

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoffe Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin,
Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Saxagliptin und
Saxagliptin/Metformin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. August 2013
von 13.47 Uhr bis 17.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma MSD SHARP & DOHME GmbH:

Herr Dr. Dr. Löbner
Herr Dr. Dr. Krobot
Herr Dr. Lang
Herr Dr. Michailov

Angemeldete Teilnehmer der Firma AstraZeneca GmbH:

Frau Dr. Pahor
Herr Dr. Runge
Frau Wilkens

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

Herr Pfeil
Frau Dr. Palm

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

Herr Dr. Pfannkuche
Frau Dr. Schreeb
Herr Dr. Mehlburger

Angemeldete Teilnehmer der Firma Lilly Deutschland GmbH:

Frau Prof. Dr. Kretschmer
Herr Prof. Dr. Brendel

Angemeldete Teilnehmer der Firma Novartis Pharma GmbH:

Frau Dr. Eichele
Herr Dr. Wasmuth
Herr Dr. Dworak
Herr Dr. Kress

Angemeldete Teilnehmer der Firma UCB Pharma GmbH:

Herr Dr. Randerath
Frau Peters

Angemeldete Teilnehmer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Dr. Wille
Herr Prof. Niebling

Angemeldete Teilnehmer der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG):

Herr Prof. Dr. Matthaei
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmer der AG Pharmakoepidemiologie:

Herr Dr. Andersohn

Angemeldeter Teilnehmer der Forschergruppe Diabetes e. V. Helmholtz Zentrum:

Herr Prof. Dr. Schnell

Angemeldeter Teilnehmer des Diabeteszentrum Bad Lauterberg:

Herr Prof. Dr. Nauck

Angemeldeter Teilnehmer als Arzt für Allgemeinmedizin:

Herr Defér

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

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13.47 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich zu der heutigen Anhörung. Das ist TOP 4.1.3 der heutigen Sitzung des Unterausschusses. Das Thema ist die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, verschiedene Gliptine als Monotherapie und in Kombination mit Metformin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2.

Ich bitte um Nachsicht, wenn wir die Sitzordnung so gewählt haben. Wer in der zweiten Reihe sitzt, möge sich nicht zurückgesetzt fühlen. Wir haben gewisse Probleme mit den Raumkapazitäten. Insofern kann ich Ihnen nur sagen: Fühlen Sie sich alle als in der ersten Reihe sitzend. Sie sind hier besser aufgehoben als bei ARD und ZDF.

Nochmals: Ich heiße Sie herzlich willkommen. Für die, die mich nicht kennen: Mein Name ist Dr. Johannes Vöcking. Ich bin von Haus aus Rechtsanwalt. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im G-BA. Ich vertrete Herrn Hecken, der sich im Urlaub befindet. Sie müssen mit mir vorliebnehmen und in Kauf nehmen, dass ich die Sitzung für ihn leite, was ich nach bestem Wissen und Gewissen tun werde.

Ich möchte zu Beginn der Anhörung, bevor wir in die Einzelheiten einsteigen, zwei, drei grundlegende Bemerkungen machen. Seien Sie versichert, wir haben es rechtlich geprüft: Es ist zulässig, dass wir Sie, obwohl verschiedene Wirkstoffe zur Anhörung stehen, zu einem gemeinsamen Termin laden konnten und durften; denn die Themen- und Interessengebiete sind identisch. Wir wollen auf der anderen Seite sicherstellen, dass jeder pharmazeutische Unternehmer seinen Wirkstoff eindeutig und ausreichend vertreten kann. Deswegen haben wir vom Sitzungsablauf her vorgesehen, dass wir die verschiedenen Wirkstoffe nacheinander aufrufen, beginnend mit Sitagliptin, anschließend Vildagliptin und zuletzt Saxagliptin mit den entsprechenden Unterteilungen. Wir werden ein großes gemeinsames Protokoll erstellen. Wir werden die drei Wirkstoffe hintereinander aufrufen und jedem pharmazeutischen Unternehmen die Gelegenheit geben, grundlegend dazu Stellung zu nehmen. Wir würden deshalb nach den einzelnen Themengebieten einen Break vorsehen, nach dem ersten großen Thema, Sitagliptin, sogar eine Pause machen, je nachdem, wie viel Zeit wir brauchen. Meine dritte Bitte wäre nur, damit wir das für das Protokoll richtig machen, dass Sie, wenn Sie das Wort ergreifen, deutlich sagen, wer Sie sind und welche Institution Sie vertreten.

Die zweite Bemerkung ist auch für dieses Protokoll wichtig. Wir haben zu Anfang diskutiert, wer heute anwesend sein darf. Klar ist: die pharmazeutischen Unternehmer, die auch Wettbewerber sind. Wir halten die Anhörungsregeln ein. Es ist nur so, dass teilweise lediglich partiell zu einzelnen Themenkreisen Stellung genommen wurde. Deswegen hat der Ausschuss ganz formell zu Beginn der Sitzung entschieden, dass alle diejenigen, die Stellung genommen haben, hier heute in der kompletten Sitzung anwesend sein dürfen, damit nicht irgendwelche Irritationen entstehen. Selbst wenn ein Sachverständiger nur zu einem Teilgebiet Stellung genommen hat, ist er trotzdem berechtigt, in der gesamten Sitzung auch zu anderen Themen Stellung zu nehmen.

Unbenommen ist – drittens –, dass pharmazeutische Unternehmen, die zum zweiten oder dritten Themenkreis geladen sind, sich selbstverständlich auch vorher äußern dürfen. Deswegen haben wir vorgesehen, ein großes Protokoll zu machen, das sowieso veröffentlicht wird, damit jede Bemerkung, jeder Hinweis, jede Anregung berücksichtigt wird und nichts untergeht.

Ich würde ansonsten jetzt gerne den Versuch machen, die Teilnehmer zu nennen. Ich gehe meiner Liste nach vor, ohne Ansehen von Person und Name. Sehen Sie in der Reihenfolge der Nennung von Unternehmen keinen Rang.

Es sind erschienen: Herr Dr. Dr. Löbner, Herr Dr. Dr. Krobot, Herr Dr. Lang und Herr Dr. Michailov von MSD Sharp & Dohme, Frau Dr. Pahor, Herr Dr. Runge und Frau Wilkens von AstraZeneca, Herr Pfeil und Frau Dr. Palm von Bristol-Myers Squibb, Herr Dr. Pfannkuche, Frau Dr. Schreeb und Herr Dr. Mehlburger von Boehringer Ingelheim, Frau Beck und Herr Professor Dr. Brendel von Lilly Deutschland, Frau Dr. Eichele, Herr Dr. Wasmuth, Herr Dr. Dworak und Herr Dr. Kress von Novartis, Herr Dr. Randerath und Frau Peters von UCB Pharma, Herr Dr. Wille und Herr Professor Niebling von der AkdÄ, Herr Professor Dr. Matthaei und Herr Professor Dr. Müller-Wieland von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Herr Dr. Andersohn von der Arbeitsgemeinschaft Pharmakoepidemiologie, Herr Professor Dr. Schnell von der Forschergruppe Diabetes, Herr Defér als Arzt für Allgemeinmedizin sowie Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch vom vfa.

Jetzt müsste ich alle genannt haben. Ist jemand unter Ihnen, den ich nicht genannt habe? – Das ist nicht der Fall.

Dann könnten wir in die Sitzung einsteigen, die sicherlich längere Zeit dauern wird. Ich rufe den ersten Wirkstoff auf:

Sitagliptin

Ich rege an, in einer Stufenfolge alle Themen aufzugreifen, die sich in diesem Zusammenhang ergeben. Ihnen ist die jeweilige IQWiG-Bewertung bekannt, die ich in Anbetracht der Themenvielfalt nicht wiederhole. Ich gehe davon aus, dass wir im Verlauf der ganzen Diskussion – das sind Punkte, die bei verschiedenen Wirkstoffen öfter auftauchen – immer wieder mit Themen wie der Bedeutung der schweren kardiovaskulären Ereignisse, Hypoglykämien, Zusatznutzen auch für Fixkombinationen, Niereninsuffizienz, Gewichtszunahme konfrontiert werden – ich nenne nicht alle Themen –, die Sie in Ihren schriftlichen Stellungnahmen schon ausgeführt haben. Meine Bitte wäre nur, dass Sie die schriftlichen Stellungnahmen nicht wiederholen, zumindest nicht von A bis Z und nicht wörtlich daraus vorlesen, sondern dass Sie sich, wenn es eben geht, im Grunde auf die wesentlichen Punkte konzentrieren.

Wir starten mit MSD Sharp & Dohme. Wer möchte beginnen?

Herr Dr. Lang (MSD): Ich möchte die Gelegenheit nutzen, mich und meine Kollegen vorzustellen. Mein Name ist Thomas Lang, ich bin der Leiter des Bereichs Market Access bei MSD.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Christian Löbner, Medizinischer Direktor MSD Deutschland. Guten Tag!

Herr Dr. Michailov (MSD): Guten Tag! Mein Name ist Galin Michailov. Ich bin Manager Outcomes Research bei MSD Deutschland.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Karl Krobot, Leiter Outcomes Research bei MSD.

Herr Dr. Lang (MSD): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf die Gelegenheit zu Beginn nutzen, einige Bemerkungen und Anmerkungen zu machen, die uns heute Nachmittag für die Anhörung wichtig sind. Wir sind heute hier, weil wir alle hier im Raum ebenso wie die Versichertengemeinschaft und die Gesellschaft wissen möchten, welchen Zusatznutzen die Behandlung mit Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin für Patienten beinhaltet.

Wir stellen uns dieser Bewertung, weil wir vom Zusatznutzen von Sitagliptin überzeugt sind. Wir freuen uns, dass das IQWiG den in unserem Dossier dargelegten Zusatznutzen von Sitagliptin im Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin bestätigt hat. Es bescheinigt unserem Produkt einen Zusatznutzen, der auf deutlichen Vorteilen gegenüber der Vergleichstherapie beruht, auch hinsichtlich

der gefürchteten medikamentösen Unterzuckerungen, die eine Diabetes-Behandlung mit sich bringen kann.

Was heißt das für einen Patienten mit Diabetes? Er kann ein selbstbestimmtes Leben führen, ohne Sorge haben zu müssen, dass seinem Gehirn der Treibstoff ausgeht. Dabei geht es nicht nur um subjektives Wohlbefinden, dabei geht es auch um Gefahren für sich selbst und für andere. Stellen Sie sich einmal einen Dachdecker vor, der das Gleichgewicht verliert, oder einen Busfahrer, der einen Unfall verursachen könnte. Wenn man sich das vor Augen hält, freuen wir uns, dass wir mit Sitagliptin einen wichtigen Therapiefortschritt in einer großen Volkskrankheit geleistet haben.

Für die Anhörung heute Nachmittag sind uns drei Punkte besonders wichtig: Erstens der Zusatznutzen für die Fixkombination. Gerne haben wir die Anregungen des IQWiG aufgegriffen, zusätzliche Analysen einzureichen, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien zur freien Kombination von Sitagliptin und Metformin auf die fixe Kombination darzulegen. Wir haben die Daten in der gewünschten Form ausgewertet. Sie finden dies in unserer schriftlichen Stellungnahme.

Zweitens die Zusammenführung der Ergebnisse der beiden Studien im Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin. Für das Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin haben wir zwei Studien vorgelegt. Diese wurden getrennt bewertet. Es handelt sich dabei um Studien, die der gleichen Fragestellung nachgehen. Es ist uns daher wichtig, dass die Ergebnisse zusammengeführt werden, um eine größtmögliche Ergebnissicherheit, die auch Grundlage Ihrer Bewertung ist, zu erzielen. Wir haben dies in unserem Dossier getan und in unserer schriftlichen Stellungnahme erläutert. In der Zusammenschau ergibt sich in dieser Indikation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet.

Drittens. Weil die positiven Effekte von Sitagliptin auch ohne Metformin gezeigt werden können, ergibt sich dieser erhebliche Zusatznutzen auch für die Monotherapie.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender, meine sehr geehrten Damen und Herren, die von mir erläuterten drei Punkte sind uns heute besonders wichtig. Wir werden im Verlauf der Anhörung weiter darauf eingehen. Ich möchte sie deshalb abschließend zusammenfassen.

Erstens. Gerne sind wir der Anregung des IQWiG gefolgt und haben zusätzliche Analysen vorgelegt, die auch für die Fixkombination von Sitagliptin und Metformin einen erheblichen Zusatznutzen belegen.

Zweitens. Wir haben unsere Studien gemäß den Vorgaben zusammengefasst und können so einen erheblichen Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit Metformin belegen.

Drittens. Da die positiven Effekte von Sitagliptin auch ohne Metformin gezeigt werden können, ergibt sich daraus gleichermaßen ein erheblicher Zusatznutzen für die Monotherapie.

Ich danke Ihnen sehr für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank für den Einstieg. – Gibt es zu den von Ihnen genannten Themen Fragen, Bemerkungen, Anregungen? – Herr Kaiser, aus Ihrer Sicht? – Kein Thema. – Bitte, Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte gern die Position der AkdÄ zur Einschätzung des IQWiG für das Monopräparat Sitagliptin kurz darstellen, und zwar zunächst die Kombination mit Metformin im Vergleich zum Glimpirid. Das IQWiG kommt in der Dossierbewertung zu dem Schluss, dass die Titration der Glimpiriddosierung letzten Endes keinen wesentlichen Einfluss auf die HbA1c-Werte im Verlauf der Studie hat. Das ist ein Punkt, den wir etwas anders einschätzen. Wir sehen durchaus, dass die

HbA1c-Werte unter Glimepirid anders sind als unter der Kombination mit Sitagliptin, also im gesamten Verlauf der Studie niedriger liegen. Es gibt noch andere Kriterien, die darauf hinweisen, dass die Blutzuckereinstellung unter der Kombination Sitagliptin mit Metformin und Glimepirid mit Metformin nicht gleich war. Wir haben keine Daten darüber, wann die Hypoglykämien auftraten. Es geht insbesondere um die Hypoglykämien, die symptomatisch, aber nicht schwer waren, aufgrund derer ein geringer Zusatznutzen konstatiert wurde. Wir halten die Daten dafür für nicht ausreichend. Wir halten das für eine Interpretation.

Ähnliche Befunde gab es auch bei der Bewertung von Linagliptin und Saxagliptin, wo es im Grunde nur graduell deutlicher war. Das wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung so beurteilt, dass es durch die Titration mit den Sulfonylharnstoffen keine vergleichbaren Therapieführungen waren und sich die Strategie, die man bei der Glimepiridtitrierung hat, und der Substanzvergleich vermischen. Dieser Schlussfolgerung der IQWiG-Dossierbewertung würden wir nicht folgen.

