

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Dulaglutid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Juni 2020  
von 11:00 Uhr bis 12:27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Rohr

Frau Urbisch

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

Frau Ihle

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Frau Schloot

Frau Shekarriz

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

Frau Dr. Nill

Frau Pilz

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

Herr Dr. Ettle

Herr Dr. Wasmuth

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

Frau Dr. Hotzy

Frau Dr. Kuckelsberg

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

Herr Dr. Bornholdt

Herr Dr. Kaiser

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

Herr Dr. Klinge

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

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

Herr Prof. Dr. Gallwitz

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmer der **Forschungsgruppe Diabetes:**

Herr Prof. Dr. Schnell

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK):**

Herr Professor Dr. Marx

Herr Professor Lehrke

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

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur zweiten heutigen Anhörung im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es geht um Dulaglutid, eine erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. April dieses Jahres, zu der zum einen Lilly GmbH als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat. Zum anderen haben die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Diabetes Gesellschaft und als weitere Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung, der Bundesverband der niedergelassenen Diabetologen und die Forschungsgruppe Diabetes e. V. am Helmholtz-Zentrum Stellung genommen, außerdem Sanofi-Aventis, Novo Nordisk, Novartis, Boehringer Ingelheim und MSD Sharp & Dohme sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Auch wenn wir uns heute nur virtuell begegnen, führen wir gleichwohl Wortprotokoll, und vor diesem Hintergrund ist es auch wichtig, wer jetzt tatsächlich zugeschaltet ist. Für die Fachgesellschaften müssten Herr Professor Dr. Gallwitz und Herr Professor Dr. Müller-Wieland für die Deutsche Diabetes Gesellschaft da sein.

(Herr Prof. Dr. Marx [DGK]: Herr Müller-Wieland hat mir gerade gesagt, er hat ein Problem beim Einloggen! Er müsste gleich dazukommen!)

– Okay, alles klar. Dann verzeichnen wir Herrn Dr. Müller-Wieland als im Zulauf begriffen.

Weiter ist anwesend Herr Professor Dr. Schnell für die Forschungsgruppe Diabetes, Herr Professor Dr. Marx und Herr Professor Lehrke für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung, außerdem Frau Professor Kretschmer, Frau Ihle, Frau Schloot und Frau Shekarriz für Lilly, Herr Dr. Rohr und Frau Urbisch für Boehringer Ingelheim, Frau Dr. Nill und Frau Pilz für MSD, Herr Dr. Ettle und Herr Dr. Wasmuth für Novartis, Frau Dr. Hotzy und Frau Dr. Kuckelsberg für Novo Nordisk, Herr Dr. Bornholdt und Herr Dr. Kaiser für Sanofi sowie Herr Dr. Werner für den vfa. – Herr Müller-Wieland ist noch nicht da. Aber Herr Gallwitz ist ja dabei. Dann sagen wir nachher, wenn Herr Müller-Wieland zugeschaltet ist, dass wir das im Protokoll vermerken können. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Niemand.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht einleitend einzuführen. – Ich nehme an, Sie machen das, Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ja, ich mache es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Wir treffen uns in einem für uns noch relativ ungewöhnlichen Anhörungsformat; aber auch wir sitzen bereits seit drei Monaten im Home Office und haben auch täglich reichlich virtuelle Meetings. Deshalb, so glaube ich, klappt das ganz gut. Wir haben die doch stabile Infektionslage genutzt, um hier als Team zusammensitzen, um Ihre Fragen zu beantworten. Ich hoffe, Sie sehen und hören uns jeweils gut; es hat ja gerade schon mal ganz gut geklappt, als wir uns kurz vorgestellt haben. Aber ich möchte trotzdem, damit die Funktionen derjenigen klar sind, die heute da sind, um Ihre Fragen zu beantworten, noch kurz in die Runde geben, damit sich meine Kolleginnen schnell selber vorstellen.

**Frau Shekarriz (Lilly):** Hallo, mein Name ist Sarah Shekarriz; ich bin verantwortlich für das Dossier.

**Frau Schloot (Lilly):** Guten Morgen, mein Name ist Nanette Schloot; ich bin verantwortlich für die Medizin hier in dem Dossier und bin von Hause aus Ärztin für Innere Medizin und Diabetologin.

**Frau Ihle (Lilly):** Schönen guten Morgen! Katharina Ihle ist mein Name; ich bin zuständig für die Statistik.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Beate Kretschmer; ich leite die Abteilung Market Access. – Wir sprechen heute über den GLP-1-Agonisten Dulaglutid, und zwar bei zwei unterschiedlichen Patientenpopulationen: Die eine Population sind moderat bis schwer nierenkranke Typ-2-Diabetespatienten; die andere Population sind ebenfalls Typ-2-Patienten, nämlich solche, die ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Risiken haben.

Bevor ich jetzt aber auf diese Daten eingehe, möchte ich kurz erwähnen, dass wir die Daten unserer AWARD-4-Studie, für die wir in der Erstbewertung einen geringen Zusatznutzen anerkannt bekommen haben, mit der Stellungnahme nachgereicht haben. Wir waren davon ausgegangen, weil es keine Überschneidung der Altdaten aus dem Erstbeschluss mit den neuen Daten gibt, dass eine Einreichung nicht notwendig ist; das haben wir jetzt korrigiert und hoffen, dass damit dem Zusatznutzentransfer vom Erstbeschluss in den nun anstehenden Zweitbeschluss nichts mehr im Wege steht.

Kommen wir jetzt zu unseren neu eingereichten Daten. Ich beginne mit den Daten zu den Typ-2-Patienten, die eine moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung haben, also nierenkrank sind. Diese Patienten gelten bei den Diabetespatienten als schwer erkrankte Patienten. Für sie ist im weiteren Verlauf die Dialysepflichtigkeit das, was bei dem weiteren Erkrankungsverlauf leider für sie am Horizont steht. Darüber hinaus haben sie ein erhöhtes Hypoglykämierisiko. Insgesamt ist es eine sehr vulnerable Patientengruppe, für die alles getan werden sollte, damit die diabetische Grunderkrankung sehr gut eingestellt wird. Die Einstellung oder die Verminderung von Hypoglykämien stellt dabei einen sehr hohen Gewinn für diese Patientengruppe dar, denn die Sorgen, die man hat, wenn man Hypoglykämierisiken hat, sind nicht nur für die Patienten hoch, sondern auch für deren Angehörige.

In unserer AWARD-7-Studie haben wir insulinpflichtige Typ-2-Diabetespatienten untersucht, die eine moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung hatten. Wir konnten zeigen, dass in dieser vulnerablen Patientenpopulation die Hypoglykämierisiken deutlich heruntergingen. Dulaglutid in Kombination mit Insulin reduziert dabei schwere Hypoglykämien, nächtliche Hypoglykämien und symptomatische Hypoglykämien. Insbesondere die lebensbedrohlichen Hypoglykämien wie die schweren Hypoglykämien und die nächtlichen Hypoglykämien, die sehr häufig mit Koma, Bewusstlosigkeit und meist auch mit Krankenhauseinweisung einhergehen, konnten wir durch Dulaglutid verhindern. Die Ergebnisse sind durchaus sehr bedeutsam, denn bei den schweren Hypoglykämien war es uns gelungen, das Auftreten komplett zu verhindern. In unserer Studie trat in der Kombination von Dulaglutid mit Insulin keine einzige schwere Hypoglykämie mehr auf. Die Anzahl der nächtlichen Hypoglykämie konnten wir mehr als halbieren.

Das heißt, für Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung bringen wir sehr patientenrelevante Vorteile nicht nur einerseits für die Patienten, die sich eben weniger sorgen müssen, wenn sie in einer Insulinbehandlung zusätzlich Dulaglutid haben, sondern andererseits auch für die Angehörigen, die natürlich in der Nacht dann nicht mehr das Ohr am Partner haben müssen, um zu hören, ob da noch alles in Ordnung ist.

Ich muss einen großen Schritt zurück; das Verträglichkeitsprofil habe ich vergessen. Das Verträglichkeitsprofil war in der Studie wie erwartet, wie es bei der Wirkstoffklasse bekannt ist und das

auch als gut beherrschbar gilt. Es kamen keine weiteren Signale in der AWARD-7-Studie dazu. Die bisher fünfjährige Anwendungserfahrung, die wir mit Dulaglutid haben, zeigt ebenfalls, dass das Verträglichkeitsprofil sehr gut ist. Wenn ich das jetzt zusammenfasse, kann man für diese vulnerable Patientenpopulation, die in der Gruppe der Typ-2-Diabetespatienten als sehr krank gilt, einen beträchtlichen patientenrelevanten Vorteil nachweisen. Wir sehen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Gruppe als gerechtfertigt an.

Komme ich zu der zweiten großen Studie, die wir mit unserem Dossier eingereicht haben, die mit neuer Evidenz vorgestellt wurde, so sprechen wir hier über Typ-2-Patienten, die erhöhte kardiovaskuläre Risiken aufweisen. Diese haben wir in der REWIND-Studie untersucht. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die größte Herausforderung bei der Behandlung von Typ-2-Diabetespatienten. Sie gehen auch oft mit Krankenhauseinweisung, Reha, Arbeitsunfähigkeit und am Ende häufig auch Pflegebedürftigkeit der Typ-2-Diabetespatienten einher. Selbst gut eingestellte Patienten mit „nur“ kardiovaskulären Risiken, haben im Vergleich zu gesunden ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall und Tod. Haben Patienten bereits ein Ereignis wie Schlaganfall oder wie Herzinfarkt gehabt oder leiden an koronaren Herzerkrankungen oder Nierenfunktionseinschränkungen, steigt das Risiko um ein Vielfaches. Vereinfacht gesagt: Je mehr kardiokrank, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse. Oder umgedreht: Je weniger kardiokrank, desto unwahrscheinlicher ist das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall.

Das heißt: Will man in einer Gruppe mit einem nur erhöhten kardiovaskulären Risiko die Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen zeigen, so hat man sich dort einer sehr großen Herausforderung gestellt, und genau dies haben wir mit der REWIND-Studie getan. Wir haben uns da sehr hohe Ziele gesetzt, indem wir eben vornehmlich Patienten mit kardiovaskulären Risiken eingeschlossen haben. Die REWIND-Studie umfasste knapp 10.000 Patienten und ist mit 5,4 Jahren die längste kardiovaskuläre Outcome-Studie bei den GLP-1-Rezeptor-Agonisten. 70 Prozent, eben die Majorität dieser Patienten, wies nur ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf; das heißt, in dieser Gruppe war es durchaus nicht einfach, eine Vermeidung von kardiovaskulären Risiken zu zeigen.

