflozin zu nutzen und das Risiko einzugehen. So muss man argumentieren. Insulintherapien bedeuten zwischen einer und fünf Injektionen pro Tag. Wenn man es schafft, eine Injektion zu sparen, hat das einen gewissen Effekt auf die Lebensqualität. Aber bei der Insulinklientel – das möchte ich als Kliniker sagen – würde ich die Risiken Harnblasenkarzinom und Harnwegsinfekt wegen einer etwas besseren Gewichtsregulation nicht eingehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Diederich. Sie sagten, wenn es zu schaffen sei, eine Injektion pro Tag einzusparen. Wenn ich Herrn Runge eben richtig verstanden habe, gab es Gruppen, bei denen Sie – ich habe den Wert nicht mehr exakt parat – von 44,6 oder 44,63 Prozent gesprochen hatten; Sie mögen das bitte berichtigen. Das nur, damit wir das quantifizieren können jenseits der Frage, ob das in der Schaden-Nutzen-Relation, die Herr Dr. Diederich gerade angesprochen hat, richtig ist. Ich hatte in Erinnerung, dass von etwa 44 Prozent die Rede war.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Genau. Es ging letztendlich um die Dosisersparung, um einzelne Einheiten, die pro Tag eingespart werden können. Im Monotherapiearm, also bei Patienten, die nur mit Insulin behandelt wurden, sind es mehr als 22 Einheiten pro Tag gewesen. Das deutet darauf hin

– da werden Sie mir sicherlich recht geben –, dass die Insulresistenz rückläufig ist. Das ist das Schöne daran; mit unserem Wirkmechanismus können wir an Diabetes wirklich etwas leisten.

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

**Frau Dr. Nahnauer:** Die Diskussion ist schon ein bisschen dahingegangen. Auf Herrn Schnell wollte ich noch die Bemerkung loswerden, dass wir immer wieder Nichtunterlegenheitsstudien gegenüber den Sulfonylharnstoffen sehen. Das heißt, einen bestimmten Stellenwert haben sie. Sonst würde man diese Studien nicht machen. Wenn man die Sulfonylharnstoffe als so risikoreich einschätzen würde, wie Sie das gerade geschildert haben, würde man Überlegenheitsstudien machen.

**Herr Dr. Schnell (Forscherguppe Diabetes):** Darf ich direkt darauf eingehen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr Dr. Schnell (Forscherguppe Diabetes):** Mein Punkt war der, dass wir eine Nutzenbewertung in der Form, wie wir sie von Medikamenten, die in den Markt gelangen, aktuell fordern, für keinen Sulfonylharnstoff bisher haben. Die Frage ist: Warum hat man das 2005 in Auftrag gegeben? Die Nutzenbewertung wurde nie erstellt. 2009 hat man den Auftrag zurückgezogen. Wir hätten dann die Möglichkeit, die Sulfonylharnstoffe – um bei Ihrem Beispiel zu bleiben – unabhängig zu evaluieren, und müssten uns nicht immer auf sie als „state of the art“-Diabetesmedikation beziehen.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Vielleicht darf ich dazu ergänzen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Machen Sie es, Frau Pahor, ich gestatte es, weil ich großzügig bin. Bitte schön.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Danke schön. – Die Vergleiche versus SU werden von der EMA gefordert. Die Nichtunterlegenheitsstudie im Punkt HbA1C ist letztendlich ein valider Endpunkt, weil wir wissen, dass SUs effektiv HbA1C senken, zumindest für das erste Jahr. Sie verlieren zwar relativ schnell an Wirksamkeit, aber es geht um den Vergleich und den Effekt auf andere Endpunkte, die ein orales Antidiabetikum mitbringen soll.

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

**Herr Müller:** Ich möchte bei den Tumorinzidenzen bohren. Sie haben korrigiert und gesagt, es gebe 9 Fälle bei etwa 5.000 Patienten. Auch diese Größenordnung wäre relevant. Sie sagen, Sie haben in Deutschland etwa 10.000 Patienten eingestellt. Das wären dann etwa 20 neue Fälle. Können Sie vielleicht sagen, wie die Inzidenzen in den Vergleichsgruppen waren, und zwar für beide Tumorentitäten, also das Harnblasenkarzinom und das Brustkarzinom, damit wir das nochmals sehr deutlich haben? Vielleicht können Sie auch ergänzen: Gibt es Informationen von Ihnen oder auch von der AkdÄ, was die Pharmakovigilanz in den Monaten angeht, die das Produkt in der Versorgung ist?