Das Gleiche gilt in ähnlicher Weise auch für Vergleiche zu Glipizid. Bei dem Vergleich zu Glipizid wurde in einer Studie als wesentlicher Punkt eine Senkung der Mortalität gefunden, die vom IQWiG so bestätigt worden ist. Wir weisen darauf hin, dass es sich um relativ kleine Fallzahlen handelt. In einer Studie ging es um acht versus einen Todesfall. Wir weisen darauf hin, dass die Autoren der Studie selber im Grunde genommen keinen Zusammenhang mit der jeweiligen Medikation hergestellt haben. Es handelt sich um Todesfälle, die überwiegend in der zweiten Hälfte der Studie aufgetreten sind, als nur noch die Hälfte der Patienten an der Studie teilgenommen haben. Es waren Todesfälle, die dreimal auf kardiovaskuläre Ereignisse, dreimal auf Tumorerkrankungen, einmal auf eine Sepsiserkrankung und einmal auf Suizid zurückzuführen waren. Somit kann man einen Kausalzusammenhang mit der Medikation Sitagliptin versus Glipizid in den Augen der AkdÄ nur schwer herstellen. Das entspricht im Grunde auch der Einschätzung der Autoren dieser Arbeit. – Das zunächst zu diesem Punkt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Wille. – Herr Lang, will sich jemand von Ihnen dazu äußern?

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Es war ein ganzer Strauß von Fragen. Ich versuche, den Strauß der Reihe nach zu adressieren. Das eine war die Frage nach den HbA1c-Verläufen in der Studie P803 gegen Glimepirid. Wir sind auch der Meinung, dass diese HbA1c-Verläufe sehr ähnlich waren. Wir haben aber dennoch noch zwei Analysen vorgelegt, eine adjustierte Analyse und eine unadjustierte Analyse. Wofür wurde adjustiert? Über den HbA1c-Wert jedes einzelnen Patienten im gesamten Zeitverlauf der Studie. Man kann konkludieren, dass sowohl die adjustierte als auch die unadjustierte Analyse sehr vergleichbare Ergebnisse zeitigen. Das bestätigt nochmals, wie klein die HbA1c-Unterschiede im Zeitverlauf dieser Studie waren.

Der zweite Punkt. Zum Zeitverlauf der Ereignisse möchte ich darauf hinweisen, dass in unseren Studien die schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse und auch die Todesfälle sehr gleichmäßig – man kann geradezu sagen: homogen – über den Zeitrahmen der jeweiligen Studien verteilt waren, diese Fragestellung also gar nicht auftritt.

Zur Gesamtsterblichkeit – das war, glaube ich, Ihr dritter Punkt – möchte ich gerne ausführen: Ja, wir sehen in einer Studie, Protokoll 024, gegen Glipizid weniger Todesfälle unter Sitagliptin. Wenn man die zweite Studie, Protokoll 803, gegen Glimepirid im gleichen Indikationsgebiet – in Kombination mit Metformin – hinzuzählt, hat man insgesamt bei dieser Patientengruppe einen versus neun Todesfälle. Das entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 Prozent.

Jetzt ist die Fragestellung: Was heißt das? Die Monotherapie-daten in puncto Gesamtsterblichkeit, also Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff, zeigen wieder eine geringere Gesamtsterblichkeit, null versus sieben Fälle, und zwar für Patienten mit keiner bis hin zu moderater Niereninsuffizienz. Wenn man das statistisch testet, ist die Irrtumswahrscheinlichkeit wiederum 1 Prozent, und zwar zugunsten von Sitagliptin.

Wir haben also die Situation, dass wir in zwei völlig unabhängigen Studienpools, einmal für die Kombinationstherapie mit Metformin und zum anderen für die Monotherapie – nochmals: in komplett getrennten Studienpools – jeweils eine geringere Gesamtsterblichkeit unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff sehen, jeweils mit der Irrtumswahrscheinlichkeit 1 Prozent. Das ist sehr kohärent. Deswegen sind wir vom erheblichen Zusatznutzen unseres Produkts überzeugt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Krobot, ich bitte um Nachsicht, ich würde gerne nachfragen. Sie haben die Studien P803 und P024 erwähnt. Ich würde gern bei Herrn Dr. Wille nachfragen. Ich habe Ihrer Stellungnahme entnommen, dass Sie bei den Hypoglykämien von einem teilweise hohen Verzerrungspotenzial sprechen. Ist das richtig?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Es geht mir um die Verzerrung durch das Studienprotokoll, die Titration des Glimperid bzw. auch des Glipizid. Das betrifft beide Studien, also sowohl die 803 als auch die 024. Da ist eine Titration vorgenommen worden, die relativ streng und strikt und, wenn ich das so formulieren darf, auch relativ forsch war. Dadurch sind andere Verläufe der HbA1c-Werte zustande gekommen. Sie sind gerade als nicht relevant oder nur minimal unterschiedlich dargestellt worden. Immerhin waren die HbA1c-Werte in den ersten Wochen durchaus um 0,15 bis 0,2 Prozentpunkte different. Es gibt noch andere Hinweise, dass das eine Rolle gespielt haben kann. Die Responderraten, was HbA1c-Werte unter 7 Prozent angeht, waren unter dem Glimperid bzw. Glipizid höher, und das im Zusammenhang damit, dass wir keine Daten über den zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien haben. Es geht mir um die Hypoglykämien. Ich weiß, dass es durchaus Daten für die Ereignisse zu kardiovaskulären Endpunkten gibt. Aber zu den Hypoglykämien – darauf bezog sich der Anhaltspunkt für den Nutzen – liegen keine Daten vor. Wir können dies im Grunde nicht interpretieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Krobot, ich gehe davon aus, Sie wollen sich dazu äußern.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Ja, vielen Dank für das Wort. – Herr Wille, ich möchte gern ausführen, wie diese beiden Studien, die Glimperid-Studie, Protokoll 803, und die Glipizid-Studie, Protokoll 024, in Bezug auf die Findung der Sulfonylharnstoffdosis geplant waren. In der Studie Protokoll 803 war die Dosisfindung im Ermessen des Prüfarztes. Es gab auch kein Nüchternblutglukoseziel. Die Studie Protokoll 024 gegen Glimperid war eine Doppelblindstudie. Man muss sich vorstellen, der Prüfarzt weiß nicht: Bekommt der Patient vor ihm einen Sulfonylharnstoff oder Sitagliptin? Das heißt, er muss sich herantasten. Für dieses Herantasten gab es einen Algorithmus. Der war so: Wenn der Patient seit der letzten Visite eine Hypoglykämie hatte, dann durfte der Prüfarzt die Glipiziddosis nicht steigern. Wenn der Prüfarzt bei diesem konkreten Patienten der Meinung war, dass der Patient eine Hypoglykämie entwickeln könnte, durfte er die Glipiziddosis auch nicht steigern. Es kommt noch dazu, wenn der Patient in der Selbstmessung in der Woche vor der Visite auch nur einmal einen Nüchternblutglukosewert unter 110 mg/dl hatte, durfte der Prüfarzt auch nicht steigern.

Das heißt zusammengefasst: Beide Studien hatten ein Dosisfindungsregime, das wir als patientenindividuelle Dosisfindung, als patientenindividuell normnah bezeichnen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Wille dazu.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Bei der Studie 803 war immerhin ein HbA1c-Wert von unter 6,5 das übergeordnete Ziel. Bei der Studie P024 war es so, dass die Titration immer dann erfolgen sollte, wenn die Nüchternblutzuckerwerte über 110 mg/dl lagen. Es ist jetzt wirklich die Frage, ob das Therapieführungen sind, die nach derzeitigem Kenntnisstand noch adäquat sind. Diese Therapieführung würde man darunter subsumieren, dass das Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellungen darstellt. Sowohl in den europäischen als auch in den amerikanischen Leitlinien und auch in der Nationalen Versorgungs-Leitlinie in Deutschland ist ein solches Therapieziel definitiv nicht mehr als adäquat beschrieben worden. Man muss sich ganz klarmachen, dass diese Studien unter den damaligen Prämissen durchgeführt worden sind, dass Blutzuckerwerte unter 110 mg/dl nüchtern bzw. HbA1c-Werte unter 6,5 angestrebt werden sollen. Das kann man heute einfach nicht mehr als adäquat ansehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dazu meldet sich Herr Matthaei von der DDG.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Als wissenschaftliche Fachgesellschaft und Mitautor der NVL Typ-2-Diabetes möchte ich gern dazu Stellung beziehen. Herr Wille, es gibt durchaus solche normnahen Therapieziele, bei Patienten, die mit einer kurzen Diabeteslaufzeit ohne schon nachweisbare makrovaskuläre Endpunkte möglichst normnah eingestellt werden sollten. Auf dem Boden der großen Endpunktstudien ist es auch sinnvoll. Wenn Sie sich UKPDS anschauen, sehen Sie, es ist entscheidend, in den ersten Jahren normnahe Werte zu erreichen. Dann sind Sie in der Lage, die Gesamtmortalität zu senken und auch Herzinfarkt zu vermeiden. Von daher noch einmal: Die NVL studieren. Sie wird bald wieder online sein.

Ein weiterer Punkt, um die Zeit in der Sackgasse abzukürzen, in der wir uns gerade befinden. Das Risiko zur Entwicklung von Hypoglykämien ist nicht abhängig vom Baseline-HbA1c. Auch der Patient mit einem HbA1c von 8,0 kann darunter sterben, so eine Substanz einzunehmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das letzte Thema, das Sie angesprochen haben, ist ein Thema, das den Ausschuss schon mehrmals beschäftigt hat. Insofern bitte ich um Verständnis, dass ich solchen Fragen nachgehe, weil wir es an anderer Stelle schon thematisiert haben.

Herr Krobot, ich gehe davon aus, Sie wollen sich noch einmal dazu äußern. – Sie müssen es nicht tun. Diskutieren und entscheiden wird ganz am Ende der Unterausschuss. – Okay, gut. Herr Dr. Rodewyk hat sich gemeldet.

Herr Dr. Rodewyk: Die Substanzen sind schon etwas länger im Markt. Ich denke, diese Studien sind wahrscheinlich begonnen worden, bevor ACCORD und ADVANCE uns gezeigt haben, dass es vielleicht nicht ganz so toll ist, den Blutzucker so fürchterlich abzusenken.

Ich habe eine Frage. Gibt es in der Studie P024 einen zeitlichen Zusammenhang zwischen den Todesfällen und irgendwelchen Hypoglykämien, oder gab es bei den Patienten, die gestorben sind, Hypoglykämien, oder waren das solche, die überhaupt keine Hypoglykämien hatten, obwohl sie im Glipizidarm waren?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Krobot.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): In der Studie Protokoll 024 – das ist auch in der Dossierbewertung des IQWiG sehr klar dargestellt – waren die Todesfälle über den gesamten Zeitraum der Studie verteilt. Wir haben das auch im Dossier in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und in der Stellung-

nahme nochmals illustriert. Da sieht man die Treppchen im gesamten Zeitverlauf, eben nicht in den ersten 18 Wochen der Dosisfindung, sondern über die gesamten zwei Jahre verteilt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Eine Nachfrage von Herrn Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Die Frage ist: Gab es einen Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und Todesfällen, nicht zeitlich, sondern individuell? Gab es bei den Patienten, die gestorben sind, vorher Hypoglykämien, oder gab es sie gar nicht? Gibt es dazu Daten?

Herr Dr. Lang (MSD): Das müssten wir nachschauen. Das kann ich Ihnen auf die Schnelle nicht beantworten. Sicherlich werden Patienten im Verlauf eine Hypoglykämie entwickelt haben. Ich glaube, Ihre Frage geht eher dahin, ob ein direkter Zusammenhang mit dem Ereignis war. Das kann ich Ihnen auf die Schnelle so nicht beantworten. Ich möchte Ihnen auch nichts Falsches sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Wille, wollen Sie sich dazu äußern?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ja, ich würde das kurz kommentieren wollen.

In der Originalpublikation, dieser Arbeit Fonseca, ist es so, dass die Autoren keinen Zusammenhang zwischen den Todesfällen und den Prüfmedikationen erwähnen. Deshalb kann man davon ausgehen, dass sie offenbar nicht durch Hypoglykämien verstorben sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): So habe ich das in den schriftlichen Unterlagen gelesen. Zum Beispiel kann ein Suizid kaum darauf zurückzuführen sein. Als Nichtmediziner wage ich diese Vermutung. Ich bin aber zurückhaltend. – Herr Professor Niebling, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Niebling (AkdÄ): Ich hätte eine Frage zu den acht Todesfällen, um nähere Informationen zu bekommen. Die Studie ist in 20 Ländern durchgeführt worden. Gibt es Aufschlüsselungen, in welchen Ländern die Todesfälle aufgetreten sind?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frage an MSD, Herr Lang, Herr Krobot, wer möchte antworten? Herr Michailov schaut in die Daten.

Herr Dr. Lang (MSD): Wir haben Auswertungen zu den Ursachen, zur Länderverteilung können wir ad hoc jetzt nichts sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wäre es möglich, das in Kürze nachzuliefern? – Sie können auch sagen: Das geht nicht.

Herr Dr. Lang (MSD): Wir werden nachschauen, ob wir Ihnen das von den Daten her zur Verfügung stellen können. Wenn wir das haben, dann geht das sicherlich, ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wenn, dann wäre meine Bitte, das relativ zügig zu machen.

Herr Dr. Lang (MSD): Ja, okay.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel hat sich gemeldet.

Frau Bickel: Mir ist nicht ganz klar gewesen, in welchem zeitlichen Verlauf die Hypoglykämien aufgetreten sind. Ich glaube, das hat Herr Professor Wille auch angesprochen. Aber das hatten Sie nicht beantwortet. Sie sind nur auf die Mortalität und die kardiovaskuläre Mortalität eingegangen. Darüber

hinaus würde mich interessieren, wie hoch die durchschnittliche Dosierung des Sulfonylharnstoffs in den beiden Studien Metformin plus Glimepirid und Metformin plus Glipizid jeweils war.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Vielen Dank für Ihre Frage. Den zweiten Punkt kann Herr Dr. Michailov aus den Daten heraussuchen.

Zu Ihrer ersten Frage. Die Hypoglykämien traten im gesamten Zeitverlauf auf. Was eben auch wichtig ist: Die Vermeidung der Hypoglykämien durch Sitagliptin war im gesamten Zeitverlauf gleich. Ob wir von der Dosisfindungsphase sprechen, ob wir von der Phase danach sprechen, die Vermeidung der Hypoglykämien war in allen Phasen im Rahmen der Studie gleich, und sie war auch gleich stark. Das war Teil einer vorab definierten Analyse, die wir vor ungefähr sieben Jahren formuliert und definiert haben. Die Vermeidung von Hypoglykämien findet im gesamten Zeitverlauf der beiden Studien, die Sie genannt haben, statt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ist das ausreichend beantwortet, Frau Bickel? – Okay. Dann komme ich zu Herrn Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Ich habe immer noch Bauchschmerzen, was die Todesfälle angeht. Es ist vielleicht auch nachvollziehbar, wenn man sich überrascht zeigt, dass man in der maximal 104 Wochen dauernden Studie – die anderen Studien, die Todesfalldaten geliefert haben, waren teilweise kürzer – so enorme Unterschiede in diesem Fall zwischen Sulfonylharnstoffen und Sitagliptin zeigen kann, die sich bei den Todesraten in den Sulfonylharnstoffen, aber auch in anderen Studien nicht in dieser Höhe widerspiegeln. Sie hatten nach meinem Kenntnisstand relativ hohe Todeszahlen.