Uns ist es gelungen, in dieser REWIND-Studie eine Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen zu zeigen; besonders hervor trat dies bei den Schlaganfällen. Wenn man sich daran erinnert, dass je weniger kardiokrank bedeutet, dass kardiovaskuläre Ereignisse desto unwahrscheinlicher auftreten, dann sind die Ergebnisse, die wir in der REWIND-Studie gezeigt haben, hervorragend und bedeutsam.

Über diese Ergebnisse hinaus konnten wir ebenfalls zeigen, dass wir mikrovaskuläre Ereignisse bei den Patienten reduzieren konnten. Dulaglutid war hier in der Lage, die Proteinurie, Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit zu reduzieren, in Summe in einem Patientenkollektiv – das muss man dann noch mal hinten anhängen –, das sehr repräsentativ war, das gemäß den allgemeinen, zum jeweiligen Zeitpunkt aktuell gültigen Behandlungsoptionen behandelt worden war und dementsprechend dem Patientenkollektiv außerhalb der Studie sehr entsprochen hatte.

In der Summe zeigen wir also, dass Patienten, die nur kardiovaskuläre Risiken aufweisen, in unserer REWIND-Studie sehr stark von der Behandlung mit Dulaglutid profitieren konnten. Es wurden sowohl die kardiovaskulären und die makrovaskulären Ereignisse als auch die mikrovaskulären Ereignisse reduziert. Die Ergebnisse gehen weit über das hinaus, was wir bisher für kardiovaskuläre Outcome-Studien bei GLP-1-Agonisten gesehen haben. Deshalb sehen wir für unsere REWIND-Studie die Vorteile, die wir patientenrelevant zeigen konnten, im Sinne eines Belegs für einen beträchtlichen Zusatznutzen auch hier als relevant an.

In Summe haben wir also zwei Studien mit neuer Evidenz eingereicht, zum einen für nierenerkrankte Typ-2-Diabetespatienten und zum anderen für Patienten mit nur kardiovaskulären Risiken aus der

REWIND-Studie. Wir sehen für beide Studien jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. Ich stelle fürs Protokoll fest, dass Herr Müller-Wieland seit 11:10 Uhr unser Gast ist und an der Anhörung teilnimmt; er sitzt bei Herrn Marx.

Ich hätte die erste Frage an die Kliniker. Es sind im Prinzip drei Fragestellungen, die sich auf die zuletzt von Frau Kretschmer angesprochene REWIND-Studie beziehen.

Erste Frage: Ist bei dem Patientenkollektiv mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, das in dieser Studie eingeschlossen ist, von Anhaltspunkten dafür auszugehen, dass bei Patienten mit einem HbA1c unter 7,5 Prozent eine Therapieeskalation mit Dulaglutid, wie sie in der Studie REWIND durchgeführt worden ist, nicht angezeigt gewesen wäre?

Zweite Frage. Kann man davon ausgehen, dass die Patienten im Kontrollarm der REWIND-Studie trotz der Nichtbehandlung mit Empagliflozin bzw. Liraglutid, die ja beide gemäß den Leitlinien ausdrücklich bei diesen Patienten empfohlen werden, dennoch leitlinienkonform und patientenindividuell adäquat therapiert worden sind?

Drittens eine allgemeine Frage: Wie werden die gezeigten Vorteile bei den nichttödlichen Schlaganfällen eingeschätzt? Sind diese Vorteile auf die bessere Blutdruckeinstellung der Patienten im Interventionsarm zurückzuführen, oder wie kann man das in irgendeiner Form herleiten?

Das geht an die Vertreter der Fachgesellschaften, danach hätte dann Frau Bickel das Wort. – Wer möchte? – Herr Professor Gallwitz.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Zur ersten Frage: Da wäre natürlich ein HbA1c-Ziel, das normnah ist und leitliniengerecht zwischen 6,5 und 7,5 Prozent liegt, das Therapieziel für das in die REWIND-Studie eingeschlossene Patientenkollektiv gewesen, wenn dieses Therapieziel ohne zusätzliche Hypoglykämiegefahr erreichbar ist. Die GLP-1-Rezeptor-Agonisten zeichnen sich ja gerade dadurch aus, dass sie kein intrinsisches Hypoglykämierisiko haben. Insofern fand in der REWIND-Studie eine nach den modernen Leitlinien der amerikanischen, der europäischen und auch der deutschen Diabetes Gesellschaft leitliniengerechte Behandlung statt.

Die zweite Frage betrifft den Sachverhalt, ob für Dulaglutid hier Vorteile gegenüber einer anderen Behandlung, zum Beispiel mit Liraglutid oder mit Empagliflozin, vorliegen würden. Es gibt eine Studie, die einen Direktvergleich in einem normalen Patientenkollektiv ohne Anreicherung mit kardiovaskulären Risiken und Folgeerkrankungen zwischen Dulaglutid und Liraglutid vorgenommen hat. Hier ist aber die Fallzahl relativ klein, und das IQWiG kam richtig zu dem Schluss, dass diese Studie wenig geeignet ist, um hier einen Direktvergleich zu machen. Auf der anderen Seite ist es sehr wichtig, dass die Daten der Dulaglutid-Studie eben zeigen, anders als die Daten der entsprechenden LEADER-Studie bei Liraglutid, dass auch hier in einem Kollektiv, das kardiovaskulär noch nicht so fortgeschritten erkrankt ist wie dasjenige in der LEADER-Studie, ein positiver Effekt bezüglich der MACE-Endpunkte bei der breiter angelegten Studienpopulation gesehen wurde, eine Studie, die auch über einen längeren Zeitraum mit mehr Patienten durchgeführt wurde.

Bezüglich Empagliflozin ist zu sagen, dass die SGLT-2-Inhibitoren derzeit eine Einschränkung für eine Anwendung bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz haben; insofern ist hier für einen Teil des Studienkollektivs in der REWIND-Studie eine Therapie mit Empagliflozin als Alternative nicht möglich.

Zur dritten Frage, was die Schlaganfallhäufigkeit angeht: Auf der einen Seite ist hier möglicherweise die Reduktion des Blutdrucks mit entscheidend; auf der anderen Seite gibt es auch direkte Effekte an den Gefäßen, die durch GLP1-Rezeptor-Agonisten günstig beeinflusst werden und die das Schlaganfallrisiko zusätzlich gesenkt haben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Gallwitz. – Ergänzend Herr Marx.

**Herr Prof. Dr. Marx (DGK):** Vielen Dank. – Aus Sicht der Kardiologen zu Ihrer ersten Frage: Die Daten der Studie legen nahe, dass der Benefit der Therapie durch Dulaglutid vom HbA1c-Wert unabhängig ist. Das heißt, auch bei niedrigerem HbA1c-Wert zeigen die Analysen einen Benefit in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse.

In Bezug auf den Kontrollarm: Die Studie ist 2011 designt; zum damaligen Zeitpunkt hatten wir SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-Agonisten nicht in der Therapie. Hier zeigt sich ein klarer Benefit von Dulaglutid gegenüber den anderen Substanzen. Das, was Herr Professor Gallwitz eben gesagt hat, ist in der klinischen Praxis hochrelevant, weil wir unter einer GFR von 60 gegenwärtig SGLT-2-Inhibitoren, das Empagliflozin, nicht einsetzen dürfen.

In Bezug auf die nichttödlichen Schlaganfälle muss man sagen, dass der Effekt eher nicht vom Blutdruck abhängt. Die Blutdrucksenkung zwischen den Gruppen lag bei 1 mm/Hg, der Blutdruck bei Eingang war 138/70 oder etwas über siebzig, das heißt, in einem Bereich, in dem wir unsere Patienten eigentlich so therapieren würden. Der Benefit der Schlaganfallreduktion in anderen großen Studien ist dann erreicht worden, wenn der Blutdruck stärker gesenkt wurde, sodass davon auszugehen ist, dass dies Effekte sind, die weit über diese 1 mm/Hg Blutdrucksenkung hinausgehen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. – Jetzt habe ich Frau Schloot von Lilly gesehen; ich vermute, sie hat sich dazu gemeldet. Ansonsten würde ich Frau Bickel und Herrn Kaiser für weitere Fragen das Wort erteilen. – Frau Schloot, zu diesem Komplex?

**Frau Schloot (Lilly):** Ich möchte gern zu der REWIND-Studie, zum Studienprotokoll etwas sagen. Bei der REWIND-Studie konnten die behandelnden Ärzte sowohl in dem Arm mit Dulaglutid als auch in dem Arm mit Placebo sowohl den Blutzucker als auch die kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem behandeln, was ihnen zur Verfügung stand. Wir haben sehr schön gesehen, dass am Anfang keine Patienten SGLT-2-Hemmer bekommen haben, weil diese einfach noch gar nicht verfügbar waren und die Ergebnisse aus den entsprechenden Studien auch noch nicht vorhanden waren. Wir haben aber dann im Studienverlauf gesehen, dass die SGLT-2-Hemmer hinzugenommen werden konnten. Liraglutid war hingegen ausgeschlossen in der Therapie, weil wir ja Dulaglutid als Inkretin Mimetikum als Prüfmedikament darin hatten und da jetzt eine Abgrenzung brauchten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Ergänzung. – Jetzt habe ich Frau Bickel, Herrn Kaiser und Herrn Marx von der GKV. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe leider Herrn Professor Gallwitz' Ausführungen am Anfang nicht ganz verstehen können; ich weiß nicht, ob nur ich dieses technische Problem hatte. Ich möchte trotzdem noch mal auf den Ausgangs-HbA1c-Wert von 7,3 kommen. Das ist im Vergleich zu den anderen Endpunktstudien, die wir bislang gesehen haben, bei denen der Ausgangs-HbA1c-Wert bei 8,5 oder 8,0 lag, schon deutlich niedriger. Es ist so: Ja, Dulaglutid hat kein erhöhtes Hypoglykämierisiko, aber es waren ja Begleittherapien erlaubt, unter anderem natürlich auch Sulfonylharnstoffe. Die Betrachtung des Vergleichsarms zeigt, dass vermehrt dann auch Sulfonylharnstoffe als Anpassung der Therapie gegeben wurden.