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Die genauen Zahlen kann ich Ihnen gerne gleich herausuchen, damit ich sie Ihnen wirklich exakt sagen kann. Der Stand neun zu eins ist der, der in der aktuellen Fachinformation drin ist, der der EMA vorlag und entsprechend in Ordnung ist. Die 10.000 waren darauf bezogen: Insgesamt haben wir 10.000 Patientenjahre Erfahrung in den Studien. Für Dapagliflozin sind wir bei sechseinhalbtausend Patientenjahren, die uns aus den Studienprogrammen vorliegen. Nach meinem Erkenntnisstand wurde uns durch irgendwelche Spontanmeldungen, nachdem es auf

dem Markt ist, kein neuer Fall bekannt, ebenso gibt es aus den Studien keinen neuen Fall. Die genauen Zahlen kann ich Ihnen gleich nachreichen, wenn Sie möchten.

**Herr Müller:** Die Frage war, was Sie mit neun zu eins meinen.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Neun Patienten im Dapagliflozin-Arm hatten eine Diagnose Harnblasenkarzinom und ein Patient im Vergleichsarm.

**Herr Müller:** Können Sie die Zahlen für den Brustkrebs nennen?

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Zehn zu drei, wenn ich mich recht erinnere. Aber die genauen Zahlen kann ich Ihnen gleich noch bestätigen.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Die Frage wäre, ob wir Ihnen die Zahlen zu den anderen Tumorarten nennen sollen, die im Vergleichsarm tendenziell häufiger auftreten. Auch die können wir Ihnen gerne heraussuchen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Es würde sicherlich ein abgerundetes Bild geben, weil Sie von Verlagerungen oder von einer gleichgewichtigen Betrachtung gesprochen haben. Was mich interessieren würde, jetzt bezogen auf den jeweiligen Vergleichsarm: Beim Brustkrebs kann ich es noch verstehen, weil Sie den Effekt damit begründen, dass durch den Gewichtsverlust Tumoren eher ertastet werden. Beim Blasen-tumor kann ich es nicht verstehen, weil ich davon ausgehe, dass auch im Vergleichsarm eine relativ intensive und engmaschige Beobachtung der Patienten erfolgt ist. Sie haben eben gesagt: Wegen möglicherweise eintretender Harnwegsinfekte etc. pp. treten bei verkürzten Untersuchungsintervallen Tumoren zutage, die ohnehin vorhanden sind. Hier ist mir das Verhältnis neun zu eins nicht erklärlich. Wie gesagt, ich bin Jurist und nicht Mediziner. Ich bastele mir meine kleine Welt auf der Basis der Evidenz, die sich möglicherweise für mich so darstellt. Beim Brustkrebs kann ich es verstehen, nicht aber beim Blasenkrebs. Weil die Leute in beiden Armen ohnehin unter engmaschiger Kontrolle sind, müsste der Effekt beim Blasenkrebs, wenn er denn darauf zurückzuführen ist, dass man ohnehin Vorhandenes entdeckt – wer lange genug sucht, findet irgendetwas, ist ein alter Grundsatz, der die Behandlungshäufigkeit ein Stück weit apostrophiert –, eingetreten sein. Da ist er wesentlich krasser. Wenn Sie von neun zu eins sprechen, während wir beim Brustkrebs sieben zu drei oder zehn zu drei haben, ist das für mich kein selbsterklärendes Muster. Vielleicht können Sie mich da in dem Sinne belehren, dass ich es verstehe.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Generell ist zu beachten, dass das Verhältnis zwischen DAPA und dem Vergleichsarm nicht das gleiche ist. In vielen Studien hatten wir drei Arme mit Dapagliflozin und nur einen Arm mit Placebo oder Komparator. Insgesamt haben wir ein Verhältnis von 1,8. Das heißt, es ist nicht wirklich die gleiche Anzahl von Vergleichspatienten vorhanden wie für Dapagliflozin. Somit müsste man den Vergleichsarm multiplizieren, damit es ausgewogener ist.