Zum Zweiten habe ich mich immer schon gewundert – vielleicht können Sie mir das endlich einmal beantworten –, Sie haben bei diesen Todesfällen, die im Prinzip aus den UAWs abgeleitet worden sind, definiert: Todesfälle binnen 14 Tagen nach der letzten Studienmedikation. Dieser Suizid war 41 Tage nach der letzten Studienmedikation. Das steht in der Publikation. Wieso ist der überhaupt drin? Das ist mir insgesamt sehr unschlüssig, abgesehen davon, dass drei Todesfälle fortgeschrittene Krebserkrankungen waren. Wenn Sulfonylharnstoffe die hervorrufen würde, dann müssten die längst vom Markt sein; das müssten wir mitbekommen haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Krobot.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Vielen Dank für Ihre Frage. Die kann ich gern beantworten. In der Tat war ein Suizid 41 Tage nach Studienende bei diesem Patienten. Wir haben ihn im Sinne einer vollen Intention-to-Treat-Analyse dennoch im Dossier beschrieben. Man kann eine Sensitivitätsanalyse machen und diesen einen Todesfall ausschließen. Dann haben wir in dieser einen Studie statt einen versus acht einen versus sieben Todesfälle. Der p-Wert ist immer noch signifikant. Zu der Gesamteinschätzung dieser Beobachtung hatte ich vorher schon die Monotherapie-daten in einem komplett neuen, anderen Studienpool erwähnt, was ein Kausalitätskriterium sein kann, nämlich die Kohärenz über verschiedene Patientengruppen und damit Studienpools hinweg. Ich kann noch einmal die Brücke schlagen zur einzigen expliziten Sicherheitsstudie zur kardiovaskulären Sicherheit der Sulfonylharnstoffe aus den 70er-Jahren, der sogenannte UGDP-Studie. In dieser Studie gab es null versus zehn kardiovaskuläre Todesfälle, damals unter Tolbutamid im Vergleich zu Placebo. Die Studie wurde abgebrochen. Seitdem haben wir in der amerikanischen Fachinformation für alle Sulfonylharnstoffe einen Warnhinweis in Bezug auf kardiovaskulären Schaden. Sie können also die Kohärenz auch noch bis hin zu dieser einen expliziten Sicherheitsstudie zur absoluten kardiovaskulären Sicherheit der Sulfonylharnstoffe spannen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dazu hat sich Herr Professor Matthaei geäußert.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Vielen Dank. – Ich nehme gern Ihr Erstaunen über die Gefährlichkeit der Sulfonylharnstoffe auf und möchte nicht nur Daten aus den 70er-Jahren, UGDP, präsentieren, die gerade schon genannt worden ist, sondern eine aktuelle Metaanalyse auf dem Boden von 200.000 Patienten ansprechen, die gerade veröffentlicht worden ist. Sie zeigt, dass in der Monotherapie Sulfonylharnstoff versus Nicht-Sulfonylharnstoff die Gesamtmortalität um 142 Prozent steigt, die kardiovaskuläre Mortalität um 193 Prozent, in der Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff versus Nicht-Sulfonylharnstoff die Gesamtmortalität um 92 Prozent steigt und die kardiovaskuläre Mortalität um 172 Prozent. Das heißt, wir haben ganz aktuelle Daten, wirklich Evidenzklasse 1a, die das belegen. Es ist eine gefährliche Substanzklasse. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Michailov.

Herr Dr. Michailov (MSD): Vielen Dank, sehr geehrter Herr Vorsitzender. Ich wollte eigentlich nur eine Zahl nachliefern, die Herr Krobot gerade besprochen hat, auch wenn das ein bisschen vom Thema abkommt. Ich wollte die mittlere Dosierung von Glipizid für die Studie P024 nachliefern. Sie lag bei 9,2 mg pro Tag bei einer Maximaldosierung von 20 mg. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wollen Sie sich noch zu dem anderen Thema äußern?

Herr Dr. Michailov (MSD): Das kann ich noch herausuchen. Das habe ich noch nicht gemacht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie haben sich eben gemeldet. Ich hatte den Eindruck, Sie wollten noch etwas zum Thema Todesfälle sagen.

Herr Dr. Lang (MSD): Nicht zu dem Thema Dosis, sondern einfach als Antwort auf die Frage von Herrn Ermisch. Ich finde die Frage sehr wichtig; denn das ist ein zentraler Aspekt nicht nur in unserem Dossier, sondern in der Stellungnahme und auch insgesamt, wenn es um den Zusatznutzen geht. Ich möchte gern das aufgreifen, was Herr Krobot schon dargestellt hat. Er hat es eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 Prozent genannt. Man kann es auch andersherum sehen: Mit einer Sicherheit von 99 Prozent können wir davon ausgehen, dass die Daten gerade nicht auf Zufall beruhen, sondern so sind, wie die Ergebnisse waren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte zu zwei, drei Dingen etwas sagen, die zuletzt diskutiert worden sind. Natürlich gibt es bei graduellen Unterschieden immer die Diskussion, wo man die Grenze zieht. Insofern kann ich die Grundsatzdiskussion verstehen. Sie können sich vorstellen, dass wir das natürlich in der Bewertungsgruppe auch diskutiert haben. Man kann das vielleicht an dem Beispiel p-Wert 0,049 oder 0,051 ganz gut deutlich machen. Sie werden irgendwann sagen, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied gibt, und irgendwann, dass es diesen statistisch signifikanten Unterschied nicht gibt, obwohl es nur graduelle Unterschiede in der Ereignisrate gibt. Das kann an einem einzigen Ereignis liegen.

Uns hat bei den Sitagliptin-Studien das zu der Einstellung bewogen, dass wir insgesamt einen nicht sehr stark ausgeprägten, aber doch geringeren Unterschied in den HbA1c-Werten gesehen haben im Zusammenhang mit den Vorgaben, die eben nicht so streng waren wie in den anderen Studien. Man kann im Gegensatz zu anderen Bewertungen nicht grundsätzlich keine Aussagen treffen. Das ist der Hintergrund, warum wir das gesagt haben.

Ich denke, es ist trotzdem zu bemängeln, dass die Firma MSD jetzt auch in den Stellungnahmen keine zeitlichen Verläufe für die Hypoglykämien vorgelegt hat. Das haben wir im Dossier auch bemängelt. Hier gibt es Beispiele aus anderen Bewertungen, aus anderen Stellungnahmen dazu, die veröffentlicht sind. Da kann man einfach Balkendiagramme erstellen, sodass man einen besseren Einblick in das Entstehen von Hypoglykämien hat. Es wäre schon wünschenswert gewesen, das zu bekommen, weil der Bundesausschuss am Ende die Entscheidung trifft und es sinnvoll wäre, wenn alle Hersteller die Daten vorlegen würden, die sie dazu haben, im Zweifelsfall dazu auch generieren.

Zu der Mortalität. Herr Krobot, Sie haben gesagt, es gibt eine Konsistenz über Bewertungen. Die Konsistenz erstreckt sich allerdings nur über Glipizid-Vergleichsstudien; das muss man ganz klar sehen. Ob das daran liegt, dass Glipizid als Komparator verwendet wurde, oder das ausgerechnet die Studien waren, die ein wenig länger gedauert haben, ist letztlich spekulativ. Die von Ihnen angegebene Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 Prozent bezieht sich aber eben nicht auf einen Vergleich zur eigentlich zweckmäßigen Vergleichstherapie von Glimepirid und Glibenclamid. Wenn Sie diese Studien anschauen, stellen Sie eine Wirkungswahrscheinlichkeit von 100 Prozent fest, $p > 0,999$. Da ist das Konfidenzintervall so breit, weil Sie in diesen Studien überhaupt kein Ereignis haben. Die Konsistenz bezieht sich allein auf einen Vergleich zu Glipizid. Ob Sie da wieder eine Konsistenz zu der alten Tolbutamid-Studie herstellen, bleibt Ihnen überlassen. Das Tolbutamid ist nicht mehr auf dem Markt.

Das nur zur Klarstellung. Es ist keine Konsistenz über Sulfonylharnstoffe, sondern es ist eine Konsistenz zu Glipizid. Eine fehlende Heterogenität in der Metaanalyse können Sie aufgrund der fehlenden Ereignisse nicht mehr interpretieren. Sie können nicht von einer Homogenität sprechen, sondern nur davon, dass Sie keine Heterogenität zwischen den Sulfonylharnstoffen nachweisen können.

Die Sicherheit Metaanalyse Monotherapie, die gerade am Rande anklang: Jetzt kann man entweder sagen: Die Sulfonylharnstoffe sind unsicher, oder: Der G-BA hat alles richtig gemacht, dass er Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Bereich bestimmt hat. Denn in den Nicht-Sulfonylharnstoffen in der Monotherapie ist natürlich wesentlich Metformin enthalten. Da weiß man um den kardioprotektiven Effekt und auch um die Reduktion der Gesamtsterblichkeit. Nicht umsonst ist das die vorrangige Therapie. Daraus eine Unsicherheit von Sulfonylharnstoffen abzuleiten, muss man sich fragen. Gleiches könnte man möglicherweise in einem Vergleich von Gliptinen gegenüber Metformin sehen, weil Metformin eben einen Vorteil bezüglich dieser Parameter hat. Dazu fehlen aber die entsprechenden Studien.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Lang, will sich von Ihnen jemand dazu äußern? – Ich habe Herrn Krobot etwas zucken sehen. – Niemand ist gezwungen, sich zu äußern; denn es ist eine Anhörung. Wir hören Sie an, und Sie haben sich angehört, was Herr Kaiser gesagt hat.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Die Anmerkungen in Bezug auf Glipizid und Mortalität sind richtig, wie Sie es beschrieben haben. Aber es gilt auch das, was Herr Professor Matthaei gerade insgesamt zur Sicherheitslage der Sulfonylharnstoffe gesagt hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die erste Bemerkung von Herrn Kaiser bezog sich auf Auswertungen, die Sie nicht gemacht haben. Mich würde interessieren, aus welchem Grund Sie die nicht gemacht haben.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Das liefern wir auch nach, wie wir zum Beispiel auch die Verteilung der Todesfälle auf die Länder innerhalb von circa drei Tagen gern nachliefern.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das wäre prima, okay, gut. – Frau Schwabe.

Frau Dr. Schwabe: Es gibt einige Inkonsistenzen, zu denen ich beim IQWiG nachfragen möchte, wie man das erklären könnte. Wenn es stimmt, dass die Sulfonylharnstoffe die kardiovaskuläre Mortalität erhöhten, dann müsste sich das irgendwo in den kardiovaskulären Endpunkten in den Studien zeigen. Dort haben wir keine Unterschiede gesehen.

Dann finde ich sehr auffällig, dass dieser Effekt in Ihren Auswertungen nur Männer betrifft. Für mich ist auch wenig plausibel: Warum soll das ausgerechnet nur Männer betreffen? Insgesamt – das haben die Vorredner schon gesagt – sind die Fallzahlen sehr klein. Somit würden wir in unserer üblichen Herangehensweise sagen: Die Studie war von ihrer Fallzahl und ihrer Dauer her überhaupt nicht gepowert, um auf den Unterschied Mortalität überhaupt aufsetzen zu können. Auch die Zulassungsbehörden in beiden Beurteilungsberichten, sowohl der FDA als auch der EMA, wird die Mortalität in der Studie P063 in keiner Weise weiter kritisch diskutiert, sondern es wird einfach nur so dargestellt.

Schließlich ist mir noch aufgefallen, dass die Zahlen unterschiedlich sind. Dazu haben wir hier noch gar nichts gehört. In der Monotherapie findet man beim IQWiG vier Todesfälle in der Studie P063, bei Ihnen sind es fünf. Das IQWiG sagt, die Zuordnung stimmte nicht. Sie sagen, sie stimmten offensichtlich doch. Durch diesen einen Todesfall ergibt sich auf einmal eine Signifikanz. All das erscheint mir wenig plausibel.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wir sollen hier keine Bewertung machen, die im Unterausschuss stattzufinden hat. Meine Anregung wäre, Herr Kaiser, dass Sie ein Stück darauf antworten würden. Aber dann würde ich die Frage gern an MSD weitergeben. Denn da ist die Erklärung zu suchen. Aber Differenzen sollte man schon aufklären. Herr Kaiser, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kaiser: Dann gehe ich nur auf den letzten Punkt ein, Frau Schwabe, der in der Stellungnahme von MSD noch einmal adressiert worden ist. Der Unterausschuss hat in der abschließenden Nutzenbewertung letztendlich festzulegen, inwiefern er das einfließen lässt. MSD stellt fest, dass in dem uns vorliegenden Studienbericht ein Fehler vorlag, nämlich dass in dem Studienbericht eine Patientin fälschlicherweise einer bestimmten Gruppe zugeordnet worden sei. Daraus ergibt sich, dass dieser Todesfall nicht in der einen Gruppe war, sondern in der anderen Gruppe, abhängig von der Niereninsuffizienz. Das heißt, in der Stellungnahme – wenn ich Sie richtig verstehe; Sie können das noch korrigieren, wenn ich es falsch verstanden habe – sagen Sie: Unsere Auswertung in der Dossierbewertung beruhte an dieser Stelle auf falschen Informationen in dem Studienbericht, weil der Studienbericht an dieser Stelle fehlerhaft war. – Sie haben diesen Punkt geklärt und sagen deswegen: Nein, diese Patientin gehörte doch in die Gruppe, die eigentlich auszuwerten war, und deswegen sind es fünf und nicht vier Todesfälle.

Daraus erklärt sich die Diskrepanz. Wir haben keine andere Auswertung an dieser Stelle gemacht, sondern wir haben eine anders vorliegende Datengrundlage gehabt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das müsste MSD bestätigen können. – Mich würde das Thema Differenzierung zwischen Männern und Frauen interessieren; das war die zweite Frage von Frau Schwabe. Das hat das IQWiG festgestellt. Wie belastbar ist das? Insofern gebe ich die an Herrn Kaiser gerichtete Frage an Sie weiter.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Ich gehe gern auf alle Ihre Fragen ein. Vielleicht zunächst zur Studie P063, die Frage nach null versus vier bzw. null versus fünf Todesfällen. Die Klassifizierung des Patienten in das jeweilige Nierenstratum – wir sprechen hier von moderat oder schwer niereninsuffizient – erfolgte vor Randomisierung – vor Randomisierung! – auf der Grundlage von Messwerten, Nierenfunktionsparametern, die der Patient liefert. Dann wird stratifiziert randomisiert.

Die Konfusion entstand dadurch, dass in der medizinischen Epikrise zu diesem Todesfall im Studienbericht die falsche Angabe war: schwere Niereninsuffizienz. Wir haben das aber anhand der Originaldaten des Patienten verifiziert. Dieser Patient war moderat niereninsuffizient. Das war ganz klar. Er hat übrigens von Anfang an 50 mg Sitagliptin erhalten. Das hätte er nicht bekommen dürfen, wäre er schwer niereninsuffizient gewesen, denn für diese Patienten waren in dieser Studie 25 mg Sitagliptin vorgesehen.