Weil ich Sie auch am Anfang nicht richtig verstanden habe, würde ich gern noch mal nachfragen. Ist ein Ausgangs-HbA1c-Wert von 7,3 bei kardiovaskulärer Vorerkrankung bzw. bei Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen etwas, was Sie dann noch straff einstellen würden, indem Sie noch weiter den Blutzucker senken würden, wenn eigentlich klar ist, dass im Vergleichsarm auch Sulfonylharnstoffe gegeben werden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Wir haben Herrn Gallwitz eben hier sehr gut verstanden; ich weiß nicht, wie es bei den anderen war.

Zur Beantwortung hatte sich jetzt, wenn ich das richtig sehe, Herr Müller-Wieland gemeldet, dann vielleicht noch ergänzend Herr Gallwitz. – Herr Müller-Wieland, bitte.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Sowohl zu Frau Bickel wie in einer kurzen Ergänzung zu den drei Punkten: Das Einschlusskriterium vom Design her war ja nicht, Patienten oder eine Subgruppe mit diesem HbA1c zu definieren, sondern es wurden Patienten mit einem HbA1c < 9,5 Prozent eingeschlossen. Die Studie ergab dann, dass im Mittel der HbA1c bei 7,3 lag. Das heißt, diese Studie hat bei uns in der medizinischen Diskussion dazu geführt, dass bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, wie Sie richtig sagen, trotz einem HbA1c von < 7,5 die Gabe eines GLP-1-Rezeptor-Agonisten – in Klammern, HbA1c-unabhängig – bei dieser Risikogruppe empfohlen werden sollte. So ist das Update der Europäischen Gesellschaft für Diabetologie, der amerikanischen Diabetes-Gesellschaft und auch initial bei der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie jetzt aufgenommen worden; so interpretieren wir die Daten. Insofern: Ja, Frau Bickel, nach dieser Studie würden wir sagen, bei dieser Hochrisikogruppe würden wir trotz HbA1c von 7,3 eine Therapie empfehlen.

Zum zweiten Punkt, kurz zum Standard of Care: Auch diese Studie war im Gegensatz zu den anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten-Studien nicht nur lange geplant, sondern vor allem als ein Clinical Trial, event-getrieben. Das heißt, GLP-1-Agonisten, die damals zur Verfügung standen, waren ausgeschlossen; zu Empagliflozin ist gerade Stellung genommen worden.

Zum Schlaganfall folgende Ergänzung: Eine große Metaanalyse an mehr als zehn sehr großen Zentren hat sehr schön gezeigt, dass eine relative Risikoreduktion für den Schlaganfall im Mittel eine systolische Senkung um circa 10 mm/Hg bei Patienten mit Diabetes mellitus benötigt. Das heißt, eine Differenz von im Mittel 1,7 kann nicht allein die relative Risikoreduktion von 24 Prozent, wie sie beobachtet worden ist, erklären. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Jetzt sehe ich Frau Schloot, dazu ergänzend, und dann Frau Bickel dazu. – Frau Schloot, bitte.

**Frau Schloot (Lilly):** Ich wollte noch mal auf den niedrigen Ausgangs-HbA1c-Wert eingehen. Es ist eigentlich gerade das Besondere an der Studie, worauf wir auch stolz sind, dass, obwohl diese Werte am Anfang so niedrig waren, wir trotzdem einen schützenden Effekt von Dulaglutid zeigen konnten. Wenn man sich die Leitlinien anschaut, heißt es da auch nicht: Wenn Sie im Therapiekorridor angekommen sind – HbA1c von 6,5 bis 7,5 –, dann hören Sie bitte auf zu therapieren. Die Empfehlung ist ja, einen unzureichend eingestellten Diabetes, bei dem also neben dem HbA1c noch andere Sachen dabei sind, besser einzustellen. Das konnten wir mit der REWIND-Studie recht schön zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Schloot, für diese Ergänzung. – Frau Bickel dazu, dann Herr Kaiser und Herr Marx vom GKV.



**Frau Bickel:** Genau dazu habe ich eine Frage. Es ist ja trotzdem auffallend, dass die Ausgangs-HbA1c-Werte der anderen Studien, seien es LEADER, EMPA-REG oder SUSTAIN, anders waren. Haben Sie denn jetzt gezielt solche Patienten eingeschlossen? Ich habe nur gesehen, als Kriterium der Studie war ein HbA1c-Wert < 9,5 Prozent gefordert. Haben Sie keine untere Grenze für den HbA1c-Wert festgelegt? Eigentlich müsste es doch auch Ihr Interesse gewesen sein, größere Effekte zu zeigen. Ich meine, Sie haben jetzt gerade vom relativen Risiko gesprochen; aber wenn ich mir die absoluten Zahlen ansehe, dann liegt das ja, was den nichttödlichen Schlaganfall angeht, noch unter 1 Prozent Verminderung. Das sind nun nicht solche großartigen Ergebnisse, angesichts derer ich sagen würde, das würde jetzt das Ganze in so einem extrem guten Licht erscheinen lassen; so hoch ist die absolute Risikoreduktion auch nicht. Aber trotzdem noch mal die Frage: Haben Sie keinen unteren Wert der HbA1c-Wertgrenze gewählt, oder wollten Sie bewusst ein solches Design wählen, dass ein so niedriger Ausgangswert zustande kommt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Frau Schloot, bitte.

**Frau Schloot (Lilly):** Das stimmt; unser HbA1c-Einschlusskriterium orientierte sich nur an der oberen Grenze. Das ist durchaus sinnvoll, weil man in dem Moment, da man ein Typ-2-Diabetes hat, nachdenken muss, ob man den Diabetes besser einstellen kann, unabhängig vom HbA1c. Wir haben nicht, als wir ursprünglich ausgerechnet und überlegt haben, gedacht: Landen wir jetzt bei einem HbA1c-Wert von 7,2 oder 7,5 Prozent im Durchschnitt? Das war nicht das Ausschlaggebende. Aber wir haben gesagt: Alle, die einen schlecht eingestellten Diabetes Typ 2 oder einen Typ-3-Diabetes haben, wo man noch etwas „reißen“ oder verbessern kann, möchten wir gerne einschließen. – Das war zu dem ersten Punkt bezüglich HbA1c.

Zu dem zweiten Punkt, den Sie angesprochen haben, dass die absolute Risikoreduktion beim Schlaganfall eher gering sei, möchte ich noch einmal betonen, dass wir für den kombinierten Endpunkt – das ist Schlaganfall, Herzinfarkt, tödlich, nichttödlich – bei insgesamt 9.901 Patienten zeigen konnten, dass Dulaglutid hier wirklich eine statistisch signifikante Verbesserung bringt. Wenn man sich diesen kombinierten Endpunkt anschaut, so ist er durchaus mit EMPA-REG-Outcome, mit LEADER, mit anderen Studien vergleichbar, sodass er also durchaus im relevanten Bereich liegt. Wenn man sich überlegt, dass bei den Schlaganfällen, vor allem auch denjenigen Schlaganfällen, die mit Residuen einhergehen, wo die Patienten auch im Nachgang wirklich Probleme haben, so ist es, glaube ich, eine wichtige Erkenntnis, dass da effektiv Fälle verhindert werden konnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Ergänzung. – Noch mal der Hinweis: Wer das Wort haben möchte, melde sich bitte per X im Chat. – Jetzt habe ich Herrn Kaiser und dann Herrn Marx vom GKV-SV.

**Herr Dr. Kaiser:** Herr Hecken, vielen Dank für das Wort. – Ich möchte mich jetzt gern zu der REWIND-Studie und insbesondere zu den Punkten äußern, die jetzt gerade angesprochen worden sind.

Ich fange mit der HbA1c-Senkung an. Das ist ja nicht die erste kardiovaskuläre Endpunktstudie, die wir hier besprechen. Wir haben in den letzten Jahren immer wieder die Diskussion gehabt, aus zwei Gründen. Das eine war: Ist das eigentlich ein eher niedriger oder eher hoher HbA1c-Wert, das heißt, zeigt das eine Eskalation, ja oder nein? Da hatten wir Unterschiede zum Beispiel zwischen der Sitagliptin-Studie, der TECOS-Studie, wobei der HbA1c-Ausgangswert im Mittel etwa in dem Bereich lag, wo er in dieser Studie liegt. In den letzten Studien, die wir hier besprochen haben, lag der HbA1c-Wert, so wie Frau Bickel eben beschrieben hat, eher deutlich oberhalb von 8, also bei 8,2, 8,4, 8,5 im Mittel. Die Diskussion, die damals geführt wurde, war, weil man in der Vergleichsgruppe trotz dieses

relativ hohen HbA1c-Ausgangswerts von 8,2 keine wesentliche Senkung gesehen hat, ob eigentlich eine adäquate blutzuckersenkende Behandlung durchgeführt worden ist. Das ist in den Studien so freigegeben worden: nach lokalen Leitlinien, nach lokalen Gegebenheiten, ohne tatsächlichen Algorithmus. Das war etwa der Diskussionspunkt, der da entstanden ist.

Wenn ich auf die mündliche Anhörung von Semaglutid zurückschaue, was ja noch nicht so lange her ist – ungefähr ein Jahr –, dann war die Aussage aus den Fachgesellschaften dort ganz eindeutig, nämlich: Das, was wir hier als Therapieziel sehen, nämlich zwischen 7,5 und 8 Prozent, was im Vergleichsarm gemacht wurde – ich spreche jetzt vom Vergleichsarm –, ist eigentlich etwas, was wir als Fachgesellschaften, was die europäischen Fachgesellschaften genau bei diesen Patienten als relevant ansehen würden. Das heißt, wir haben hier durchaus die Situation, dass wir bei einer Patientenklientel ganz unterschiedliche Vorgehensweisen zu konstatieren haben. Das heißt, in der einen Studien wird argumentiert, es sei kein Problem, dass in der Vergleichsgruppe gesenkt wurde, und bei dieser Studie wird gesagt, ja, es sei sinnvoll, dass gesenkt wurde, weil dies das eigentliche Therapieziel sei, das man hier insgesamt verfolge. – Das ist erst mal nur ein Unterschied, den ich hier feststellen möchte.