Generell ist es so, dass wir natürlich während der Studien standardisierte Untersuchungen für alle Patienten bezüglich der Urinuntersuchung hatten. Allerdings kam es bei Patienten im Dapagliflozin-Arm häufiger dadurch zu weiteren Untersuchungen, dass eine Hämaturie aufgefallen ist oder ein Harnwegsinfekt oder eine asymptomatische Bakteriurie, die lokal vom Prüfarzt zur weiteren Untersuchung geführt hat, wo dann die Diagnose gestellt worden ist.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Wir haben gerade die Zahlen herausgesucht. Ich glaube, man muss auf diesem Gebiet sehr vorsichtig sein, mit den Zahlen zu jonglieren. Wir sind ein Stück weit in die

Pharmakovigilanz abgedruckt, für mich unerwartet. Wir haben in den DAPA-Studien 5.500 Patienten, in der Kontrollgruppe 3.100. Das heißt, wenn Sie das Verhältnis betrachten, müssen Sie diesen Faktor von ungefähr 1,8, auf den Frau Rohwedder anspielte, immer berücksichtigen. Wenn Sie sich das über alle Tumorentitäten ansehen, die in beiden Vergleichsarmen aufgetreten sind, und wenn Sie alles in einen Topf werfen, dann haben Sie eine incidence rate ratio von 1,047, und das Intervall ist beiderseits der 1 weit hinausgehend. Wir verrennen uns gerade in der Frage der Blasen- und Brusttumore. Ich hatte den Eindruck, für Herrn Diederich ist das Urteil schon gefällt. Ich finde das überraschend, weil die Daten – das sieht man auch an der Entscheidung der Zulassungsbehörde – noch längst nicht so gewertet werden. – Das vielleicht als Hinweis.

Ich weiß nicht, ob wir das irgendwann einspielen können. Wir hätten es in die Stellungnahme gepackt, hätten wir gewusst, dass das zum Thema wird. Hier sieht man, dass die Inzidenzrate von Tumoren in beiden Vergleichsarmen ähnlich hoch ist, aber mit anderen Entitäten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich wäre dankbar, wenn Sie uns die Zahlen überlassen könnten. Wir verrennen uns auch nicht, Herr Runge, es ist einfach eine wichtige Frage, weil es adressiert worden ist, sehr prominent adressiert worden ist und weil es aus meiner Sicht und sicher aus unser aller Sicht wirklich wichtig ist, dass man die Dinge diskutiert und möglicherweise aufklärt. Das kann ja sein. Das kann auch der Sinn und Zweck einer solchen Anhörung sein. – Herr Diederich.

**Herr Dr. Diederich (AkdÄ):** Die Entscheidung ist bei uns nicht gefallen. Nur ist einem der Blasen-tumor pathophysiologisch am Herzen liegend. Denn wenn die Blase mehr Zucker bekommt, kann das auch onkogene Effekte haben. Das zu unserem sachlichen Umgang damit. Wir brauchen aber noch mehr Sicherheitsdaten, denke ich.

Ich wollte noch kurz etwas zu Insulintherapie und Lebensqualität sagen. Das ist untergegangen. Einem Patienten ist es egal, ob er mit einer Injektion 10 oder 20 Einheiten injiziert. Wenn man aber die Anzahl der Injektionen senkt, ist das Lebensqualität. Das ist in dieser Studie nicht erfasst oder auch nicht herausgekommen, weil auch sehr hoch dosierte Insulinschemata benutzt wurden. Wenn man niedriger dosierte Insulinpatienten nimmt, wäre es wahrscheinlich der Fall, dass man eine von den manchmal fünf Injektionen pro Tag sparen kann. – Das zur Erläuterung Lebensqualität und Insulintherapie. Die Insulindosis hat für den Patienten per se nichts mit Lebensqualität zu tun, mit Gewichtsregulation, aber nicht damit: Wie viel Aufwand betreibe ich mit der Therapie?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Hier hat Herr Runge nur aus der schriftlichen Stellungnahme oder der Beratung des G-BA zitiert. – Frau Nahnauer.