Ich möchte vielleicht noch weitergehen zu dem Aspekt, warum nur Männer verstorben sind. Das ist wirklich eine interessante Situation. Ich möchte gerne meine Gedanken dazu mit Ihnen teilen. Zunächst kann man sich anschauen: Waren in dieser Studie mehr Männer oder mehr Frauen? Es waren 50 Prozent mehr Männer in dieser Studie. Also würde man erwarten, dass etwas mehr Männer versterben. Der zweite Punkt ist: Diese Patienten waren im Schnitt knapp 60 Jahre alt; das heißt im Schnitt mit einer Restlebenserwartung von 20 Jahren für einen Mann und von 25 Jahren für eine Frau. Auch das heißt, dass man erwarten kann, dass mehr Männer versterben. Wenn Sie diese beiden Faktoren kombinieren, würden Sie erwarten, dass in dieser Studie etwa zwei Drittel Männer und ein Drittel Frauen versterben.

Jetzt möchte ich aber noch weitergehen und hinübergehen zur Monotherapie, zu dem komplett anderen Studienpool, und nachsehen, ob dort Männer oder Frauen verstorben sind. In der Tat sind dort Männer und Frauen etwa im gleichen Verhältnis verstorben. Wenn Sie jetzt die Monotherapie und die Therapiekombination mit Metformin kombiniert betrachten, haben Sie etwa 25 Prozent Todesfälle unter Frauen und 75 Prozent unter Männern. Das ist in etwa im epidemiologischen Erwartungsbereich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Krobot, vielen Dank. Ich kann Ihnen in vielen Dingen folgen. Aber aus der Lebenserwartung Rückschlüsse zu ziehen, da habe ich meine Probleme. Es mag sein, dass die Lebenserwartung unterschiedlich ist, aber bis 60 sind alle gleich. – Aber das lassen wir einmal so stehen. – Herr Kaiser, Sie wollen sich dazu äußern.

Herr Dr. Kaiser: Die Studie hat nicht 25 Jahre gedauert. Insofern wäre ich auch zurückhaltend. Ich weiß schon, Sie haben mittleres Alter genommen. Aber ob das in dem Ausmaß wäre? Letztendlich sind das die beobachteten Daten. Man muss sich fragen, ob man die so interpretieren kann oder nicht.

Mich hat gerade eine Äußerung von Ihnen, Herr Krobot, stutzig gemacht. Sie haben zu der einen Patientin, die im Studienbericht falsch als mit schwerer Niereninsuffizienz beschrieben worden ist, gesagt, das sei eindeutig; denn diese Patientin habe 50 mg Sitagliptin bekommen und nicht 25 mg. Aber das war eine Patientin, die gar nicht mit Sitagliptin behandelt worden ist. Sie war der Todesfall in der anderen Gruppe. Oder habe ich da etwas falsch verstanden? Mich macht das gerade stutzig.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Das war jetzt ein Denkfehler. Entschuldigung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie können sehen, wie genau wir die Anhörung nehmen.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Es ist eine sehr gute Diskussion an dieser Stelle. Vielen Dank, Herr Kaiser. – Ich glaube, wir können übereinstimmen: Die Stratumzugehörigkeit wird vor Randomisierung festgelegt, auf der Grundlage von Nierenfunktionsparametern. Daraus ergibt sich eindeutig die Zugehörigkeit des Patienten zu einem Nierenstratum. Ich kann Ihnen alle Nierenwerte vorlesen. Das sind eine GFR von 48 ml/min, von 40 ml/min und von 36 ml/min. Das klassifiziert diesen Patienten als moderat niereninsuffizient. Vielen Dank noch einmal, Herr Kaiser, für die Aufklärung des Irrtums.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, erledigt? – Gut. Gibt es weitere Fragen, Bemerkungen etc.? – Herr Wille, Sie hatten sich die ganze Zeit gemeldet.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich hatte mich gemeldet, das war aber zu dem Thema von vorhin, der Sicherheit von Sulfonylharnstoffen. Es ist sicherlich so, dass die AkdÄ diese Stoffklasse durchaus als nicht ganz unproblematisch sieht. Aber ich denke andererseits auch, die gerade zitierte Metaanalyse und systematische Übersicht ist nicht so ganz dafür geeignet, gute Belege zu liefern. Erstens waren das sowohl randomisierte Studien als auch reine Beobachtungsstudien. Das waren Studien, die zumindest zum größten Teil vor längerer Zeit durchgeführt worden sind. In diesen Studien sind andere Zielwerte, die heute nicht mehr als adäquat gelten – ich hatte es vorhin schon erwähnt –, generell als Ziele angesetzt worden. Von daher ist diese Studie als Beleg der kardiovaskulären Schädlichkeit der Substanz gegenüber Placebo vielleicht nicht so ganz adäquat. Zum anderen geht es auch um den Vergleich nicht gegenüber Placebo, sondern in diesem Fall Sitagliptin. – Das nur als kurze Anmerkung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Ich nehme an, Sie haben jetzt Professor Matthaei gereizt.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Unbedingt. – Herr Wille, das ist alles wunderbar, aber es ist die beste Evidenz, die wir haben. Wir werden niemals mehr ein RCT mit Sulfonylharnstoff haben. Keine Ethikkommission wird Ihnen das mehr durchgehen lassen, diese gefährliche Substanzklasse an Menschen mit Typ-2-Diabetes in der Monotherapie zu erproben. Es ist einfach zu gefährlich. Schauen Sie sich die Daten an.

Herr Kaiser, jetzt muss ich auf Ihren Hinweis bezüglich Metformin eingehen. Das ist alles richtig: Metformin wird sicherlich in der richtigen Richtung wirken. Aber bei der Kombinationstherapie in dieser Metaanalyse haben Sie auch Metformin in der SH-Gruppe. Von daher: Wenn Sie SH dabei haben, steigern Sie Ihre Gesamtmortalität um 92 Prozent und die kardiovaskuläre Mortalität um 172 Prozent. Sie haben in beiden Gruppen Metformin. Bitte noch einmal durchlesen, und Sie werden das wahrnehmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser äußert sich momentan nicht. – Frau Schwabe.

Frau Dr. Schwabe: Es läuft doch gerade eine Langzeitstudie Sulfonylharnstoff gegen ein Gliptin. Ist die Ihrer Meinung nach unethisch, oder?

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Es wird im Jahr 2020 wahrscheinlich CAROLINA sein. Aber wir müssen eher entscheiden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich schaue in die Runde, ob noch weitere Fragen gestellt werden. – Herr Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Unabhängig davon, ob wir die Metaanalyse heranziehen können oder nicht, besagt sie: 92 Prozent Erhöhung. Pro Jahr? Ich gehe einmal von den null Todesfällen im Placeboarm aus, die vorhin erwähnt wurden. Selbst wenn ich von einem Todesfall ausgehe, komme ich in zwei Jahren nicht auf diese phantastisch hohen Sterberaten. Es passt nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Matthaei, wollen Sie sich dazu äußern, oder Herr Lang?

Herr Dr. Lang (MSD): Ich glaube, das sind zwei verschiedene Aspekte. Das eine ist die von Herrn Matthaei zitierte Studie, und das andere sind die Todesfälle, wie wir sie im Dossier dargestellt haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich denke, die Frage von Herrn Ermisch ging mehr an Herrn Professor Matthaei.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Es sind Sicherheitssignale aus der Metaanalyse, die wir nach meiner Einschätzung ernst nehmen müssen. Wenn Sie die ganzen Vergleichsstudien Gliptine versus SH anschauen, stellen Sie fest, Sie haben jeweils eine fünf- bis zehnfache Reduktion der Hypoglykämien. Das sollte dieses Gremium bitte einmal wahrnehmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die Botschaft ist angekommen. – Herr Dintios.

Herr Dr. Dintios (vfa): Ich beziehe mich auf die Ausführungen von Frau Schwabe. Sie hatte in ihrem ersten Statement gesagt, dass für die Mortalität die Studien nicht gepowert wurden und dass es für sie überraschend sei, dass überhaupt der Endpunkt so berichtet wird. Umso besser! Stellen Sie sich vor, Sie haben einen Endpunkt, den Sie eventuell sogar unterpowert haben, und der Endpunkt liefert Ihnen belastbare Informationen. Das, was hier als Nachteil zitiert wird, ist sogar ein Vorteil. Denn es wurde gar nicht primär auf diesen Endpunkt gepowert. Und siehe da, er spricht an. Das muss man also genau umgekehrt interpretieren, Frau Schwabe.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das nehmen wir zu Protokoll. – Herr Dr. Andersohn.

Herr Dr. Andersohn (AG Pharmkoepidemiologie): Wir haben zu der Frage Stellung genommen, welche Studien generell in Nutzenbewertungen berücksichtigt werden sollten. Ich wollte das mehr als generelle Frage in Richtung IQWiG stellen. Wir sind der Auffassung, dass zumindest für Substanzen des Bestandsmarktes generell Beobachtungsstudien zu Arzneimittelleffekten berücksichtigt werden sollten. Das heißt neben Studien zu comparative effectiveness, zur vergleichenden Wirksamkeit im Behandlungsalltag, gilt das aus unserer Sicht speziell für Studien zu unerwünschten Arzneimittelleffekten. In den heute diskutierten Nutzenbewertungen wurde der Studieneinschluss auf RCTs beschränkt. Das hat das IQWiG nicht weiter kommentiert. So entnehmen wir dieser Nicht-Diskussion, dass das IQWiG im Prinzip damit einverstanden ist.

Ich würde meine Frage daher gern in Richtung IQWiG stellen bzw. dem heutigen Vertreter hier und offen fragen, wie Sie zu diesem Punkt stehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, wollen Sie das beantworten? Die Frage ist nur, wie weit das ein Thema dieser Anhörung ist oder generell eine Verfahrensfrage ist. Wenn es eine generelle Verfahrensfrage ist, dann gehört sie im Grunde nicht in das heutige Gremium.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht nur 30 Sekunden dazu. Das Gesetz besagt, die Bewertung erfolgt auf Basis des Dossiers; es findet keine eigene Recherche statt. – Das erst einmal dazu. Wenn also der Hersteller für den Nachweis seines Zusatznutzens solche Studien nicht vorlegt, dann werden die von uns auch nicht systematisch recherchiert. Das ist in dem Dreimonatszeitraum auch nicht möglich. Wenn der Hersteller solche Daten vorlegt, müssen sie systematisch erhoben, systematisch recherchiert worden sein, und dann werden wir sie selbstverständlich bewerten. Ich würde nicht vom Grundsatz her sagen: Das muss man immer machen, oder: Das darf man nie machen. Vielmehr muss man sich anschauen, welche Qualität diese Daten haben. Nur weil es Bestandsmarkt ist, ist eine Beobachtungsstudie nicht gut. Eine Beobachtungsstudie muss natürlich auch verlässliche Aussagen für die

konkrete Fragestellung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liefern und nicht irgendetwas.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Niebling.

Herr Prof. Niebling (AkdÄ): Zum Stichwort Sicherheitssignal wollte ich nur anmerken, dass in der P803 bereits bei der Baseline ein erheblicher Teil der Teilnehmer einen HbA1c-Wert von 7 und darunter hatten. Man würde nach heutigen Empfehlungen der Fachgesellschaften – die NVL wird, wie angemerkt, demnächst wieder online sein –, der DDG und auch internationaler Fachgesellschaften, Patienten unter diesem Zielwert eigentlich nur mit Arzneimitteln bringen wollen, die weder die Gefahr der Hypoglykämien noch die Gefahr der Pankreatitis beinhalten. Da das Stichwort Pankreatitiden heute noch gar nicht gefallen ist, aber ein sehr aktuelles Papier der EMA, *Assessment report for GLP-1 based therapies*, vorliegt, gibt es dazu neue Erkenntnisse.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für diesen Hinweis. Will jemand dazu etwas sagen, fragen, nachfragen? – Herr Löbner, bitte.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Vielen Dank für Ihre Frage. Sie sprechen ein sehr wichtiges Thema an, nämlich dass die europäische Zulassungsbehörde vorletzte Woche ihre Bewertung von GLP-1-basierten Therapien abgeschlossen hat, und zwar in Bezug auf Nebenwirkungen, bezogen auf das Pankreas. Ich glaube, es ist eine Nachricht, die für uns alle sehr beruhigend ist, dass die europäische Zulassungsbehörde die Gesamtheit aller Daten bewertet hat. Sie kommt in ihrer Pressemitteilung zu dem Schluss – ich darf das mehr oder weniger frei übersetzen –: Das Komitee beurteilt zusammenfassend, dass die Gesamtheit der vorliegenden Daten Bedenken bezüglich eines erhöhten Risikos pankreasbezogener unerwünschter Ereignisse nicht bestätigt hat. – Ich glaube, das ist eine Sache, die für die Patienten und auch für dieses Gremien hier sehr viel Sicherheit gibt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für diesen Hinweis. Spontan hat sich Herr Professor Niebling dazu gemeldet.

Herr Prof. Niebling (AkdÄ): Auf Seite 16 heißt es – ich darf das auch frei zitieren –:

... a significant number of cases have been observed and a causal relationship between GLP-1 based therapy treatment and pancreatitis is possible.

Man sieht, man kann aus einem Papier schon verschiedene Dinge lesen.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Es ist eine Möglichkeit, aber in der Gesamtheit der Daten, die beurteilt worden sind, sind diese Bedenken eben ausgeräumt worden. Wir werden selbstverständlich weiterhin im Rahmen der ganz normalen Pharmakovigilanzüberwachung alle Ereignisse mit den Zulassungsbehörden teilen. Das wird auch kontinuierlich in allen aktuellen Studien getan. Aber im Moment ist die Zulassungsbehörde zu dem Ergebnis gelangt, dass sich die Bedenken in der Gesamtheit der Daten nicht bestätigt haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke noch einmal für den Hinweis, auch für die Reaktionen. Wir werden uns damit beschäftigen müssen. – Dazu Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Als Ergänzung dazu. Es stimmt natürlich, dass im Moment die Bedenken nicht bestätigt sind, aber eine gewisse Unsicherheit besteht weiterhin. Die Vokabel „ausgeräumt“ würde ich nicht unbedingt benutzen. Insofern laufen noch Studien und werden auch Ergebnisse erwartet. Für

den Moment hat sich das nicht bestätigt, aber eine gewisse Unsicherheit besteht noch aufgrund des Wirkungsmechanismus.

(Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Genau! Es wird weiter beobachtet!)

Endgültige Ergebnisse sind für 2014 noch zu erwarten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Beide Hinweise gehen in eine ähnliche Richtung, aber doch etwas differenziert. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage zu noch laufenden Studien zu kardiovaskulären Endpunkten. Wann ist damit zu rechnen? Denn ein Kritikpunkt des IQWiG ist gewesen, dass diese Medikamente lange Zeit auf dem Markt sind, aber bislang keine Endpunktstudien vorliegen.