Man kann aus dieser Studie jetzt eine Schlussfolgerung ziehen, wie Herr Müller-Wieland beschrieben hat, man solle nochmals darüber nachdenken in einer Kombination mit GLP-1. Aber das ändert zunächst einmal nichts daran, dass man sich in der Vergleichstherapie fragen muss, ob hier eine sinnvolle Behandlung durchgeführt worden ist, und zwar auf zwei Ebenen. Das eine ist: Hätte man es in den Studien, in denen der hohe HbA1c-Wert war, nicht senken sollen? Der andere Aspekt bezieht sich auf die Studien, wo wie in dieser Studie der niedrige HbA1c ist: Ist das nicht eigentlich etwas, wo man das genau bei dieser Patientengruppe mit den Medikamenten, die außerhalb von Dulaglutid zur Verfügung stehen, eigentlich nicht machen würde? Also, da sehe ich einen Widerspruch zwischen den Argumentationen.

Wir sind ja auch in den Anhörungen durchaus damit konfrontiert, oder ich sage es so: Vorgestellt worden sind auch sogenannte Mediationsanalysen. Man kann darüber streiten, ob diese Mediationsanalysen sehr aussagekräftig sind oder nicht. Letztendlich sind sie aber als Argument angeführt worden, um zu sagen, dass die Unterschiede, die man bei kardiovaskulären Endpunkten in solchen Studien gesehen hat, im Wesentlichen eben gerade nicht durch HbA1c- oder Blutdruckunterschiede bedingt sind.

Auch zu dieser Studie gibt es jetzt eine Mediationsanalyse. Diese Analyse zeigt, dass der Effekt zu den Schlaganfällen im Wesentlichen durch den HbA1c-Unterschied bedingt ist, zum kleineren Teil durch die Blutdrucksenkung. Wenn man sich diese Ergebnisse der Mediationsanalyse und den Effekt des HbA1c anschaut, wäre das Ergebnis zu den Schlaganfällen eben nicht mehr statistisch signifikant. Damit will ich nicht sagen, dass das eine abschließende Erklärung ist. Damit will ich nur darauf aufmerksam machen, dass es hier einen Unterschied in der Argumentation gibt – einmal sind dieser Ausgangswert und die Nichtsenkung relevant, und ein anderes Mal ist es weniger relevant – und dass man, wenn man argumentiert, Mediationsanalysen könnten Dinge erklären oder auch nicht erklären, in dieser Weise natürlich konsistent über entsprechende Studien hinweg argumentieren sollte. Also, hier zeigt sich ganz deutlich, dass der HbA1c-Unterschied offenbar eine wesentliche Auswirkung hatte.

Vielleicht noch eine kurze abschließende Anmerkung zu dem Thema Empagliflozin: Uns ist natürlich auch bewusst, dass die Studie früher gestartet ist; aber letztendlich geht es ja um die Frage, ob die Studie heute eine Aussagekraft hat, ja oder nein. Ich glaube, dass das Argument mit der Niereninsuffizienz, das gebracht worden ist, nur ein eingeschränkt relevantes Argument ist, weil nur der kleinste Teil der Patienten hier tatsächlich eine Niereninsuffizienz, eine eingeschränkte Nierenfunktion

hatte, die den Einsatz von Empagliflozin nicht erlaubt hätte. Das ist ein valides Argument; es trifft aber hier nur auf wenige Patienten in der Studie zu, etwa auf 20 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Dazu jetzt Frau Professor Kretschmer und Frau Ihle.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Herr Kaiser, Sie haben jetzt gerade drei verschiedene Punkte angesprochen. Ich fasse sie noch einmal zusammen und sage vielleicht auch noch einen leitenden Satz dazu. Ich glaube, das mit den Studien hatten wir gerade schon häufiger diskutiert.

Ich halte es für wichtig, noch einmal darauf hinzuweisen, dass Folgendes ja gerade der Unterschied der REWIND-Studie zu den vielen anderen Studien ist, die wir bei den GLP-1-Agonisten haben, wenn wir sie jetzt einmal vergleichen: In unserer Studie hatten 70 Prozent der Patienten nur kardiovaskuläre Risiken, waren also – die Kliniker mögen es mir verzeihen – relativ gesunde Diabetiker. In den anderen Studien war es genau umgedreht. Da waren 70 bis 80 Prozent, die Majorität der Patienten, die Kränkeren, Patienten, die bereits kardiovaskuläre Ereignisse hatten. Sie hatten also schon mal einen Schlaganfall, sie haben kardiovaskuläre Erkrankungen wie Niereninsuffizienz, oder aber bei ihnen liegen koronare Herzerkrankungen vor. Ich glaube also, daraus kommt dieser Unterschied, dass in dieser Gruppe natürlich eine normnahe Blutzuckersenkung nicht angezeigt ist, währenddessen sie bei uns in der Gruppe ja nicht schadhaft ist, sondern auch nach Leitlinien durchaus ein Ziel darstellt, wenn man sich die Gesamtkonstitution des Patienten anschaut. Das müssen wir klar haben an der Stelle: REWIND unterscheidet sich in der Patientenpopulation, und deshalb sind auch die Therapieziele möglicherweise deutlich anders, als das in den anderen Studien der Fall ist. – Das zum Allgemeinen.

Dann würde ich gerne an Frau Ihle weitergeben, die sich auch noch einmal zu der Mediationsanalyse äußern möchte, und an Frau Schloot, die zu Empagliflozin noch etwas ergänzen möchte.

**Frau Ihle (Lilly):** Ich möchte zunächst nochmals auf die Relevanz eingehen. Wir hatten vorhin etwas zum nichttödlichen Schlaganfall gehört und dass der Effekt nicht so groß ist; das würde ich auf jeden Fall verneinen. Also, wir haben hier einen deutlichen Effekt im Schlaganfall, ein Hazard Ratio von 0,76, und wir haben uns, wie bereits gesagt, in der Studie ein hohes Ziel gesetzt, nämlich diesen Vorteil nicht nur in einer Hochrisikogruppe zu zeigen, sondern auch bei Patienten mit nur kardiovaskulären Risikofaktoren. Das ist uns gelungen, und nicht nur das: Wir haben auch gezeigt, dass dieser Effekt in den Gruppen mit respektiver ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung konsistent ist und auch in verschiedenen HbA1c-Gruppen, unter 7,5 und unter 7,2, konsistent ist.

Außerdem möchte ich gern auf die Therapieeskalation eingehen. Wie meine Kollegin bereits gesagt hat, waren die Ärzte angehalten, die Therapie zu optimieren. Sie wurden auch quartalsweise mit Newsletter daran erinnert, dass sie gemäß den aktuellen Leitlinien therapieren sollen. Also, man hat hier viele Bemühungen unternommen, um eine wichtige Therapieeskalation zu erzielen, und das haben wir auch gesehen: Im Placeboarm wurde mehr eskaliert. Gucken wir uns die antidiabetische Therapie an, so wurde da 15 Prozent mehr eskaliert, im Placeboarm wie im Dulaglutid-Arm, und letztendlich ist das entscheidend.

Die Frage ist: Können wir mit der Zugabe von Dulaglutid auf Standard of Care einen Effekt erzielen? Darauf können wir sagen: Ja. Entscheidend ist: Wurde in beiden Armen gleichermaßen therapiert und eskaliert? Dem ist so; das können wir auf jeden Fall bestätigen. Ohne Frage entsteht ein gewisser Teil des Effektes auch durch HbA1c-Reduktion – das ist ja auch ein Ziel von Dulaglutid –; aber entscheidend ist, dass beide Arme gleichermaßen behandelt worden sind und die Zugabe von Dulaglutid dazu geführt hat, dass Events verhindert worden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ihle. – Frau Schloot noch mal.

**Frau Schloot (Lilly):** Ich will noch mal auf zwei Punkte kurz eingehen. Zum einen haben Sie Empagliflozin angesprochen. Ich glaube, wir vergleichen uns hier gar nicht mit Empagliflozin; vielleicht habe ich Sie da auch missverstanden. Ich glaube, das steht gar nicht zur Debatte.

Der andere Punkt, auf den ich auch noch eingehen wollte: Sie hatten sich noch einmal sehr stark auf die Diskussion mit dem HbA1c bezogen, die natürlich in dem Moment relevant war, von früher kommend, als sich bei der Diabetesbehandlung sozusagen alles auf den HbA1c fokussiert und man auch die Assoziation von HbA1c mit kardiovaskulärem Risiko verknüpft hat. Da ist möglicherweise jetzt ein Umdenken angesagt, weil wir eben zeigen: Trotz niedrigem HbA1c – die Mediationsanalysen haben Sie auch angesprochen –, obwohl das HbA1c niedrig ist, finden wir mit den neuen Behandlungsoptionen, in dem Fall jetzt Dulaglutid, einen Effekt über das HbA1c hinaus. In der Fachinfo und auch in dem, was die EMA gesagt hat, steht jetzt auch nicht mehr drin, Dulaglutid sei angezeigt zur Blutzuckerverbesserung, sondern es steht drin, Dulaglutid sei angezeigt bei der unzureichenden Diabeseinstellung. Das heißt, auch da ist es wieder einfach ein breiteres Paket. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schloot. – Jetzt habe ich Herrn Müller-Wieland und Herrn Kaiser, beide dazu. – Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich wollte nur auf zwei Punkte zu den Argumenten von Herrn Kaiser eingehen, die aber well taken sind. In Bezug auf die Komplexität im Vergleich zwischen anderen GLP-1-Rezeptor-Agonisten und in dieser Studie will ich noch einmal darlegen und betonen, auch für die Rolle des Standard of Care, dass bei einer von einer Nichtunterlegenheitshypothese getriebenen Sicherheitsstudie, wie wir das bei den letzten GLP-1-Rezeptor-Agonisten gesehen haben, natürlich der Standard of Care in einer anderen Rolle ist, weil es möglichst gleichsinnig verändert werden soll.

REWIND war 2011 – damit zu Ihrem Hauptargument – einzig und bisher primär eine Wirksamkeitsstudie. Das heißt, sehr klar ist 2011 die fachwissenschaftliche Frage gestellt worden: Führt die Gabe von GLP-1-Rezeptor-Agonisten, in diesem Falle von Dulaglutid, bei Patienten mit einem HbA1c < 9,5 zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos? So ist das Design. Insofern ist es etwas anderes als eine primäre Sicherheitsstudie. Das wollte ich nur noch mal ergänzen, einfach wegen der Komplexität.