**Frau Dr. Nahnauer:** Könnten Sie nochmals sagen, ob Sie neuere Daten hinsichtlich der Anstiege des Parathormons haben? Es ist ein älteres Klientel, osteoporosegefährdet. Wie stellt sich das aus den Daten dar, die Sie jetzt haben?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Rohwedder, bitte.

**Frau Rohwedder (AstraZeneca):** Da gab es auch mit den Daten aus neueren und längeren Studien keine weiteren Veränderungen. Der leichte Anstieg, der nicht klinisch relevant ist, ist noch da. Wir haben in einer speziellen Studie Knochendichtemessungen über zwei Jahre hinweg gemacht. Dort gab es keinerlei Signale, dass es zu Veränderungen der Knochendichte gekommen ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist die Frage beantwortet, Frau Nahnauer?

(Frau Dr. Nahnauer: Ja!)



Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich stimme Ihnen zu, dass wir natürlich noch in einer frühen Phase der Bewertung sind, aber auch in einer frühen Phase der Beunruhigung. Für mich ist die Hypothese, dass man bei  $\pi$  mal Daumen 5 kg Gewichtsverlust so massiv die Dichte in der Mamma reduziert, dass man die Tumoren spontan tastet, sehr hypothetisch. Mich beunruhigen die Brusttumore schon etwas. Wenn ich an die Epidemiologie von Metformin denke, wo wir auch einen insulineinsparenden Effekt gesehen haben und wo wir eigentlich durchgängig in epidemiologischen Studien sehen, dass das Brust- und Kolonkrebsrisiko sinkt, wenn wir insulinsparend sind, dann finde ich es schon sehr beunruhigend –, denn Sie hatten ausgeführt, dass Sie Insulin einsparen könnten –, dass wir einen kleinen Anstieg der Brustkrebsrate hätten. Ich würde aufgrund dieser älteren Daten zu einer anderen Substanz eher erwarten, dass wir beim Kolon- und beim Brustkrebs eine Abnahme hätten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Pahor, bitte.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Ich gebe Ihnen völlig recht, dass wir das im Auge behalten müssen. Das tun wir auch. Wir tun viel für die Pharmakovigilanz und sehen uns das ganz genau weiter an. Wir sind genauso daran interessiert wie die Zulassungsbehörden. Beim Mammakarzinom ist das Verhältnis zehn zu drei. Wenn man die zehn auf die Hälfte herunterbricht, sind wir immer noch beim Verhältnis fünf zu drei. Ich würde hier eher sagen, das sind Zufallsbefunde.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Wenn wir den Vergleich Sulfonylharnstoffe und Metformin epidemiologisch sehen, dann sehen wir, dass wir unter Sulfonylharnstoffen eher eine Zunahme von Brusttumoren haben. Das muss man sehr ernst nehmen, auch wenn die Zahlen im Moment sehr klein sind; das ist überhaupt die Schwierigkeit. Ich denke, das ist aber schon ein Signal, das man ernst nehmen muss.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Ich bin völlig bei Ihnen, dass man das im Auge behalten und entsprechend vorgehen muss und es auch tut.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ich frage in die Runde: Gibt es weitere Fragen? Gibt es weitere Problemkreise, Kosten etc. pp., die adressiert werden müssen? Aus meiner Sicht war hier kein Fragebedarf mehr nach dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren. Herr Runge, möchten Sie oder möchte jemand anders noch ein Schlusswort sprechen?

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Mir liegt doch noch am Herzen, etwas zum Kostenteil zu sagen. Denn ich bin mehrmals darüber gestolpert. Ich verstehe nicht, wohin die Reise gehen soll. Ich will mit diesem Thema auch niemanden reizen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Keine Sorge, unsere Reizschwelle liegt relativ hoch, Herr Runge.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Ich zitiere aus der vorläufigen Bewertung des IQWiG:

Für Insulin sollen laut pU zusätzlich Kosten für Einmalnadeln zur Insulinapplikation, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten anfallen. Dem kann das Institut nicht folgen, da sie die Fach- und Gebrauchsinformation bei Insulininjektion nicht regelhaft vorieht.