Herr Dr. Lang (MSD): Vielen Dank. – Sie sprechen die Endpunktstudie an. In der Tat ist es so, dass wir unmittelbar nach der Zulassung in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden das Design der Studie festgelegt haben. Nun ist es aber auch so, Endpunktstudien brauchen Zeit. Das beginnt mit der Festlegung des Studiendesigns. Es geht weiter mit der Genehmigung des Protokolls bei Zulassungsbehörden, Ethikkommissionen, Auswahl der Zentren, Einschluss der Patienten, Nachbeobachtungszeit und Einstellen der Endpunkte. In der Tat ist es so, dass wir mit Ergebnissen aus der laufenden Endpunktstudie in 2015 rechnen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Lang. – Frau Dr. Faber.

Frau Dr. Faber: Noch einmal zu den Pankreatitiden und möglicherweise dem Risiko von Pankreaskarzinom. Was mir aufgefallen ist, ist, dass wir hier sehr schnell davon reden: Diese Risiken sind jetzt vom Tisch, sind nicht bestätigt worden. – Mir ist auch nur bekannt, dass sich die FDA davon, wie Frau Müller das eben sagte, nicht ganz verabschiedet hat. Wenn jetzt Herr Matthaai darauf hinweist, wie gefährlich Sulfonylharnstoffe sind, dann ist für mich ein Problem, dass wir mit Sulfonylharnstoffen seit 20, 30, 40 Jahren Therapie betreiben und wir bis zum heutigen Tage offensichtlich nur mit Metaanalysen von sehr fragwürdiger Qualität etwas zum Risiko sagen können, eventuell, wir hier aber für eine Substanzgruppe, die seit 1997 auf dem Markt ist und hier mit Studien antritt, die ein halbes, ein Jahr oder noch länger sind – korrigieren Sie mich –, jedenfalls relativ kurz laufende Studien sind, schon zu einer Sicherheit in Bezug auf die Pankreas kommen wollen. Ich empfinde das als einen sehr großen Widerspruch. Wir sollten bei allen diesen Substanzen, bei alten wie bei neuen, sehr sorgfältig schauen, wie sichere Aussagen wir über die Risiken machen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Nauck, ich habe den Eindruck, Sie wollen sich unmittelbar dazu melden.

Herr Prof. Dr. Nauck: Es ist zu diesem Punkt, ja. Ich will einfach den Stand der Analysen zu diesem Thema kurz zusammenfassen. Es ist so, dass es einmal eine aufsehenerregende Auswertung eines FDA-Nebenwirkungskatalogs gegeben hat. Da kam heraus: zehnfach erhöhtes Risiko. Das hat alle Welt aufschrecken lassen. Man hat diese Analyse sehr kritisiert und herausgefunden, dass sie sehr stark verschiedenen Formen des Bias anheimgefallen ist. Es gibt mehrere publizierte Studien, die alle besagen, das Risiko für Pankreatitis ist ungefähr, relativ betrachtet, 1. Aber wegen der Seltenheit dieser Ereignisse sind die Konfidenzintervalle dieses Schätzwertes leider sehr hoch, gehen bis hinauf zu 2. Das heißt, wenn Sie heute den Stand der Dinge sehen, dann können Sie ein leicht erhöhtes Risiko für Pankreatitis nicht ausschließen, obwohl natürlich der Schätzwert – relatives Risiko 1 – an sich nahelegt, dass es gar nicht erhöht ist. Es wird erst mit sehr viel mehr Daten möglich sein – an die kommt

man heute einfach nicht heran –, die Konfidenzintervalle immer weiter zu verkleinern, um das Risiko präziser schätzen zu können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für den Hinweis, die Erläuterung. – Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Jetzt die ganze Gruppe der Gliptine oder auch der Inkretinmimetika freizusprechen, ungefährlich für das Pankreas zu sein, diesen Fehler sollten wir wirklich nicht machen.

Sie haben gerade erwähnt, dass es einige Studien mit Risiko 1 gibt. Es gibt natürlich genauso Observationsstudien mit signifikanten Ergebnissen, wo das Risiko 2 oder 3 ist, wo die Ergebnisse signifikant waren, wo auch das Konfidenzintervall komplett auf 1 lag.

Diese Warnhinweise sollten wir keinesfalls übersehen – dies wäre ein wichtiges Anliegen der AkdÄ –, obwohl wir natürlich sehen, dass von der Methodik her, die auch das IQWiG anwendet, diese möglichen Schadeffekte natürlich nicht erfassbar sind. Denn einmal ist gerade für das Pankreaskarzinom die Studiendauer viel zu kurz. Vielleicht sind die Pankreatitiden in den Studien auch nicht systematisch erfasst worden. Sie sind nur über „unerwünschte Ereignisse“ erfasst worden, und da ist die Datensicherheit zumindest unsicherer. Wir bitten darum, dass die Pharmakovigilanzaspekte in die Bewertung eingehen. Wir fordern gar nicht die Auswertung durch das IQWiG. Es ist so, dass die Schadwirkung nicht auftauchen kann, weil die Studiendauer zu kurz und die Ereignisrate dafür zu klein war.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Nauck hat schon erläutert, wie das zu sehen ist. – Herr Dr. Löbner.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Vielleicht eine kurze faktische Berichtigung. Sitagliptin ist nicht seit 1997, sondern seit 2007 auf dem Markt. Das macht einen gewissen zeitlichen Unterschied.

Sie haben natürlich recht, dass es wichtige Ereignisse sind, die wir beobachten müssen. Was ist wichtiger für das, was Ärzte und Patienten interessiert? Sind es die Ergebnisse aus Tierstudien, oder sind es die Ergebnisse aus klinischen, randomisierten Studien, verblindet, der höchsten Evidenzklasse? Da haben wir erst am Anfang dieses Jahres eine Zusammenfassung aller Daten aus den Sitagliptinstudien vorgelegt – genau das, was Sie, Herr Professor Wille, fordern –, haben 25 Studien mit insgesamt über 14.000 Patienten ausgewertet, etwas über 7.000 davon unter Sitagliptin. Man sieht dort eine absolut vergleichbare Rate an Pankreatitiden in den Gruppen unter Sitagliptin oder Nicht-Sitagliptin. Ich glaube, es sind genau diese Daten aus den randomisierten Studien, die die EMA überzeugt haben, so zu entscheiden und so zu beurteilen, wie sie das jetzt getan hat. Sie hat es nicht allein getan, sondern im Zusammenspiel mit internationalen Experten auf diesem Gebiet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für den Hinweis. Aber dass wir das beobachten müssen, hat sich auch ergeben. – Frau Schwabe.

Frau Dr. Schwabe: Das Signal, das wir aus den noch nicht sehr langen Studien haben, ist noch nicht signifikant. Wir haben es auch nur aus Datenbanken, retrospektiven Auswertungen. Was an der Sache beunruhigend ist, ist, dass der Mechanismus, der dahintersteckt, so plausibel ist. Sie selber haben versucht zu belegen, dass durch Gliptine das Pankreas vielleicht wieder hyperplastisch werden könnte, die Funktion besser werden könnte, also die glucagon-like-peptide-basierten Therapien die β -Zellen stimulieren. Das ist der Mechanismus, der besonders beunruhigend ist und es plausibler erscheinen lässt, dass tatsächlich ein Wachstum in Gang gesetzt wird, das möglicherweise negativ ist. Wir können nicht erwarten, dass schon nach ein oder zwei Jahren Konsequenzen auftreten, sondern

dafür wären längerfristige Studien erforderlich. In diesem Zusammenhang wissen wir, dass zumindest für Saxagliptin schon die ersten Ergebnisse der Langzeitstudie vorliegen. Wir alle hier sind sehr gespannt, ob in Bezug auf das Pankreas irgendwelche Ergebnisse vorliegen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das Thema Langzeitbeobachtung hat Herr Professor Nauck schon angesprochen. Er hat sich auch gerade gemeldet. Deswegen erhält er jetzt das Wort.

Herr Prof. Dr. Nauck: Ich wollte zu der proliferativen Aktivität etwas sagen. Die ursprünglichen Befunde, weil das so einfach ist, wurden mit jungen Nagetieren, Mäusen und Ratten, erhoben, und die β -Zellen proliferieren unter dem Einfluss solcher Medikamente, dass es beeindruckend ist. Man hat aber inzwischen gelernt, dass, selbst wenn Sie ältere Mäuse oder Ratten demselben Experiment unterwerfen, eigentlich nichts mehr passiert. Auch beim Menschen ist es so: Die β -Zell-Masse nimmt im Laufe der Jugend, der Adoleszenz, zu, erreicht irgendwo einen fixen Wert, und der bleibt erhalten. Danach geht mehr nicht. Jetzt können Sie das Argument herumdrehen und sagen: Es war einmal eine Hoffnung, die jetzt ein bisschen dahin ist, aber vielleicht kann man es doch vor dem Hintergrund Sicherheitsaspekte sehen; denn ganz selbstverständlich fällt die Mehrzahl der Menschen mit Typ-2-Diabetes in die Altersklasse alte Ratten und alte Mäuse und nicht in die junge Kategorie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Bei dieser Bemerkung habe ich jetzt tief durchgeatmet. Ich will das nicht kommentieren. – Herr Lang und Herr Löbner, Sie hatten sich gemeldet. Ich weiß nicht, ob Sie eine Antwort oder zwei geben wollen.

Herr Dr. Lang (MSD): Ich möchte gern auf Ihre Frage antworten. Natürlich ist es richtig und auch wichtig, dass wir erstens das heute diskutieren. Zweitens nehmen wir die Frage nach Hinweisen in Bezug auf die Bauchspeicheldrüse sehr ernst. Nun gibt es dazu zwei Aspekte, die wir zum Teil schon angesprochen haben. Der eine Aspekt ist, dass, wenn solche Fragen im Raum stehen, man natürlich schauen muss: Was hat man jetzt für Ergebnisse, und wie ist die Datenlage im Moment? Dazu haben wir vor kurzem die Auswertung, die mein Kollege Herr Löbner beschrieben hat, mit 14.000 Patienten vorgelegt.

Ich gebe offen zu: Ich bin kein Experte auf dem Gebiet von Bauchspeicheldrüsenentzündungen und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Deshalb bin ich froh, dass sich die europäische Zulassungsbehörde auch in Kommunikation mit internationalen Experten dieses Themas angenommen und dieses Ergebnis vorgelegt hat. Das heißt gleichzeitig für uns aber auch, wir werden es natürlich weiterhin verfolgen, wir werden weiterhin die Berichte aus dem Bereich der Arzneimittelsicherheit sorgfältig analysieren und natürlich auch mit den Zulassungsbehörden und der Öffentlichkeit teilen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Löbner, wollen Sie noch ergänzen? – Es ist erledigt. Herr Ermisch, dann habe ich Sie noch auf der Liste der Fragesteller.

Herr Dr. Ermisch: Wo wir schon um das Thema unerwünschte Ereignisse kreisen, möchte ich gern einen anderen Blickpunkt hineinbringen. Sie zeigen im Dossier in quasi allen Studien recht große Unterschiede, was die schweren Hypoglykämien angeht. Die Unterschiede sind mehr oder weniger samt und sonders, teilweise sogar bis auf die Zahlenebene weg, wenn ich die gesamten schweren unerwünschten Ereignisse ansehe. Da stelle ich mir immer die Frage: Kann es denn der Sinn sein, durch die Therapie ein schweres unerwünschtes Ereignis wegzubekommen und dafür ein anderes einzutauschen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Krobot.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Es ist richtig, dass wir unter Sitagliptin durch direkte Beobachtung zeigen konnten, dass die sogenannten schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignisse, also schwerwiegend im Sinne von: medizinische Hilfe ist erforderlich, oder der Patient ist schwer bewusstseinsgetrübt oder -gestört, zurückgingen, dass wir also den Zusatznutzen und den Vorteil von Sitagliptin beobachten können, was im Übrigen auch der Kategorie schwerwiegende Nebenwirkungen nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung entspricht. Das haben wir direkt nachweisen können.

Die schwerwiegenden Ereignisse insgesamt sind, wie sie sind. Sie müssen auch sehen, dass die schwerwiegenden Ereignisse insgesamt in klinischen Prüfungen eine andere Kategorie sind. Das ist ein kombinierter Endpunkt, wenn Sie so wollen, aus Tod, Krankenhausaufnahme, Karzinom, Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes. Jetzt habe ich vielleicht noch ein oder zwei Begriffe vergessen. Das ist standardisiert definiert und ein anderes Konstrukt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Lang.

Herr Dr. Lang (MSD): Wenn ich an dieser Stelle noch ergänzen darf. Aus Sicht des einzelnen Patienten oder auch aus Sicht des einzelnen Arztes mögen schwerwiegende Hypoglykämien natürlich ein eher seltenes Ereignis sein, bezogen auf die Gesamtheit der Patienten mit Diabetes sicherlich nicht. Auch das haben wir in unserem Dossier entsprechend mit Zahlen unterlegt. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Ich schaue noch einmal in die Runde. Wir haben im Grunde jetzt verschiedene Themen abgegriffen. Für mich stellt sich die Frage: Gibt es sowohl aus Ihrem Kreis der Anzuhörenden wie aus dem Kreis der Nachfragenden zu den Themen Monotherapie, Zweifachtherapie mit Metformin, auch die Kombination Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff, Dreifachtherapie usw. noch weitere Fragen oder Anmerkungen? – Für mich stellt sich die Frage, ob wir allmählich zum Schluss kommen könnten oder ob es noch Bedarf gibt. Herr Lang, es gibt die von Ihnen genannten Themen Patientenzahlen und Jahrestherapiekosten. Ich frage, damit ich die Agenda abarbeite: Soll das noch thematisiert werden? Sie haben dazu schriftlich Stellung genommen. Wenn, würde ich es nach hinten stellen.

Herr Dr. Lang (MSD): Vielen Dank für den Hinweis. Es ist richtig; wir haben die entsprechenden Punkte in unserem Dossier und insbesondere auch in der entsprechenden schriftlichen Stellungnahme erläutert. Es geht zum einen um die Patientenzahlen. Das brauche ich, glaube ich, jetzt nicht in toto zu wiederholen, weil wir das dargelegt haben. Das andere bezieht sich auf die Jahrestherapiekosten. Da ist, glaube ich, für uns der wichtigste Punkt, dass gerade im Hinblick auf Insulin irgendwie Insulin in den Körper kommt und auch Blut für die Blutzuckermessung entsprechend gewonnen werden muss. Ich denke, das brauchen wir nicht weiter zu vertiefen, weil wir es entsprechend im Dossier und auch in der Stellungnahme erläutert haben. – Vielen Dank, Herr Vorsitzender.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich wollte es nur ansprechen. Es gibt keine Agenda, auf der so etwas vorgegeben ist. Nun ist es thematisiert. Sie haben es schriftlich angesprochen, die Botschaften sind auch angekommen, das wird reflektiert. Dann können wir dieses Thema im Grunde abhaken, und wir kämen noch einmal inhaltlich in eine Diskussion. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich wollte an meine Frage erinnern. Ich wollte die durchschnittliche Dosierung von Glimperid wissen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Michailov, Sie haben etwas gefunden.