Wenn bei dieser Wirksamkeitsanalyse in Mediationsanalysen – Herr Kaiser, den Disput über den Stellenwert der Mediationsanalyse wollen wir jetzt nicht vertiefen – eine HbA1c-Senkung potenziell, hypothetisch mit aufgenommen wird, dann stellt sich die Frage: Kann man diese HbA1c-Senkung analog schließen zu einer potenziellen Veränderung im Standard of Care? Wenn man das macht und auch alle anderen Studien sieht, bei denen wir das nicht beobachtet haben, dann könnte man überhaupt nur, wenn man das möchte, zu der Hypothese kommen, dass GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Glutide, zumindest einen Teil der Risikoreduktion durch eine HbA1c-Senkung bewirken, aber eben durch einen GLP1-Rezeptor-Agonisten. Man kann es nicht in Bezug auf andere Interventionen generalisieren. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Müller-Wieland. – Dann haben wir jetzt Herrn Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht zu dem letzten Punkt, den Herr Müller-Wieland gemacht hat. Da haben Sie natürlich völlig recht, dass man das nicht sofort generalisieren kann. Wir haben hier schlicht und einfach nur – aber das „nur“ jetzt sozusagen noch ein bisschen eingeschränkt – ein Interpretationsproblem,

weil wir eben nicht ähnliche HbA1c-Werte erreicht haben. Das ist hier jetzt das Problem, und das ist ja auch das Problem, das wir in den anderen Studien haben.

Vielleicht noch mal kurz zu den Aussagen eben von Lilly, das seien ja alles andere Studien mit Patienten gewesen, die eine kardiovaskuläre Vorerkrankung hatten: Die Dapagliflozin-Studie war zum Beispiel eine ganz andere. Sie hat auch ganz wesentlich nicht kardiovaskulär Vorerkrankte, sondern Patienten mit Risikofaktoren eingeschlossen, und auch die anderen Studien hatten mehr oder weniger Mischkollektive. Also, insofern ist dieses Argument, glaube ich, nicht statthaft.

Letztendlich stehen wir vor dem Problem, dass wir das eigentlich nicht abschließend klären können. Wir wissen nicht, ob das ein substanzspezifischer Effekt von Dulaglutid ist, und wir wissen nicht, ob bei einer anderen Behandlung in der Vergleichsgruppe, die ein ähnliches HbA1c-Ziel erreicht hätte, wenn man denn davon ausgegangen ist, dass diese Patienten eine stärkere Blutzuckersenkung hätten haben sollen, also das zu erreichen, wie es unter Dulaglutid geschafft wurde, das Ergebnis gleich wäre oder nicht: alles Spekulation, wissen wir nicht, können wir nicht sagen. Wir wissen nur, dass in dieser Situation bei der Zugabe von Dulaglutid – mit resultierenden unterschiedlichen HbA1c-Werten deutlich, mit unterschiedlicher Blutdrucksenkung nicht so deutlich – eben dieser Unterschied in den Schlaganfällen gekommen ist. Ich glaube, dass der Unterschied bei den Schlaganfällen auch unstrittig ist. Die Frage ist an der Stelle schlicht und einfach die der Interpretation.

Ich habe eine abschließende Anmerkung zu den Schlaganfällen mit Residuen. Dazu haben Sie von der Firma Lilly auch eine entsprechende Analyse vorgelegt. Die Interpretation, dass Schlaganfälle, die für die Patienten zu Behinderungen führen, reduziert werden, ist aus dieser Analyse nicht ableitbar. Warum? Unter Residuen werden in dieser Analyse entweder genau solche Schlaganfälle mit Behinderungsfolge oder Todesfälle verstanden. Damit will ich gar nicht sagen, damit mir hier nicht das Wort im Mund herumgedreht wird, ich fände Todesfälle unter Schlaganfällen nicht relevant, sondern natürlich sind sie relevant. Aber bei der Anzahl der Schlaganfälle, die Patienten überleben, zeigt sich kein Unterschied in dem Behinderungsgrad. Der Unterschied, der in dieser Analyse gesehen wird, ist durch den deutlichen numerischen Unterschied zugunsten von Dulaglutid bei den tödlichen Schlaganfällen zu sehen. Also, das muss man nur für die Interpretation der Schlaganfallergebnisse wissen. Insgesamt werden Schlaganfälle in der Kategorie nichttödlich und in der gleichen Tendenz auch in der Kategorie tödlich reduziert. Die resultierende Behinderung ist aber bei den Überlebenden mehr oder weniger identisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Dazu Frau Professor Kretschmer, dann Herr Marx mit seiner Frage. – Bitte schön, Frau Professor Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Nur ganz kurz ergänzend. Ich hatte auch gesagt: Die REWIND-Studie unterscheidet sich im Vergleich zu den GLP-1-Studien. Wir hatten nicht von den SGLT-2-Studien geredet. Ich glaube, das ist auch in dem Zusammenhang erst einmal fair. Wir vergleichen uns da nicht mit den SGLT-2-Inhibitoren. – Das war es schon.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kretschmer. – Herr Marx, GKV-SV.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine Frage an die Kliniker, und zwar zum Themenbereich der Blutdruckeinstellung in der Studie. Die aktuellen Empfehlungen von ESC und ESH raten für die Patienten mit retrovaskulärem Risiko eine Blutdruckeinstellung von unter 130 mm/Hintergrund an. Wie bewerten Sie denn vor diesem Hintergrund die erfolgte Blutdruckeinstellung in der REWIND-Studie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Marx.

**Herr Prof. Dr. Marx (DGK):** Da muss man sagen: Es ist richtig, was Sie sagen. In den neuen Leitlinien sehen wir das vor. Zum damaligen Zeitpunkt, 2011, als die Studie begonnen hat, war die Blutdrucksenkung eher unter 140. Insgesamt muss man sagen: Das Entscheidende dabei ist nicht der absolute Wert, in dem wir uns bewegen, sondern die Tatsache, dass der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nur etwas mehr als 1 mm/Hg ist. Das ist von allem, was wir wissen, nicht suffizient, um einen derartigen Benefit in der Reduktion von Schlaganfällen zu sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. – Jetzt wieder Herr Marx; Marx gegen Marx.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. – Dazu habe ich noch eine Rückfrage. Ich habe jetzt aber nicht bezüglich des absoluten Unterschiedes gefragt, sondern danach, wie Sie das Vorgehen bewerten, wie die Blutdrucktherapie in der Studie durchgeführt wurde, weil es doch einen Widerspruch zu den von ihnen aufgestellten Empfehlungen gibt. Wie sehen Sie das denn?

**Herr Prof. Dr. Marx (DGK):** Ich glaube, einen Widerspruch gibt es nicht. Wenn ich Ihre Frage richtig verstehe, fragen Sie, ob dann, wenn alle bei 128 gewesen wären, ein ähnlicher Benefit bestanden hätte. Das kann man daraus nicht sagen. Aus dem klinischen Alltag muss man ganz klar sagen: Wenn ein Patient mit Diabetes mit solchen Blutdruckwerten, wie sie hier in Baseline vorliegen, kommt, dann entspricht das der Versorgungsrealität, und dann ist es ein Benefit, den man da sieht, ganz klar, unabhängig von dem Blutdruck. Aber dieser 138er-Wert ist im klinischen Alltag ein Wert, den wir prinzipiell schon einmal als gut ansehen, immer mit dem Ziel, noch etwas weiter zu reduzieren. Aber ich glaube, es ist hypothetisch, zu fragen, wie sich ein niedriger Baselinewert in den Ergebnissen niedergeschlagen hätte. Im klinischen Alltag ist das ein Wert, bei dem man sagt – da werden, glaube ich, die anderen Kliniker zustimmen –, okay, der ist schon mal ganz gut eingestellt.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe eine Frage dazu an den pharmazeutischen Unternehmer, weil ich das nicht vor Augen habe. Herr Marx hatte gerade angegeben – also der zweite Herr Marx, nicht der Herr Marx von der GKV, sondern der Kardiologie-Marx – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der habilitierte Herr Marx.

**Herr Dr. Kaiser:** Der habilitierte Herr Marx; von dem anderen weiß ich es nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da fragen wir gleich mal.

**Herr Dr. Kaiser:** Sie hatten ja angegeben, dass das ein Wert ist, bei dem man in der Praxis sagt, es ist eigentlich ganz gut, das zu erreichen. Nur müssen wir hier konstatieren: Das ist ein Mittelwert. Das heißt, wir haben hier also einerseits Patientinnen und Patienten, bei denen man sagen würde, alles wunderbar, aber andererseits eben auch Patientinnen und Patienten, und dies möglicherweise nicht in kleinem Umfang, bei denen man sagt: Da gibt es noch einen Eskalationsbedarf. Deswegen meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wie sind die Ereignisraten bezüglich des Schlaganfalles für Patientinnen und Patienten mit einem systolischen Ausgangswert unter 140 respektive über 140?

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

**Frau Schloot (Lilly):** Ich versuche gerade, ob wir jetzt hier auf die Schnelle Analysen abrufen können. Ich glaube – ich gucke zur Statistikerin –, das müssen wir heraussuchen.

Ich möchte nur noch einmal Folgendes betonen: Im Kontrollarm und im Dulaglutid-Arm wurden die behandelnden Ärzte jeweils aufgerufen und auch regelmäßig daran erinnert, eben nicht nur den Blutzucker, sondern auch den Blutdruck leitliniengemäß und patientenindividuell einzustellen. Da hat man also dem, was in dem Moment zeitgemäß war, dem, was empfohlen wurde, Rechnung zu tragen versucht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Schloot. – Herr Kaiser, noch mal?

**Herr Dr. Kaiser:** Ja, ganz kurz nur. – Ich bin jetzt selber auch darauf gestoßen, nicht in Ihrem Dossier, sondern in dieser Analyse der Explorativen zu den Schlaganfällen. Dort haben Sie Subgruppenanalysen gemacht, anhand derer sich zeigt, dass der Großteil in der Vergleichsgruppe eben gerade in genau diesem Stratum über 140 Ausgangswert aufgetreten ist. Das nenne ich einfach nur als einen Punkt. Es ist nicht das Entscheidende, zu sagen, na ja, im Mittel ist das alles gut, sondern die entscheidende Frage ist: Wie wurden diejenigen behandelt, bei denen man davon ausgehen müsste, dass sie noch einen Eskalationsbedarf haben? Also, der wesentliche Unterschied entsteht in dem Stratum > 140.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Kaiser. – Frau Professor Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich gucke hier gerade noch mal. – Herr Kaiser, können Sie uns vielleicht helfen, wo Sie das gefunden haben? Hier ist gerade hektisches Suchen angesagt.