Das liest man, man liest es nochmals, und dann denkt man sich: Was einem da gesagt wird, ist, dass es für die Kostenberechnungen nicht relevant sein soll. Ich frage mich, wenn ich eine Insulinkartusche

in der Hand halte: Wie soll das Insulin in den Patienten? Ich kenne es noch nicht transdermal oder oral oder als Suppositorium. Das ist etwas, was leider schon in einigen Beschlüssen durchgerutscht ist. Ich glaube, es ist notwendig, sorgfältig draufzuzucken, dass möglicherweise eingespartes Material als Kosteneinsparung bei unserer neuen Therapie vorgesehen wird.

Ähnlich sehe ich das bei der Insulindosisreduktion. Wenn Sie die Insulindosis reduzieren, heißt das, Sie haben weniger Kosten. Auch das wird negiert, weil das nicht aus der Fach- und Gebrauchsinformation hervorginge. Also auch hier der Appell, da genauer hinzusehen. Denn manche Dinge führen sich aus dem Formalismus heraus ad absurdum.

Insgesamt – das hat die Diskussion heute gezeigt – ist das ein spannender Wirkstoff. Wir haben aus den ersten Erfahrungen aus der Versorgung gesehen, dass es die unmittelbare Erfolgswahrnehmung gibt. Wir haben heute vernommen, dass Sie eine frühe Besorgnis haben, was bestimmte mögliche Nebenwirkungen oder schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen anbetrifft. Das nehmen wir ernst. Deswegen haben wir uns mit der europäischen Zulassungsbehörde, die das Nutzen-Risiko-Profil positiv sieht, auseinandergesetzt und werden weiter im Dialog bleiben. Wir haben als nächste Station die Wiedereinreichung bei der FDA.

Jetzt komme ich auf den Ursprungsteil zurück: Was machen wir hier? Das ist eine frühe Nutzenbewertung. Die Langzeitdaten sind noch nicht da. Auch nach der Rechtsverordnung kann man patientenrelevante Endpunkte positiv beeinflussen. Wir haben heute sehr lange über Blutdruckeffekte gesprochen. Das tritt in der Praxis auf. Damit muss man umgehen. Ich denke, deshalb ist es auch legitim, das hier zu diskutieren. Ob Sie jetzt sagen, das habe einen Zusatznutzen, oder nicht, sei dahingestellt. Es ist eben da. Wir stellen Ihnen einen neuen Wirkstoff in all seiner Breite vor. Ich hoffe, das ist uns heute einigermaßen gut gelungen. Wir lassen Ihnen gerne die Übersicht zu den Inzidenzen der verschiedenen Tumorentitäten da oder zukommen, wie immer Sie das wünschen.

Ich hoffe, dass Ihnen gerade Frau Rohwedder, die das Studienprogramm aus Deutschland heraus maßgeblich mit betreut hat – es gibt einen hohen Anteil an deutschen Patienten in den Phase-III-Studien –, aus dem Innenleben dieser Studien ausreichend berichten konnte.

Damit möchte ich enden. Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und die wie immer spannenden Fragen. Ich wünsche Ihnen einen schönen Tag.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Runge. – Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir bedanken uns auch für die aus meiner Sicht sehr spannende und zielführende Diskussion. Sie sollten aus dem Abfragen einzelner Themenbereiche keine voreiligen Schlüsse ziehen hinsichtlich der Frage: In welcher Form wird das am Ende gewertet? Ich glaube, wir haben gerade mit Blick darauf, dass wir es mit einer neuen Wirkstoffklasse zu tun haben, heute eine Menge an neuen Erkenntnissen gewinnen können, die am Ende von uns zu werten und zu bewerten sind. Wir werden entsprechend unsere Beratungen zu diesem Themenkomplex fortsetzen und schauen, was wir mit den gewonnenen Erkenntnissen am Ende anfangen können. Mir wäre sehr lieb, wenn Sie uns das übermitteln könnten, damit es nicht zu viel Papier hin und her gibt.

Ich bedanke mich für Ihr Kommen. Guten Heimweg!

Schluss der Anhörung: 11.50 Uhr