Herr Dr. Michailov (MSD): Ja, genau. Ich hatte in der Zwischenzeit nachgeschaut. Bei der Studie war die mittlere Glimpiriddosierung bei 2,3 mg. Das ist die Studie P803. Ich hatte das schon herausgesucht. Ich wollte nur die Diskussion nicht stören. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ist die Frage beantwortet? – Ich schaue noch einmal in die Runde. – Herr Professor Nauck.

Herr Prof. Dr. Nauck: Es geht um die Darstellung eines Zusatznutzens in der Monotherapie mit Sitagliptin. Da wurde vom IQWiG argumentiert, dass die vorgelegten Studien nicht in der Population von Patienten durchgeführt worden sind, in der die Therapie hinterher durchgeführt werden soll, nämlich Patienten, die Metformin nicht vertragen oder bei denen Kontraindikationen für Metformin bestehen. Die Frage ist für mich: Hat das überhaupt etwas miteinander zu tun? Ich nehme einmal ein Beispiel. Insulin senkt den Blutzucker bei Männern und bei Frauen. Wenn Sie eine Studie bei Männern machen, können Sie die Ergebnisse trotzdem auf Frauen übertragen. Es ist ein sehr robustes Ergebnis, das nur ganz wenig von Randbedingungen abhängt.

Ich denke, so ähnlich würden das die Fachkollegen einschätzen, was die Auswahl von Patienten, die eine Metforminunverträglichkeit oder eine Kontraindikation haben, angeht. Das ist eine Sache, die sich irgendwo im Darm abspielt, hat vielleicht etwas mit dem autonomen Nervensystem und der Sensibilität für bestimmte physiologische Funktionen zu tun, hat aber nichts damit zu tun, ob in dieser Population mit Sulfonylharnstoffen Hypoglykämien ausgelöst werden können – es ist ziemlich gewiss, dass das so ist – und mit einem DPP-4-Hemmer wie Sitagliptin eben nicht. Ich denke einfach, der Befund, DPP-4-Hemmer verursachen ein sehr viel geringeres Hypoglykämienrisiko als Sulfonylharnstoffe, ist sehr robust und hängt nicht so stark von der Wahl der Patientenpopulation ab. Ich wäre bereit, diesen Unterschied auch für eine Population, die vielleicht in diesen Studien nur mit, aber nicht ausschließlich geprüft worden ist, als gegeben hinzunehmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Nauck. – Frau Dr. Faber.

Frau Dr. Faber: Ist das jetzt Ihre robuste Einschätzung, die Sie so haben, oder ist das durch Studien belegt?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Nauck.

Herr Prof. Dr. Nauck: Was man sagen kann, ist, dass es viele solche Vergleiche gibt. Später im Verlauf dieses Nachmittags werden auch andere DPP-4-Hemmer immer wieder eine Rolle spielen. Es kommt immer das Gleiche heraus, egal welche Patientenpopulation Sie nehmen. Auch ob die gleichzeitig Metformin bekommen oder ob das in Monotherapie angeguckt wird, spielt für diesen Unterschied einfach gar keine Rolle. Wir kennen die Mechanismen. Denn was hat das, was einen metforminintoleranten Patienten ausmacht, damit zu tun, wie entweder Sulfonylharnstoffe oder GLP-1 auf die β -Zelle des endokrinen Pankreas einwirken, um dort die Insulinsekretion zu steigern? Das hat einfach gar nichts miteinander zu tun. Die Mechanismen überlappen sich nicht. Deswegen gilt sozusagen dieser Unterschied in Bezug auf das Hypoglykämierisiko für – man kann fast sagen: – jeden Menschen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Selbst wenn man die von Ihnen vorgetragene robuste Meinung so akzeptieren würde, so umfasst das doch nicht den gesamten Bereich der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung.

Hier geht es nicht alleine darum, ob eine Blutzuckersenkung identisch ist, sondern ob das gesamte Präparat insgesamt zu einem Zusatznutzen führt oder nicht. Dazu gehört nicht nur der Angriff auf die β -Zellen und die Blutzuckersenkung mit oder ohne Hypoglykämien, sondern auch folgende kardiovaskuläre Ereignisse. Sie haben bei Metformin zum Beispiel diesen substanzspezifischen Effekt, von dem man noch nicht genau weiß: Wie kommt es, obwohl es eine deutlich geringere Blutzuckersenkung gibt, überhaupt dazu, dass es hier offensichtlich einen kardioprotektiven Effekt gibt? Sie haben hier möglicherweise Nebenwirkungen. Es ist vielmehr plausibel, dass Patienten, die unter einem bestimmten Medikament Nebenwirkungen haben, gegebenenfalls auch für andere Nebenwirkungen eher affin sind. Das heißt, Ihre isolierte Betrachtungsweise des Blutzuckers und der Hypoglykämien ist für die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nicht geeignet.

Es wäre wichtig, diese Daten entsprechend darzulegen, das zu untersuchen: Kann man das wirklich übertragen? Noch einmal: nicht allein auf die Blutzuckersenkung, sondern die Gesamtergebnisse einer Studie inklusive unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse von Patienten, die metforminunverträglich sind oder es nicht sind. Bei Patienten mit Metforminkontraindikation dürfte die Sachlage ziemlich eindeutig sein. Wenn die Kontraindikation zum Beispiel aufgrund von schwerwiegender oder moderater Niereninsuffizienz gegeben ist, würden Sie, glaube ich, nicht sagen, dass die Ergebnisse in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse in jedem Fall übertragbar sind von denen, die keine schwerwiegende Niereninsuffizienz haben, versus denen, die schwerwiegende Niereninsuffizienz haben. Ähnliches kann man sich auch in einem anderen Kollektiv vorstellen. Ich denke, es wäre wichtig, hier Daten vorzulegen und nicht isoliert den pathophysiologischen Mechanismus für die Blutzuckersenkung zu betrachten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wollen sie sich noch einmal dazu äußern?

Herr Prof. Dr. Nauck: Die Unverträglichkeit von Metformin bezieht sich auf Symptome des Gastrointestinaltrakts, also Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe, Diarrhö. Ausgerechnet in diesem Punkt sind die DPP-4-Hemmer und namentlich Sitagliptin völlig unbedenklich. Es behauptet niemand, es hat nie jemand gefunden, dass solche Nebenwirkungen unter einer Sitagliptintherapie bevorzugt auftreten können. Insofern, denke ich, zumindest was meine Vorstellung von der Metforminunverträglichkeit angeht, gibt es da keine Überlappungen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Löbner.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Ich möchte generell darauf verweisen, was wir in der Monotherapie zeigen können oder nicht zeigen können. Wenn man einen Patienten vor sich hat, den man behandeln möchte, und weiß, wenn man bestimmte Studien mit dazunimmt, kann man zeigen, dass auch hier ein Mortalitätsvorteil existiert, der bereits in einer anderen Indikation gezeigt wurde, dann kann man sich sicher überlegen: Ja, es gibt vielleicht bestimmte Gründe oder keine Gründe, diese Studien zu bewerten oder nicht zu bewerten. – Aber ich möchte Sie hier alle fragen: Kann man es sich wirklich leisten, für die Patienten in Deutschland die Evidenz, die man aus der Zusammenfassung der Studien bekommen könnte, so wie wir sie im Dossier vorgelegt haben, einfach zu vernachlässigen? Würde nicht ein Arzt, der einen Patienten behandelt, trotzdem auf diese Evidenz zurückgreifen wollen, um seine Entscheidung hier im Jetzt und Heute zu treffen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Löbner, Ihre Frage insinuiert im Grunde eine Antwort. Der Unterausschuss wird eine objektive Antwort dazu geben, aber nach Beratung und nicht hier spontan. Wir werden uns da Gedanken machen. – Herr Professor Müller-Wieland hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Wir bewegen uns jetzt in einem großen Graubereich. Die Frage ist nicht grundsätzlich zu klären: Ab wann und wie und in welcher Form sind Analogieschlüsse in der Medizin möglich? Da unterscheiden wir uns natürlich auch von der strikten epidemiologischen und studienmäßigen Datenerfassung zu dem, was Herr Dr. Löbner und Herr Professor Nauck gerade erwähnten, was wir in der tagtäglichen Praxis machen. Insofern ist die Evidenz, von der wir hier immer so groß reden, auch mehr als nur die Studienevidenz. Zum Glück lernen wir in Studien noch viel mehr, wie der Körper funktioniert, wie Insulin freigesetzt wird, wie Medikamente wirken. Wenn ein Auto einen Motor hat, gehen wir davon aus, dass das Auto fahren kann und eventuell einen Unfall hat, selbst wenn es dafür größere Analysen auf der epidemiologischen Datenlage eventuell nicht gibt oder doch gibt.

Gehen wir zu dem zurück, was im Moment hier entschieden werden muss. Erstens steht nicht zur Entscheidung an, ob es hier eine Zulassung für ein Medikament gibt. Zweitens steht nicht zur Entscheidung an, ob ein Medikament gefährlich oder nicht gefährlich ist. Vielmehr müssen Sie eine Güterabwägung zwischen Wirkung, Nebenwirkung und dem Zusatznutzen machen. Wenn ein Medikament vom Wirkmechanismus her keine Hypoglykämien machen kann, dann ist es ein hypoglykämiesicheres Medikament. Dann würden wir zumindest in der Pharmakologie davon ausgehen, dass eine Substanzgruppe hypoglykämiesicher ist. Für Metformin gibt es im Moment in den größeren Studien immer nur die einzelne Substanz Metformin, nicht als Gruppe.

Der zweite Punkt ist, wenn Ergebnisse gefunden und in den Analysen entsprechend bewertet werden, gehen wir davon aus, dass diese Analysen und diese klinischen Studien ein Proof of Principle sind. Es herrscht, glaube ich, Einigkeit in den meisten Teilen der wissenschaftlichen Fachgesellschaft, dass wir im klinischen Alltag, wie Herr Professor Nauck das beschrieben hat, davon ausgehen können, dass die Patienten, die möglichst beispielhaft sind, aber nicht alle in die Studien hineinpassen, durchaus von einem ähnlichen Effekt profitieren, abgesehen davon, dass Metforminunverträglichkeit, auch wenn man das auf Papier so gerne liest, ein völlig subjektives Erlebnis ist, das die Patienten beschreiben. Eine klinische Studie ist überhaupt nicht durchführbar. Die Frage in der Nutzenbewertung und auch in der Gesamtbeurteilung ist natürlich auch ein bisschen, wie eng man an die einzelnen Evidenzen geht – denn dann wird Medizin von der epidemiologischen Evidenz her sehr schmalspurig – oder ob man bei einem grundsätzlichen Mechanismus wie sonst auch im Leben einen gewissen vernünftigen – auch molekularbiologisch, klinisch, pharmakologisch – Analogieschluss zulässt. Davon gehen wir zumindest aus, auch in der Evidence based Medicine.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Müller-Wieland. Sie haben in vielen Dingen recht. Nur gebe ich einfach zu bedenken: Was Herr Kaiser angesprochen hat, sind im Grunde verschiedene Ebenen der Beurteilung. Sie haben die Kaskaden angesprochen. Wir müssen natürlich darauf achten, dass es am Ende nicht nur pharmakologisch trägt und, und, und, sondern auch noch rechtlich belastbar ist und bis zur höchstrichterlichen Rechtsprechung standhält. Insofern sind die Stufen an dieser Ecke noch ein Stückchen weitergehend. Dafür braucht man schon entsprechende Expertise. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur zu dem Punkt: Kann man überhaupt eine Studie zur Metforminunverträglichkeit abfassen? Nichts anderes wird in den Kombinationsstudien gemacht, um vorher überhaupt auf eine Titration von mindestens 1.500 mg Metformin zu kommen, um sagen zu können: Diese Patienten sind für eine solche Therapie geeignet. Das heißt, die inversen Patienten wären eben nicht geeignet. Das wird in den Zulassungsstudien tagtäglich durchgeführt. Man muss es für die Bewertung nur machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Matthaei.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Die wissenschaftliche Fachgesellschaft DDG wäre sehr dankbar, wenn sich der Unterausschuss Gedanken über die Patienten macht, die zurzeit auf eine Monotherapie mit Gliptinen eingestellt sind. Ich vermute, bei insgesamt 800.000 Benutzern ist es sicherlich eine sechsstellige Zahl. Auf was für eine Substanz sollen wir sie einstellen? Würden Sie vorschlagen, auf Sulfonylharnstoffe? Wir haben eine sichere Therapie ohne Hypoglykämien, ohne Gewichtszunahme, wir brauchen keine Blutzuckermessung; sie sind alle sehr zufrieden. Ich bitte das zu berücksichtigen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Matthaei. Sie können sicher sein, dass alle Aspekte, die Sie genannt haben, gerade auch die letztgenannten Punkte, wirklich reflektiert werden. Wir machen uns wirklich Gedanken. Wir urteilen nicht einfach nur am grünen Tisch, sondern genau das Thema der richtigen Versorgung der Patienten in Deutschland bewegt uns schon tief. Da können Sie absolut sicher sein.

Ich weiß nicht, ob wir im ersten Anhörungsteil allmählich zum Schluss kommen könnten. Ich sehe, Herr Runge lechzt schon danach, dass er drankommt. Sie kommen noch längst nicht dran, Herr Runge. Das dauert heute noch. – Herr Professor Niebling.

Herr Prof. Niebling (AkdÄ): Ich bin auch Hausarzt. Ich kann die Bedenken und Forderungen gut verstehen. Man muss auch die Patienten in die Entscheidung einbeziehen, eine lebenslange und möglicherweise lebensverändernde Therapie zu beginnen. Da bin ich als verordnender Arzt einfach verpflichtet, die Sicherheitslage zu betrachten. Natürlich werde ich Nutzen und Schaden abwägen. Zu dieser Substanz muss man eben sagen: Es gibt noch keine Langzeitdaten zur Sicherheit, und es gibt keine Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten. Das muss man den Patienten bei der Verordnung und bei der Abwägung: Was verordne ich, was empfehle ich?, genauso mitteilen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das ist richtig. Auf der anderen Seite sind wir wieder bei der Betrachtung des schnellen Nutzens. Das sind verschiedene Dinge, die in einen Topf kommen müssen. – Frau Faber.

Frau Dr. Faber: Ich möchte gerade das Letztgesagte ausdrücklich unterstützen. Aus Patientensicht reicht uns auch die Aussage, die zuvor kam: Es ist eine Substanz, die aus pharmakologischen Gründen keine Hypoglykämien machen kann. Wenn sich das langfristig in einer sicheren Therapie umsetzen ließe, wäre das ohne Zweifel für die Patienten von sehr großem Nutzen. Aber das geht nicht ohne entsprechende Studien und ohne entsprechende Bearbeitung der Sicherheitslage. Wir haben auch nichts davon, wenn in der aktuellen Fachinformation von Sitagliptin steht – wir hatten das schon –:

Für Patienten ab 75 Jahren stehen begrenzte Sicherheitsdaten zur Verfügung und
Vorsicht ist geboten.