**Herr Dr. Kaiser:** Das macht nichts. – Das ist die *Lancet*-Publikation von Gerstein, diese explorative Analyse zu den Schlaganfällen in der REWIND-Studie, woraus Sie in Ihrer Stellungnahme auch die Aussage zu den Residuen getroffen haben. Da gibt es Subgruppenanalysen zu den Schlaganfällen.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Es wird geblättert; Moment.

**Herr Dr. Kaiser:** Seite 113.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Und auch die Statistik sucht gerade noch. – Ich würde sagen, wir gucken mal, ob wir etwas finden, würden die Frage zurückstellen und kommen noch mal darauf zurück. Ich mache mir einen dicken Verweis darauf.

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

(Frau Ihle [Lilly]: Ich habe es jetzt gefunden!)

– Ja, okay.

(Frau Prof. Dr. Kretschmer [Lilly]: Sorry!)

**Frau Ihle (Lilly):** Als Information erst einmal kurz vorab: Wir haben sehr viele verschiedene Subgruppenanalysen durchgeführt, und das war jetzt eine post-hoc vorgenommene explorative Subgruppenanalyse. Sie bezog sich auf den systolischen Blutdruck zu Baseline, und zwar < 120, 120 bis 140 und dann > 140. Hier wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt; der Interaktions-p-Wert ist nicht signifikant. Deswegen kann man hierbei nicht von einer Effektmodifikation ausgehen. Das ist es, wie man Subgruppenanalysen interpretiert. Der p-Wert ist eben über 0,05.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Das kann ich gerne kommentieren: Das entsteht möglicherweise dadurch, dass Sie hier drei Strata gebildet haben, nämlich noch eins mit  $< 120$ , wo praktisch keine Ereignisse aufgetreten sind. Sie müssen bei dem Interaktionstest bei den wesentlichen Ereignissen hier natürlich auch an die Power denken. Das ist kein Nachweis, Sie haben völlig recht, aber wenn Sie auf die Daten selber gucken, so ist der numerische Unterschied, den Sie im Schlaganfall sehen, praktisch ausschließlich von dem Ausgangswert über 140 bedingt. Zu der Interpretation von Subgruppenanalysen gehört auch, dass man sich der Power des Interaktionstests bewusst ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Jetzt Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage: Aber es handelt sich hierbei schon um eine doppelblinde Studie, das heißt, die Medikation der Blutdrucksenkung sollte den Leitlinien entsprechen? Das heißt, man muss davon ausgehen, dass Sie das dann in beiden Armen gleich gemacht haben. Das ist ja eine ziemlich große Studie. Da bitte ich noch mal um die Bestätigung, dass es sich um eine doppelblinde Studie handelt. – Frau Kretschmer hat Ja geschrieben; okay. Das war mein Kommentar dazu.

Aber ich habe eine weitere Frage, und zwar noch einmal an die Kliniker: Gehen Sie von einem Gruppeneffekt der GLP-1-Analoga aus, oder sehen Sie substanzspezifische Unterschiede?

Eine weitere Frage an die Kliniker bezieht sich darauf, wie Sie das Risiko einer diabetischen Retinopathie bei der Behandlung von GLP-1-Analoga bewerten. Uns ist das schon einmal aufgefallen, meines Erachtens bei Semaglutid. Da gab es eben auch einen Hinweis, dass diabetische Retinopathien häufiger auftraten. Hier ist es ja zumindest nicht statistisch signifikant der Fall; aber trotzdem würde ich gern noch einmal Ihre klinische Einschätzung dazu wissen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Dann fragen wir zunächst mal laut Frau Professor Kretschmer, damit das Ja auch vertont wiederholt wird: Ist es so, wie Sie es geschrieben haben, ja?

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ja, ich sage es auch noch mal vertont, klar und deutlich: Ja, es ist, wie von Frau Bickel erwähnt, eine doppelblinde Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich als ersten Kliniker, der die zweite Frage von Frau Bickel adressiert bekam, Herrn Professor Gallwitz. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Die einzelnen GLP-1-Rezeptor-Agonisten sind unterschiedliche Moleküle, die auch ganz unterschiedliche pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften haben. Insofern ist es nicht ganz einfach, hier von einem Substanzgruppeneffekt zu sprechen. Das sieht man ja auch an Studienergebnissen zu einzelnen kardiovaskulären Sicherheitsstudien, jetzt auch einmal unabhängig vom Studiendesign und unabhängig in anderen klinischen Studien von Stoffwechselwirkungen auf den HbA1c oder auf den Blutdruck. – Das ist meine Aussage zu der Frage: Gruppeneffekt, ja oder nein? – Was war Ihre zweite Frage noch mal, Frau Bickel, ganz kurz?

**Frau Bickel:** Meine zweite Frage bezog sich auf die diabetischen Retinopathien. Wir haben unter Semaglutid schon eine erhöhte Rate an diabetischen Retinopathien gesehen. Wir sehen hier einen numerischen Nachteil. Er ist nicht statistisch signifikant. Ich würde trotzdem gerne von Ihnen erfahren



wollen, wie Sie das Risiko einer Entwicklung oder der Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie unter der Behandlung mit GLP-1-Analoga sehen.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Derzeitiger Stand ist, dass die diabetischen Retinopathien vor allem durch eine relativ schnelle Blutzuckersenkung möglicherweise in ihrem Fortschreiten gefördert werden. Darauf ist man in der SUSTAIN-6-Studie mit dem injizierbaren Semaglutid aufmerksam geworden. In anderen Studien hat man die Zunahme der Retinopathien nicht in diesem Ausmaß beobachtet. Wir wissen auch aus alten Studien mit Insulintherapie, dass man eben bei einer sehr schnellen Senkung von HbA1c mikrovaskuläre Endpunkte am Auge durchaus in ihrem Auftreten vermehrt beobachten kann. Es laufen derzeit noch weitere Studien speziell zur Wirkung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten auf die diabetische Retinopathie, vor allem mit Semaglutid. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Gallwitz. – Jetzt habe ich ergänzend Frau Schloot.

**Frau Schloot (Lilly):** Zur Retinopathie noch eine Ergänzung: Das Ergebnis, das wir in der REWIND-Studie gefunden haben, war nicht signifikant. Das heißt, es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Zusätzlich haben wir gesehen, dass zu Beginn der Studie mehr Patienten mit Dulaglutid bereits eine Retinopathie hatten. Dieses Ungleichgewicht hat sich dann in derselben Form quasi fortgesetzt. Es zeigte sich also kein Effekt von Dulaglutid auf eine Verschlechterung von Retinopathien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schloot. – Weitere ergänzende Wortmeldungen? – Herr Marx, GKV, dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe noch eine Frage an den pU bezüglich der REWIND-Studie ganz generell. Sie haben die REWIND-Studie in Gänze Gesamtpopulation versus Standardtherapie eingereicht, aber keine Differenzierung nach den vom G-BA gebildeten Patientengruppen vorgenommen. Aber so wie es scheint, wäre das anhand der erhobenen Patientendaten durchaus möglich gewesen. Was hat Sie denn dazu bewogen, da keine Differenzierung vorzunehmen?

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

**Frau Shekarriz (Lilly):** Ja, das ist richtig. Wir haben die REWIND-Studie im Dossier als Gesamtpopulation dargestellt. Aus unserer Sicht ist das auch angemessen, da das mit der bisherigen Bewertungspraxis des G-BA in sehr vergleichbaren Fällen der Nutzenbewertung zu den kardiovaskulären Outcome-Studien im Einklang steht. Man muss hierbei auch beachten, dass die antidiabetische Begleittherapie im Laufe der Studie fortwährend angepasst wurde und es allein schon aus diesem Grund sehr schwierig ist, die einzelnen Dulaglutid-Therapieregime zu betrachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Marx, war das eine hinreichende Antwort, oder haben Sie Nachfragen?

**Herr Dr. Marx:** Ja, vielen Dank, das war eine hinreichende Antwort.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Frau Bickel, danach Herr Kaiser, dann nicht mehr zu REWIND, sondern zu den anderen Studien. – Bitte schön, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage zur REWIND-Studie; es geht um die Anpassungsmöglichkeiten der Therapie. Wenn ich das richtig verstanden habe, konnte es in den ersten drei Monaten nicht passieren, dass man die Therapie anpassen konnte. Könnten Sie noch einmal etwas dazu sagen, warum das der Fall war?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte? – Frau Schloot.

**Frau Schloot (Lilly):** Es war so, dass in den ersten drei Monaten die Patienten Dulaglutid oder Placebo bekommen haben, und deswegen haben wir empfohlen, in den ersten drei Monaten den Blutzucker außer bei Notfallsituationen nicht durch zusätzliche Blutzuckermedikation anzupassen.

Ich bekomme hier gerade eine interne Notiz, die mich verwirrt. – Wir haben nach den drei Monaten alle aufgefordert, den Blutzucker anzupassen, auch über die Dulaglutid-Therapie hinaus. Das heißt, da war eine Anpassung möglich. Wir haben auch in den Daten gesehen, dass die Blutzuckermedikation angepasst wurde, erhöht wurde, ein bisschen mehr im Placeboarm als im Dulaglutid-Arm, und das galt nicht nur für die antidiabetische Medikation, sondern auch für die Blutdruckmedikation und die Antilipide und alles andere. – Ich hoffe, damit habe ich Ihre Frage beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. Dann haben wir das. – Bitte schön, Frau Ihle.

**Frau Ihle (Lilly):** Ich würde dazu gerne noch etwas ergänzen. – Noch einmal zur Erklärung zu den ersten drei Monaten: Es war eine doppelt verblindete Studie. Das heißt, sowohl die Ärzte als auch die Patienten wussten natürlich nicht, ob sie Dulaglutid oder Placebo bekommen. Die Patienten werden mit allen möglichen Medikamenten vorbehandelt, zum Beispiel auch mit Insulinen. In Bezug auf die ersten drei Monate wurden die Ärzte deswegen angehalten, etwas vorsichtiger zu therapieren, einfach, um schwere Hypoglykämien zu vermeiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt Rückfrage Frau Bickel: Beantwortet das Ihre Fragen?

**Frau Bickel:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Herr Kaiser zu AWARD-4 und AWARD-7. – Bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank. – Ich fange mit der AWARD-4-Studie an. Das ist ja die Studie, die Sie in dem Ursprungsdossier vorgelegt hatten, das Sie jetzt in Ihrem Dossier nicht vorgelegt haben, obwohl die Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse für das gesamte Anwendungsgebiet galt; so haben Sie Ihr Dossier auch aufbereitet. Sie haben auch die anderen Fragestellungen bearbeitet, zu denen Sie keine Studie haben. Da haben Sie einfach die Daten nicht vollständig vorgelegt. Sie haben jetzt Daten nachgereicht, allerdings nicht einfach nur die aus dem ursprünglichen Dossier oder Beschluss, sondern auch neue Auswertungen gemacht, sprich: Sie haben neue wissenschaftliche Erkenntnisse vorgelegt, die Sie natürlich auch schon mit dem Ursprungsdossier hätten vorlegen können.

Aber davon unabhängig: Erstens sind diese Auswertungen nicht vollständig, weil Sie sich auf die Tragenden Gründe beziehen, und in den Tragenden Gründen sind auch noch andere Sachen adressiert worden, zum Beispiel zeitlicher Verlauf zum HbA1c und der Hypoglykämien, um sie interpretieren zu können; das haben Sie nicht vorgelegt. Aber bei den Unterlagen, die Sie jetzt vorgelegt haben, fällt auf, dass darin einzelne Endpunkte, die im Beschluss erwähnt sind, fehlen. Es fällt auf, dass einzelne Ergebnisse zu einzelnen Endpunkten unterschiedlich sind zu denjenigen im Beschluss.

Das kann man alles nicht vollständig nachvollziehen, weil Sie in Ihrer Stellungnahme ausschließlich Effektschätzungen mit Konfidenzintervall vorgelegt haben, aber die absoluten Zahlen überhaupt nicht vorgelegt haben. Sie machen so lange Tabellen, wo Sie diese Effektschätzung machen, und diese Effektschätzungen und Konfidenzintervalle entsprechen teilweise, zum Beispiel der VAS beim EQ-5D oder auch bestimmte unerwünschte Ereignisse, nicht denen, die im Beschluss abgebildet sind. Es bleibt also unklar, um welche Art Daten es sich jetzt hier wirklich handelt, weil sie teilweise unterschiedlich sind, teilweise aber auch identisch zu dem, was im Beschluss steht.

Zweitens eine andere Frage, die ich dazu habe: Was bedeutet es, dass da einige Sachen gelb markiert oder markiert sind? Das ist nicht eine Markierung der Sensitivitätsanalysen, die Sie separat benannt haben. Da wäre meine Frage, wie das konkret zu verstehen ist. Wenn man sich die Daten anschaut, bleibt mir letztendlich unklar, was Sie da ganz genau gemacht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Professor Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Punkt eins. Der Erstbeschluss hat ja einen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet d), Dulaglutid in Kombination mit Insulin, gebracht. Wir haben keine neuen Daten generiert, die AWARD-4-Studie ist abgeschlossen, sie ist am Ende, dazu gab es keine neuen Daten. Das heißt, es können gar keine anderen Daten vorhanden sein. Sie sagen jetzt, es seien hier und da unterschiedliche Daten eingereicht worden. Es ist eigentlich das Modul 4 aus der ehemaligen Einreichung. Wir haben allerdings – insofern haben Sie recht – eine Analyse zu kardiovaskulären Ereignissen gemacht, weil das für uns noch das Nächstliegende war, was wir heute hier diskutieren, nämlich die neue Evidenz über die REWIND-Studie, und haben gesagt: Wir gucken uns es noch mal an, ob auch in der AWARD-4-Studie ein Signal erkennbar ist, in welche Richtung auch immer es gehen sollte. Deswegen haben wir das nachgereicht. – Jetzt gucke ich Frau Ihle an; sie nickt und würde noch etwas ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie hat sich schon gemeldet. – Bitte schön, Frau Ihle.

**Frau Ihle (Lilly):** Ich möchte gern ergänzen. Wir haben die Daten, wie sie waren, 2015 eingereicht. Zusätzlich wurde in den Tragenden Gründen 2015 angemerkt, dass nur die Gesamtereignisraten der kardiovaskulären Morbidität und der zerebrovaskulären Morbidität dargestellt wurden. Da wurde kritisiert, wir sollten doch bitte die einzelnen Komponenten des Endpunktes auch noch darstellen. Genau das haben wir jetzt nachgereicht. Wir sind also in die einzelnen PTs gegangen, in die Einzelkomponenten, und haben sie auch dargestellt. Da haben wir überhaupt keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gesehen. – Dies war ergänzend zu den Ereignisraten.

Des Weiteren wurde kritisiert, dass die Auswertung der schweren Hypoglykämien damals nicht nach den G-BA-Definitionen stattgefunden habe. Auch das haben wir uns jetzt nochmals angeschaut, sind die schweren Hypoglykämien durchgegangen, so wie wir das auch für die AWARD-7- und die REWIND-Studie gemacht haben. Die Ergebnisse haben wir dargestellt. An dem Fazit hat sich dadurch auch nichts geändert. Wir hatten hier keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Nur diese zwei Punkte, die damals kritisiert worden sind und auf die wir jetzt noch einmal den Fokus legen sollten, haben wir nachgereicht. Alles andere ist wie 2015 geblieben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ihle. – Herr Kaiser dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Ja, das stimmt, dass Sie diese Dinge nachgereicht haben. Wie gesagt, andere Sachen, die in den Tragenden Gründen adressiert worden sind, haben Sie nicht nachgereicht, zum Beispiel den HbA1c-Verlauf.

Aber der andere Punkt ist einfach Folgendes: Wie erklären Sie sich, dass in den jetzt von Ihnen nachgereichten Daten die Effektschätzungen teilweise unterschiedlich zu dem sind, wie sie im Beschluss sind? Diarrhö, Erbrechen, Dispepsie – alles unterschiedliche Effektschätzungen. Teilweise, bei Übelkeit zum Beispiel, ist es eine gleiche Effektschätzung, teilweise fehlen Dinge: Appetitlosigkeit, SOC-Erkrankung des Gastrointestinaltrakts. Mir ist unklar – ich spreche jetzt über die von Ihnen dargelegten Dinge in den Stellungnahmen –, warum die Daten unterschiedlich sind zu dem, was im Beschluss steht; denn das müssten Sie ja irgendwie erläutern.

Das Problem ist, dass Sie zum Beispiel auch in den Stellungnahmen überhaupt keine absoluten Zahlen angegeben haben. Das heißt, man kann das auch gar nicht nachvollziehen. Die VAS zum EQ-5D, was ich eben schon erwähnt habe, findet sich in Ihren Unterlagen ebenfalls nicht wieder. Mir ist es unklar. Zumindest findet sich der Wert nicht wieder, der im Beschluss steht; darum geht es. Es ist mir schlicht und einfach unklar, woher diese Daten stammen, was das genau ist und wie sich das zu dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses verhält.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Professor Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Wir gucken uns hier etwas ratlos an, weil wir die Daten einfach aus dem kopiert haben, was wir eingereicht hatten. Warum jetzt im Beschluss andere Daten stehen sollten – Herr Kaiser, haben Sie einmal geschaut? Die Daten, die wir im Dossier für den Erstbeschluss eingereicht hatten, müssten aber identisch mit dem sein, was wir jetzt eingereicht haben. Da sollte eine Konsistenz bestehen. Wenn darüber hinaus noch Differenzen zwischen Beschluss und unseren Daten bestehen, gehen wir dem gerne noch mal nach, denn wir gucken uns hier etwas ratlos an. Uns ist nicht klar, wo das herkommen könnte.

Wie gesagt, noch mal zum Abrunden der Sache: Die Daten sind identisch. Die Daten, die Sie bekommen haben, sind identisch zur Ersteinreichung, auf deren Basis Sie im G-BA-Beschluss uns auch einen geringen Zusatznutzen anerkannt hatten. Deswegen können da gar keine Unterschiede sein. Wir prüfen das gerne noch mal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber wir nehmen vorläufig zur Kenntnis, dass Sie lieblos copy and paste gemacht haben.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** (lacht) Als lieblos, Herr Hecken, würde ich das vielleicht nicht bezeichnen, weil ich bereits im Eingangsstatement gesagt habe: Wir waren davon ausgegangen, dass eine Einreichung nicht notwendig ist. Wir hatten etwas falsch verstanden. – Das haben wir nachgereicht. Und wir haben ja immerhin, um das zu „lieblos“ noch nachzutragen, noch weitere ergänzende Untersuchungen gemacht. Also, so ganz lieblos waren wir nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Untersuchungen, die jetzt wiederum zur Verwirrung beitragen. Okay. Danke schön. Wir müssen uns das dann anschauen. Es bringt ja jetzt nichts, da zu diskutieren. – Weitere Fragen, Anmerkungen, Bemerkungen? – Herr Kaiser noch mal.

**Herr Dr. Kaiser:** Dann habe ich nichts mehr zu AWARD-4, sondern eine Frage zur AWARD-7-Studie – das ist ja die, die jetzt neu vorgelegt worden ist – und da zu einem Detail, weniger zu dem Endpunkt selber, sondern zu den Folgen, die daraus entstehen.

Sie haben jetzt mit der Stellungnahme zum Thema nächtliche Hypoglykämien eine neue Auswertung eingereicht. Wir haben in unserer Dossierbewertung beschrieben, unabhängig davon, ob die separate Betrachtung der nächtlichen Hypoglykämien sinnvoll oder nicht sinnvoll respektive einen Zusatznutzen

für sich begründend ist oder nicht, dass die Auswertung, die Sie im Dossier vorgelegt hatten, symptomatische und asymptomatische Hypoglykämien einschlossen. In den Bewertungen werden ja grundsätzlich die Kombinationen aus bestätigten symptomatischen Hypoglykämien herangezogen, und entsprechende Auswertungen haben Sie ja auch gemacht.