Das betrifft Patienten ab 75. Aber wir brauchen solche Studien, wo auch Frauen unter allen Aspekten mit untersucht werden und wo in den Fachinformationen solche Aussagen wirklich eine absolute Ausnahme bleiben. Deshalb sind die pharmakologischen Hypothesen sehr wichtige Hypothesen, aber wir brauchen dafür die Daten. Insofern möchte ich Herrn Niebling sehr unterstützen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Lang.

Herr Dr. Lang (MSD): Ich möchte versuchen, die beiden Aspekte kurz zusammenzufassen. Dazu gibt es zwei Punkte. Zum einen haben wir bereits heute in unserem Dossier und in der Stellungnahme den Zusatznutzen von Sitagliptin in allen SGB-V-relevanten Punkten, beginnend mit Mortalität, Morbidität, dargestellt. Das andere ist, dass wir natürlich weiterhin und fortlaufend Daten gewinnen

werden, zum Beispiel auch in der noch laufenden Endpunktstudie, bei der Patienten im Mittel über vier bis fünf Jahre nachbeobachtet werden. Ich glaube, das ist auch etwas, was weitere Erkenntnisse und Evidenz beisteuern wird. Deshalb, denke ich, ist es wichtig, dass wir diese beiden Aspekte: Was haben wir jetzt schon, was tun wir parallel?, zusammenführen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Lang, schönen Dank. – Ich schaue jetzt noch einmal in die Runde und frage, ob man zum Abschluss kommen kann. Wir haben viele Dinge thematisiert, im Grunde aber noch nicht die Dreifachtherapie und das Thema Insulin. Ich weiß nicht, ob das noch ein Thema sein soll. – Kein Thema. Wollen Sie es ansprechen? Mir liegt daran, dass kein Aspekt, der von Ihnen angesprochen werden sollte oder noch werden soll, in Vergessenheit gerät. – Frau Dr. Nahnhauer.

Frau Dr. Nahnhauer: Bei der Diskussion um die Kontraindikation haben Sie mich abgehängt. In der Monotherapie ist das doch die Voraussetzung dafür, dass Sie sie überhaupt einsetzen. Das steht in Ihrer Zulassung. Wie treffen Sie denn eine zulassungskonforme Therapieentscheidung? Es steht drin: Monotherapie, wenn Bewegung und Diät nicht reichen und Metformin unverträglich oder kontraindiziert ist. Die Diskussion, die sich da entsponnen hat, hat sich mir nicht erschlossen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, dass die Ableitung genau eine andere war. Die war von einer anderen Kombination auf die Monotherapie; so habe ich das jedenfalls verstanden.

(Frau Dr. Nahnhauer: Das kann man machen, aber – –)

– Frau Nahnhauer, es ist eine andere Frage, wie Sie es bewerten. Es ist richtig, Dinge und Aspekte anzusprechen, die man für wichtig hält. – Herr Lang dazu.

Herr Dr. Lang (MSD): Nicht direkt dazu – Sie haben das alles schon zusammengefasst –, sondern zu Ihrer Frage, ob zur Indikation Insulin Add-on noch weitere Ausführungen von uns kommen. Ich denke, auch diesen Bereich haben wir sowohl im Dossier als auch in der schriftlichen Stellungnahme entsprechend umfassend erläutert, sodass ich von unserer Seite keine weiteren Ergänzungen über das hinaus, was wir umfangreich dargestellt haben, hätte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Dann schaue ich ein abschließendes Mal in die Runde. – Frau Dr. Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Zurück zu Ihrer Frage, Frau Nahnhauer. Das ist letztendlich die Tatsache, dass wir alle die Studien in der Monotherapie so durchführen, wie wir sie durchführen, und die EMA in der Monotherapie die Substanzen, die versus Metformin ja nicht harte Endpunkte zur Zeit der Zulassung gezeigt haben, immer in der zweiten Stufe, in der second line, zurücksetzt. Die EMA sagt eindeutig – zumindest in unseren Bewertungen hat sie dazu Stellung genommen –: Wir wissen, dass die Studien nicht an Patienten durchgeführt wurden, die metforminunverträglich oder -intolerant sind. Die EMA sagt aber explizit, dass diese Daten übertragbar sind. Mehr Evidenz gibt es zu diesem Zeitpunkt nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Nahnhauer, Sie nehmen es zur Kenntnis?

Frau Dr. Nahnhauer: Ich nehme es erstaunt zur Kenntnis.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Auch das schreiben wir in das Protokoll. – Von mir aus würde ich zum Ende dieses Anhörungsteils kommen und diesen Part schließen. Ich gebe Ihnen gern

die Gelegenheit, ein Resümee aus Ihrer Sicht zu ziehen. Von mir kommt kein Resümee, weil es vor-schnell wäre. Wir haben noch andere Anhörungsteile und entsprechende Beratungen.

Herr Dr. Lang (MSD): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Ich gehe davon aus, dass wir die Fixkombination Sitagliptin und Metformin jetzt noch kurz diskutieren. Ansonsten hätte ich nur eine abschließende Bemerkung dazu. – Dann fasse ich für uns kurz zusammen.

Wir hatten heute schon im Eingangsstatement drei Punkte genannt, die uns besonders wichtig sind. Ich glaube, die haben wir auch in den verschiedenen Facetten diskutiert, nämlich dass wir insbesondere für die Fixkombination die entsprechenden Analysen vorgelegt haben, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien der freien Kombination darzulegen. In der Summe ergeben die aus unserer Perspektive einen erheblichen Zusatznutzen. Wir haben auch unsere Studien gemäß den Vorgaben zusammengefasst und können im Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin durch die Zusammenführung der Ergebnisse eine bessere Ergebnissicherheit und dadurch auch bessere Rückschlüsse erlauben. Es ergibt sich in diesem Anwendungsgebiet aus unserer Sicht ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen. Über die Effekte im Bereich der Monotherapie hatten wir diskutiert. Deshalb darf ich mich an dieser Stelle für die Aufmerksamkeit sehr bedanken.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Lang. Ich bin davon ausgegangen, dass wir insgesamt alles, was in diesen Themenbereich fällt – es ist ein relativ komplexes Thema –, abarbeiten. Darunter fällt auch die Fixkombination. Wir sind im Grunde quer durch die Gebiete gegangen.

Herr Dr. Lang (MSD): Ich blicke auch auf meine Kollegen. – Ich glaube, es besteht Übereinstimmung, dass die Punkte, die uns heute besonders wichtig waren – das waren die drei, die ich genannt hatte –, entsprechend diskutiert worden sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dann schließe ich an dieser Stelle den ersten Teil. Die Anhörung ist nicht beendet. Sie können sich auch nachher noch melden. Wir machen etwa 10 Minuten Pause.

(Kurze Unterbrechung)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren, wir setzen die Anhörung fort, wie angekündigt mit dem Thema:

Vildagliptin

Ich werde gleich der Firma Novartis das Wort erteilen.

Ich will nur zur Teilnehmerzahl sagen: Es hat sich etwas ausgedünnt, die Reihen haben sich gelichtet. Ich habe gesehen, dass Herr Dr. Andersohn schon gegangen ist, des Weiteren Herr Professor Nauck. Ansonsten habe ich den Eindruck, dass die ursprünglich Anwesenden weiterhin vertreten sind.

Stellung genommen haben im schriftlichen Verfahren das Unternehmen Novartis selbst, dann die AkdÄ, die DDG, die Arbeitsgemeinschaft Pharmakoepidemiologie – Herr Dr. Andersohn ist nicht mehr da –, die Forschergruppe Diabetes in München mit Herr Professor Dr. Schnell, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD Sharp & Dohme, UCB Pharma, Lilly Deutschland, Herr Professor Galle, Dr. Aberle, Herr Professor Blüher, Dr. Defér, Dr. Schwarz, Dr. Merger, Dr. Manfras, Dr. Ohde, der Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, vfa.

Ich will keine weitere Einleitung machen, sondern erteile Ihnen das Wort. Ich weiß nicht, wer von Ihnen anfängt. – Bitte.

Herr Dr. Kress (Novartis Pharma): Sehr geehrter Herr Vöcking! Sehr geehrte Damen und Herren! Noch einmal vielen Dank für die Einladung zu dieser heutigen mündlichen Anhörung. Auch ich möchte gern meine Kollegin und die Kollegen kurz vorstellen. Zu meiner Rechten sitzen Frau Karin Eichele und Herr Markus Dworak; sie sind für die Medizin zuständig. Zu meiner linken Seite sehen Sie Herrn Timo Wasmuth, zuständig für die gesundheitsökonomischen Themen. Ich selbst, Andreas Kress, bin Mediziner und leite den Bereich Market Access bei Novartis.

Wir haben die Bewertung unserer Nutzendossiers durch das IQWiG mit Interesse zur Kenntnis genommen, können allerdings der Argumentation des IQWiG nicht folgen, nach der sowohl der Monosubstanz Vildagliptin als auch der Kombination von Vildagliptin und Metformin in den fünf bzw. acht definierten Patientengruppen kein Zusatznutzen zuerkannt wurde. Wir sehen vielmehr die vorliegenden Daten als klaren Nachweis für einen Zusatznutzen, und zwar für Vildagliptin und für Vildagliptin plus Metformin, wie wir das auch in unserem Dossier dargestellt haben.

In der vorliegenden schriftlichen Stellungnahme haben wir unsere Standpunkte umfassend dargelegt und unsere Perspektive mit weiteren Informationen und mit zusätzlichen Daten unterlegt, die wir noch eingereicht haben.

In der heutigen mündlichen Anhörung möchten wir uns wegen der begrenzten Zeit auf die Gruppe Vildagliptin in Kombination mit Metformin fokussieren, und hier insbesondere auf die zentrale Zulassungsstudie 2308, in der 3.000 Patienten eingeschlossen wurden, die über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet wurden, da aus unserer Sicht hier der wesentliche Kern des Dissenses zwischen der Einschätzung des IQWiG und unserer Einschätzung liegt. Neben den inhaltlichen Punkten, auf die wir gleich noch eingehen möchten, stellt das IQWiG aus formalen Gründen fest, dass die Initialdosis von 2 mg der zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid und die Titrationschritte von 2 mg alle vier Wochen nicht der geltenden Zulassung von Glimepirid entsprechen. Wir sind der Meinung, dass sowohl die Startdosis als auch die Titrationschritte, wie sie in unserer Zulassungsstudie angewendet wurden, der Fachinformation und somit auch der Zulassung von Glimepirid entsprechen. Dies bestätigt auch das BfArM in einem Schreiben vom 5. Juli 2013. Dieses Schreiben haben wir unserer schriftlichen Stellungnahme beigelegt.

In diesem Schreiben führt das BfArM aus, dass für Patienten, die unzureichend auf Metformin eingestellt sind, keine konkrete Anfangsdosis festgelegt ist und dass für diese Gruppe auch keine konkreten Titrationsschritte festgelegt sind. Es wird lediglich empfohlen, mit niedriger Dosis zu beginnen. Ich denke, es besteht Einigkeit, dass sowohl die Startdosis als auch die Titrationsschritte von Glimepirid, so wie in der gegenständlichen Zulassungsstudie verwendet, der aktuellen Zulassung dieses Sulfonylharnstoffs entsprechen.

Neben diesem formalen Aspekt fragt das IQWiG aber auch, inwieweit das Ergebnis der signifikant geringeren Anzahl an Hypoglykämien in der Vildagliptin-Gruppe durch die in der Studie gewählte Anwendung von Glimepirid beeinflusst wurde. Auf diese Fragen wird nun mein Kollege Markus Dworak eingehen.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Das IQWiG kommentiert in seinem Bericht, dass der in der Zulassungsstudie gewählte Einsatz von Glimepirid zu straff gewählt sei, wodurch das Auftreten von Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen möglicherweise begünstigt wurde. Hierzu möchten wir in drei Punkten Stellung nehmen, die zeigen, dass die höhere Hypoglykämierate unter Glimepirid unabhängig vom gewählten Studiendesign und Dosierungsschema ist. Diese drei Punkte sind: erstens die Glimepirid-Startdosis in der Zulassungsstudie, zweitens die Titration mit 2 mg und die dazugehörigen Blutzuckerrichtwerte, drittens die Vergleichbarkeit der gewählten Therapieregime.

Punkt eins. Im IQWiG-Bericht wurde angemerkt, dass die Startdosis von 2 mg Glimepirid zu hoch gewählt sei. Dies ist unzutreffend. Vielmehr war die Wahl der Glimepirid-Anfangsdosierung für die eingeschlossenen Patienten adäquat, da in die Studie nur Patienten eingeschlossen wurden, die mit einer maximal verträglichen Metformindosierung weiterhin glykämisch unzureichend eingestellt waren und sich zusätzlich in einem fortgeschrittenen Diabetesstadium befanden. Die durchschnittliche Diabetesdauer der Patienten betrug dabei sechs Jahre. Eine antidiabetische Vortherapie oder eine längere Diabeteserkrankungsdauer reduzieren die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten auf Glimepirid ansprechen. Dadurch ist bei diesen Patienten eine Initiierungstherapie mit 2 mg Glimepirid durchaus möglich. Weiterhin konnten wir zeigen, dass auch Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren wie höherem Alter, niedrigem Körpergewicht und niedrigem HbA1c-Wert kein höheres Risiko bezüglich Hypoglykämien haben. Die Unterschiede zugunsten Vildagliptin sind bei den Patienten mit und ohne die genannten Risikofaktoren im Ausmaß vergleichbar und allesamt signifikant. Die relativen Risiken dazu haben wir in der Stellungnahme beigefügt.

Es ist also festzuhalten, dass die Startdosis von 2 mg Glimepirid für die dargestellten Patientenpopulationen geeignet ist.

Punkt zwei. Im IQWiG-Bericht wurde angemerkt, dass die Titration mit 2 mg in Verbindung mit den vorgegebenen Blutzuckerrichtwerten straffer als empfohlen durchgeführt worden sei. Dieser Behauptung treten wir entgegen. Vielmehr gilt, dass die Titrationsintervalle und die vorgegebenen Blutzuckerrichtwerte in der Zulassungsstudie adäquat gewählt wurden. Denn der vorgegebene Blutzuckerrichtwert von 112 mg/dl Nüchternplasmoglukose liegt im mittleren Bereich des von den nationalen Diabetesleitlinien, der AkdÄ, DDG und NVL, empfohlenen Zielwertkorridors von 100 mg/dl bis 125 mg/dl. Weiterhin lag die Titrationsentscheidung beim Prüfarzt, und eine Titration war nur dann vorzunehmen, wenn nicht das Risiko einer Hypoglykämie bestand. Tatsächlich lagen die Werte der Patienten direkt vor der Titrationsentscheidung im Glimepiridarm im Mittel bei 149 mg/dl Nüchternplasmaglukose und damit eindeutig über der im IQWiG-Bericht kritisierten Schwelle von 112 mg/dl. Das heißt, wir hatten im wirklichen Studiendesign die Titrationsentscheidung beim Prüfarzt bei 149 mg/dl und nicht bei 112 mg/dl, also dem kritisierten Wert. Es wurde also sehr konventionell titriert.