Dabei fällt auf, dass die vorherige Kombination 18 versus 50 Ereignisse hatte, also 18 unter Dulaglutid und 50 unter Insulin glargin, und dass die Beschränkungen auf die symptomatischen alleine im Glargin-Arm 14 Ereignisse reduziert hat, immerhin ein Drittel. Also, vorher 18 versus 50, jetzt 18 versus 36. Das ist sehr auffällig, weil es sich hier um eine offene Studie handelt. Meine konkrete Frage ist: Wie viele Blutzuckermesswerte haben Sie in den beiden unterschiedlichen Studien überhaupt? Ich frage danach, weil es in einer offenen Studie natürlich auch sehr stark davon abhängt, wie häufig Sie einen bestimmten Endpunkt überhaupt gemessen haben, um zu fragen, wie groß die Interpretation eines Unterschiedes eigentlich sein kann. Also, man muss eigentlich wissen: Wie häufig haben die Patientinnen und Patienten in dieser offenen Studie insgesamt über den Studienverlauf Blutzucker gemessen? Man muss also den Nenner wissen. Das sind wahrscheinlich mehrere Tausend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Wer kann dazu etwas sagen? – Ich sehe niemanden. – Doch, Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ja, es wird noch geschaut, aber ich kann schon mal anfangen. – Herr Kaiser, Sie bezogen sich auf die symptomatischen Hypoglykämien? – Ich kann natürlich immer noch darauf verweisen, dass die häufig lebensbedrohlichen Hypoglykämien natürlich bei diesen Patienten in deutlich größerem Maße eine Wichtigkeit haben, nämlich die nächtlichen und die schweren Hypoglykämien – bei den schweren haben wir ja nun gar keine mehr –, und darauf, dass das auffällig ist. – So, und jetzt sehe ich: Frau Ihle hat etwas gefunden. Ich gebe mal weiter, wenn das okay ist.

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

**Frau Ihle (Lilly):** Die Blutzuckermessung fand zu Baseline, an Woche 12, an Woche 25, an Woche 40 und an Woche 52 statt. Aber grundsätzlich ist zu sagen, dass bei unseren symptomatischen Hypoglykämien immer die Bedingung war, dass der Blutzucker unter 54 oder unter 70 war. Für jede dieser Hypoglykämien, die wir jetzt als symptomatisch bezeichnen, liegt natürlich dann auch der Blutzuckerwert vor. Bei einer Hypoglykämie wurde natürlich dann auch der Blutzucker gemessen. Es ist wichtig, dass sich die Zahl von 18 versus 50 auf 18 versus 36 reduziert hat; aber auch hier sehen wir den signifikanten Vorteil für Dulaglutid immer noch.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Das war nicht meine Frage; ihn sehe ich durchaus auch. Die Frage ist: Wie ist der Nenner? Wie häufig wurden Blutzuckerwerte erhoben, unabhängig davon, ob es Unterzuckerung oder Normalwerte oder Hyperglykämien waren? Wie häufig gingen Blutzuckerwerte in diese Analyse ein? Denn wenn Sie in einer Gruppe deutlich häufiger als in der anderen Gruppe den Blutzucker messen, dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass Sie Abweichungen feststellen, natürlich auch höher; das ist die Frage.

Das, was Sie jetzt gerade gesagt haben, würde ja bedeuten, dass Sie Blutzucker, dass Sie Unterzuckerungen, die zwischen diesen Messzeitpunkten vorkamen – das waren möglicherweise dann Tagesprofile, die zu den Zeitpunkten erstellt worden sind, was man ja üblicherweise in der Studie an bestimmten Punkten macht –, dass Hypoglykämien, die zwischen diesen Tagesprofilen entstanden sind, gar nicht gewertet hätten. Das kann ich kaum glauben. Normalerweise werden doch auf Basis der

Erhebungen, die die Patientinnen und Patienten selber in Tagebüchern machen und die Sie dann auch in den entsprechenden Visiten besprechen, erkennbare Hypoglykämien ebenfalls für die Auswertung herangezogen.

Dies bitte ich Sie noch mal aufzuklären. Erstens. Wurden tatsächlich nur Unterzuckerungen gewertet, die bei diesen Tagesprofilen an den von Ihnen genannten Zeitpunkten festgestellt wurden? Zweitens, noch einmal: Wie viele Blutzuckermesswerte gibt es insgesamt in den beiden Gruppen, unabhängig davon, ob es sich um Hypoglykämien handelt oder nicht?

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

**Frau Ihle (Lilly):** Was ich gerade für Messzeitpunkte genannt habe, war die 8-Punkte-Blutzuckermessung. Es gab auch noch die 4-Punkte-Blutzuckermessung, die bei jeder Visite erfolgte; das ist ein Abstand von ein bis zwei Wochen. Aber, wie gesagt, bei den Hypoglykämien wurde grundsätzlich Blutzucker gemessen.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielleicht ergänzend, Herr Hecken und Herr Kaiser, von meiner Seite Folgendes: Ja, bei den symptomatischen – – Ich bekomme hier einen Zettel: Wir hatten ein Tagebuch. Das heißt also, es wurde häufig Blutzucker gemessen. Wir können die Zahl gerne mal versuchen nachzuschlagen und sie anhand der Parameter hochzurechnen, die wir hier haben, mit 4-Punkt-Skala, 8-Punkt-Skala und den Wochen. Es bleiben immer noch die deutlich patientenrelevanten Vorteile bei den nächtlichen und bei den schweren Hypoglykämien, unabhängig von den symptomatischen und von der Anzahl der Blutzuckermessungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser, lassen wir das so stehen, oder machen Sie noch eine Anmerkung?

**Herr Dr. Kaiser:** Bei den schweren Hypoglykämien kann ich das durchaus nachvollziehen. Sie sind ja unabhängig von den Blutzuckermessungen. Das ist auch genau ein Wesen des Ganzen. Bei den symptomatischen kann man das so nicht sagen, weil auch symptomatische potenziell häufiger festgestellt worden sind, wenn man häufiger den Blutzucker misst; das ist ja immer eine Kombination aus beidem.

Worüber ich gerade rede, ist die Validität der Erhebung nicht schwerer Hypoglykämien in Ihrer Studie aufgrund des offenen Designs und der potenziell unterschiedlichen Häufigkeit der Blutzuckermessung. Darauf haben Sie mit Ihrer Analyse, die Sie nachgereicht haben, aufmerksam gemacht. Ob das so ist, ist mir unklar, und deswegen habe ich nachgefragt, wie viele Blutzuckermesswerte eigentlich in den beiden Gruppen insgesamt existieren.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Noch einmal ergänzend. Wir gucken, ob wir etwas finden, und würden das dann nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke, Frau Kretschmer. – Weitere Wortmeldungen? – Sehe ich keine. – Dann würde ich sagen, Frau Kretschmer, geben Sie zusammenfassend aus Ihrer Sicht einen Abriss der letzten Stunde oder 75 Minuten, die es ja gedauert hat.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Wir haben intensiv diskutiert, Herr Hecken, vielen Dank. – Erster Punkt: Wir haben natürlich die AWARD-4-Daten liebevoll nachgereicht und ergänzende Untersuchungen vorgenommen, sodass die Daten umfänglich da sein sollten. Sollte im Nachgang noch irgendetwas fehlen, so melden Sie sich bitte; denn wir haben alles da. Wir schauen auch zu dem Punkt

noch mal nach, der gemacht wurde: Es gibt da Differenzen zwischen Beschluss und Daten. Wir gucken mal nach, vielleicht gucken wir beide nach, dann treffen wir uns in der Mitte.

Zweiter Punkt: Gehe ich jetzt auf die von uns neu eingereichte Evidenz in der AWARD-7-Studie ein, ist es, glaube ich, unstrittig, dass die Effekte, die wir gezeigt haben, bei dieser vulnerablen Patientenpopulation sehr bedeutsam sind und für die Patienten einen sehr hohen Patientenvorteil bedingen oder hervorbringen, nämlich hinsichtlich der nächtlichen und der schweren Hypoglykämien, die ja, wie bekannt, häufig lebensbedrohlich sein können und häufig auch mit Krankenhauseinweisungen einhergehen. Also, für die Patienten und auch für die Angehörigen erwächst daraus mehr Beruhigung, mehr Sicherheit, sich auch in der Nacht hinlegen zu können und einfach zu schlafen, sodass für die AWARD-7-Studie unseres Erachtens ein beträchtlicher Zusatznutzen als gerechtfertigt gilt.

Dritter Punkt: Zur REWIND-Studie haben wir sehr viel diskutiert. Die große Diskussion ging darum: War eine Therapieeskalation bei Therapie überhaupt notwendig bei Patienten, die einen Durchschnitt von 7,3 hatten? Ich glaube, es ist aus der Diskussion klar hervorgegangen: Weil eben die REWIND-Studie so viel anders ist als die anderen kardiovaskulären Studien bei den GLP-1-Agonisten und wir hier eine Klientel hatten, die doch eher normnah entsprechend den Leitlinien gut eingestellt werden konnte, ist der Effekt, den wir mit der Vermeidung von schweren Ereignissen, die besonders bei Schlaganfällen hervortreten, finden und was wir in der Studie gezeigt haben, ein besonderer Gewinn genau für das repräsentative Patientenkollektiv in dieser Gruppe. Es entspricht auch dem, was der Diabetologe in der täglichen Praxis sieht; man kann sich damit ganz gut auf Dulaglutid insofern verlassen, dass die kardiovaskulären Ereignisse eingedämmt werden.

Außerdem ging es um die Empagliflozin-Behandlung, die 2011 gestartete Studie. Damals gab es das Empa noch nicht, und erst im weiteren Verlauf konnte Empa eingesetzt werden. Das ist auch passiert; denn in den Studien wurden die Patienten entsprechend den Behandlungsempfehlungen immer wieder neu eingestellt. Es gingen auch regelmäßig Verweise an die Ärzte heraus, quartalsweise, wie ich gesagt habe, sodass sie daran erinnert wurden: Denkt bitte daran, wenn sich etwas geändert hat, stellt die Patienten bitte entsprechend ein. Die Blutdruckeinstellung war zudem ein großer Punkt, die Diskussion darum, dass die Blutdrucksenkungen, die wir in der Studie gezeigt haben, nicht für die guten Effekte verantwortlich sind.

Deshalb noch einmal zusammenfassend zur REWIND-Studie: Die REWIND-Studie ist anders, und das ist meines Erachtens hier ein ganz wichtiger Aspekt. Die Ergebnisse gehen eben über das hinaus, was bisher bei GLP-1-Agonisten bei kardiovaskulären Studien gezeigt wurde. Wir sehen die Effekte, die wir zeigen, als für die Patienten hochrelevant an und sehen auch hier einen beträchtlichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Kretschmer, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was jetzt hier diskutiert worden ist, selbstverständlich zu bewerten haben. Damit können wir diese Anhörung beenden.

Danke, dass Sie da waren, an das Team von Lilly, an die anderen pharmazeutischen Unternehmer, an die Wissenschaftler. Die Anhörung ist beendet. Bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 12.27 Uhr