Die Tatsache, dass im Durchschnitt 58 Tage zwischen einer Titration und dem Auftreten einer Hypoglykämie vergingen, lässt keinen unmittelbaren Zusammenhang erkennen.

Zusammenfassend kann auf Basis der verfügbaren Daten gerade nicht davon ausgegangen werden, dass das gewählte Titrationsschema zu straff gewählt wurde und Hypoglykämien provoziert haben könnte.

In meinem dritten Punkt möchte ich auf die Frage eingehen, inwieweit die in der Zulassungsstudie gewählte Glimepiridtitration gegenüber einer fixen Dosierung mit Vildagliptin einen fairen Vergleich bezüglich der Hypoglykämien und unerwünschten Ereignisse ermöglicht. Unsere Daten zeigen, dass die signifikanten Unterschiede in den Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen zugunsten von Vildagliptin wirkstoffspezifisch sind und nicht auf die gewählten Titrationsregime zurückgeführt werden können. Dies zeigen im Wesentlichen folgende Punkte. Der Unterschied in den HbA1c-Kurven lag im ersten Studienjahr im Mittel unter 0,2 und im zweiten Studienjahr unter 0,1 Prozent und ist nicht von klinischer Relevanz. Aber auch wenn man durch eine HbA1c-Adjustierung, was wir getan haben, die HbA1c-Unterschiede vollständig ausschließt, treten unter Vildagliptin 92 Prozent und damit signifikant weniger Hypoglykämien und signifikant weniger unerwünschte Ereignisse auf als unter Glimepirid. Das Hazard Ratio liegt hier bei 0,08.

Diese Ergebnisse sind Teil einer neuen Analyse, die wir auch dabei haben und gerne diskutieren können. Sogar die Frage, wie die Ergebnisse ausgesehen hätten, wenn neben Vildagliptin auch Glimepirid als fixe Dosierung eingesetzt worden wäre, können wir auf Basis von 700 Patienten beantworten, bei denen die Startdosierung im Studienverlauf nicht weiter hochtitriert wurde. Es traten signifikant weniger Hypoglykämien und unerwünschte Ereignisse unter Vildagliptin im Vergleich zu einer konstanten 2-mg-Dosierung Glimepirid auf. Hierbei lag das Hazard Ratio bei 0,05, das heißt 95 Prozent weniger Hypoglykämien unter Vildagliptin.

So viel zu den inhaltlichen Punkten. Ich gebe an Herrn Kress weiter, der das zusammenfassend darstellen kann.

Herr Dr. Kress (Novartis Pharma): Zusammenfassend kann man sagen, dass die vorgelegte Analyse und die Argumente unserer Meinung nach zeigen, dass die Verwendung von Glimepirid in der Zulassungsstudie der gültigen Fachinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen und dass die Zulassungsstudie darüber hinaus geeignet ist, die Vorteile von Vildagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid in Kombination mit Metformin zu zeigen. Daher sehen wir einen patientenrelevanten beträchtlichen Zusatznutzen für Vildagliptin aufgrund der Ergebnisse in den Endpunkten Hypoglykämien sowie Hypoglykämien höheren Schweregrades, Körpergewicht und unerwünschte Ereignisse.

Erlauben Sie mir noch einen letzten Satz. Das IQWiG fordert auf Seite 5 des Bewertungsberichts für Vildagliptin plus Metformin, dass die Patientenpopulation der Zulassungsstudie für die Bewertung der Fixkombination von Vildagliptin und Metformin auf Patienten mit einer Metformindosis von mindestens 1.700 mg zu beschränken ist, weil das der Zulassung entspricht. Dem sind wir in unserer schriftlichen Stellungnahme nachgekommen. In Tabelle 7 sind die entsprechenden Ergebnisse dargestellt. Diese belegen ebenfalls den Zusatznutzen für die fixe Kombination aus Vildagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Können Sie die Analyse, die Sie ansprechen und die Sie wohl dabei haben, zur Verfügung stellen, das heißt dem Haus geben? Oder wollen Sie das nur diskutieren?

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Natürlich können wir Ihnen die Daten zur Verfügung stellen. Wir werden Ihnen die in schriftlicher Form schnellstmöglich nachliefern. Ich denke, das ist in den nächsten ein bis zwei Tagen möglich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Bevor wir in die Diskussion einsteigen, stelle ich für das Protokoll fest, dass nach meiner Sicht auch Herr Professor Matthaei mittlerweile nicht mehr da ist. Es fehlen also drei Personen.

Wir können jetzt in die Diskussion einsteigen. Das IQWiG ist mehrmals angesprochen worden. Mich würde interessieren, Herr Kaiser, wie Ihre Positionierung ist, insbesondere zu dem Thema Startdosis und 2 mg und Ihre Kritik daran, und gleichzeitig zu dem Hinweis auf das Schreiben des BfArM, dass die zulassungskonforme Anwendung gewährleistet ist. Ich würde Sie bitten, dazu Stellung zu nehmen.

Herr Dr. Kaiser: Ich nehme dazu gerne Stellung. Wenn man sich die Fachinformation anschaut, besteht das Problem, dass man das eine oder das andere daraus lesen kann. Insofern ist es eine neue Information, die vom BfArM gekommen ist. Denn die Dosierung, die für 1 mg beschrieben worden ist, ist in der Fachinformation nicht auf die Monotherapie festgelegt worden, sondern sie ist eine Dosierung, die für Glimperid als solches angegeben wird. Sie steht also nicht nur in der Monotherapie, sondern für Glimperid.

Jetzt hat das BfArM als zuständige Zulassungsbehörde die Interpretation der Fachinformation dahin gehend vorgenommen, dass es sagt, auch die 2 mg Startdosis, die dort verwendet wurden, entsprechen der Zulassung. Wir haben übrigens in dem Bericht aufgrund der unklaren Formulierung in der Fachinformation ganz bewusst nicht geschrieben, das sei nicht zulassungskonform, sondern: anders als in der Fachinformation empfohlen. Das können Sie als Semantik empfinden; es ist aber keine Semantik.

Was Sie sagen, ist kein formales Argument. Sie haben eben gesagt, das IQWiG hätte das formal gesagt. Es geht hier nicht um formale Dinge, sondern es geht um ganz relevante inhaltliche Dinge. Wenn Sie die BfArM-Stellungnahme weiterlesen, dann finden Sie dort: Welche konkrete Dosis, 1 mg oder 2 mg, bei den individuellen Patienten gewählt wird, wird der behandelnde Arzt zusammen mit dem Patienten entscheiden. – Das ist in Ihrer Studie nicht gemacht worden. Dort wurde zwanghaft jeder Patient unabhängig vom HbA1c-Wert und unabhängig vom daraus resultierenden Hypoglykämierisiko direkt auf 2 mg eingestellt. Wenn Sie in Ihrer Studie vorgesehen hätten, dass man mit 1 mg oder 2 mg, abhängig davon, wie das Risiko von den Ärzten eingeschätzt wird, starten könnte, hätten Sie eine andere inhaltliche Sachlage. Sie haben also ein inhaltliches Problem beim Start.

Gleiches gilt für die Titration. Dass den Patienten, wenn sie von 2 mg nur auf 4 mg titriert werden können, eventuell eine weitere Dosistitration auf 3 mg vorenthalten wird, weil der Arzt das Hypoglykämierisiko beim Sprung von 2 mg auf 4 mg als zu hoch einschätzt, ist ein Problem dieser Studie. Das heißt, Sie haben ein Interpretationsproblem dahin gehend, dass Sie nicht wissen, ob Sie überhaupt eine Nichtunterlegenheit Ihrer Therapie nachweisen können. Sie haben nämlich die Möglichkeiten der Sulfonylharnstofftherapie hier gar nicht vollständig ausgeschöpft. Noch einmal daran denkend, was eben im Zusammenhang mit den Sulfonylharnstoffen diskutiert worden ist, wäre ich sehr verwundert, wenn eine der hier vertretenen Fachgesellschaften sagen würde: Es ist in Ordnung, dass man bei jedem Patienten zwingend mit 2 mg startet und bei jedem Patienten, wenn man titriert, auf 4 mg geht. So kritisch, wie die Sulfonylharnstoffe eben diskutiert worden sind, würde ich erwarten, dass die Fachgesellschaften – DDG, die AkdÄ nehme ich als Fachgesellschaft mit hinein, die DEGAM – sagen würden: Eigentlich würde man mit den Sulfonylharnstoffen individuell ein wenig vor-

sichtiger umgehen und nicht zwingend einen doppelten Titrationsschritt machen, sondern einen einfachen Titrationsschritt zumindest ermöglichen. Vielleicht können – nur als Anregung – die Fachexperten etwas dazu sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich greife das auf. Bevor jemand von Novartis antwortet, würde ich gern Herrn Professor Müller-Wieland fragen, wie er das sieht.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Selbstverständlich kann ich Ihrer Argumentation folgen, auch die wissenschaftliche Fachgesellschaft, Ihnen und natürlich auch dem Studiendesign. Ich glaube, wir sind einfach an dem Thema: Ist es so, dass das Studiendesign zu 100 Prozent das widerspiegeln soll, was in der klinischen Praxis der eine so und der andere so macht, oder ist es so, dass die Fragestellung ist, ob diese Therapie hypoglykämiesicherer ist als eine mit Sulfonylharnstoff? Dieses Studiendesign zeigt durchaus eine Evidenz, die wiederum in der Gesamtbeurteilung zu berücksichtigen ist. Selbstverständlich wird der eine oder andere mit 1 mg einsteigen, mit 3 mg einsteigen, die Dosierungen vielleicht etwas anders machen. Aber wie Sie schon festgestellt haben, ist das dem behandelnden Arzt relativ frei überlassen. Ich glaube, das ist die falsche Fragestellung. Die Fragestellung ist nicht, das praktische Geben zu verifizieren, die Fragestellung ist hier: Ist die Therapie hypoglykämiesicher? Und: Sollte die Evidenz, die durch diese Studie gegeben worden ist, in der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden? Das ist die Frage. Das, denken wir, sollte man tun.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wille oder Herr Professor Niebling, wollen Sie sich dazu äußern?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich würde aus Sicht der AkdÄ ganz ähnlich einschätzen, wie von Herrn Kaiser vom IQWiG dargestellt, dass die individuellen Therapiemöglichkeiten von der Sulfonylharnstofftherapie nicht optimal ausgenutzt worden sind. Dass in allen Studien, die wir besprechen, eine normnahe Blutzuckereinstellung als Prinzip für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden, angestrebt wird, ist – ich wiederhole das – nach derzeitigem Stand, nach den Leitlinien ein Verfahren, das für die allgemeine Versorgung der Patienten nicht mehr adäquat ist. Im Grunde kranken alle Studien daran. Es ist halt gemacht worden, vielleicht auch aus verständlichen Gründen; denn die Konzeptionierung der Studien ist schon länger her. Die Erkenntnis, dass es heute nicht mehr so gemacht werden sollte, ist vielleicht nicht ganz so alt.

Das IQWiG hat für die Bewertung auch beim Sitagliptin immer den schönen Satz gebracht: Ein Zusatznutzen – gering, erheblich, wie auch immer – ist für die Situation nachweisbar – bei Sitagliptin –, wenn man eine normnahe Blutzuckereinstellung anstrebt. Wenn das nicht der Fall ist, so wie es heute eigentlich üblich ist, zumindest nicht für alle Patienten und nicht systematisch, dann ist ein Zusatznutzen nicht erkennbar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Herr Dworak, ich möchte zunächst die Vertreter der Fachgesellschaften ansprechen, zuerst Herrn Professor Schnell.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forscherguppe Diabetes): Ich vertrete heute auch den Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, die auch eine Stellungnahme eingereicht haben und heute nicht vor Ort sein können.

Ich möchte zur Thematik Sulfonylharnstoffe vorausschicken – das gilt auch für die Diskussion, die wir zu dem vorherigen Präparat bereits angeschnitten haben –: Wir haben bis heute keinen Nutzenbewertung für irgendeinen Sulfonylharnstoff vorliegen. Wir gehen immer davon aus, als wüssten wir hier: Wie sollten wir optimal starten, wie sollten wir optimal titrieren, wie sollten wir hier vorgehen?

Wir haben dazu keine Datenlage. Wir beziehen uns auf die Fachinformation. Wir haben das Schreiben vom BfArM. Ich kann auch anmerken, dass die FDA beispielsweise als initiale Dosierung „1 mg oder 2 mg“ empfiehlt; hier geht man mit einer Dosierungsempfehlung konkret vor. Meines Erachtens ist das aber für das Ergebnis der Studie, über die wir gerade sprechen, gar nicht so relevant gewesen. Wir sehen, dass auch die Patienten, die initial hohe HbA1c-Werte hatten, die schlecht eingestellt gewesen waren, genau die gleiche Hypoglykämierate aufwiesen wie die, die initial niedriger oder normnäher eingestellt gewesen sind. Die Hypoglykämieproblematik zieht sich durch alle Gruppen von Diabetikern, unabhängig von der Höhe des HbA1c-Wertes. – Das auch mit Blick auf Ihren Kommentar, Professor Wille.

Wir sehen auch aus vielen anderen Untersuchungen, dass der HbA1c-Wert mit Blick auf das Hypoglykämierisiko keine Rolle spielt. Daher bitte ich, die Ergebnisse in der Gesamtschau zu sehen. Auch hier haben wir eine Substanz, die per se keine Unterzuckerungen hervorrufen kann. Wir sollten uns nicht auf rein akademische Diskussionen verlassen, sondern wirklich die Klinik berücksichtigen; denn das ist, denke ich, das, was letztlich die Aussage bringt. Hier ist die Dosierung so gewählt worden. Wäre sie anders gewählt und die Titration anders erfolgt, hätte man möglicherweise ebenso Kritikpunkte anbringen können. Deshalb ist es in unseren Augen ein formales Kriterium, das zum Abschluss bzw. zur Nichtberücksichtigung dieser Studienergebnisse geführt hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Schnell. – Herr Dr. Defér.

Herr Dr. Defér (Arzt für Allgemeinmedizin): Ich spreche als Kassenarzt, für keine Vereinigung. Ich bin Allgemeinmediziner, habe eine große Kassenarztpraxis. Ich bin sehr dankbar, dass ich hier sein kann. Es ist für mich als Arzt interessant, dass hier der Patientennutzen so wenig im Gespräch ist. Ganz wichtig aus meiner Sicht: Wir sprechen hier über möglichen Zusatznutzen, nicht über die Zulassung von Präparaten. Diese Präparate sind alle zugelassen. Für mich als Kassenarzt ist entscheidend: Welchen Nutzen hat das Präparat für den Patienten? Da ist bei den DPP-4-Hemmern ein ganz wichtiger Nutzen, dass ich das Vildagliptin bei der moderaten und auch bei der schweren Niereninsuffizienz einsetzen kann. Die Niereninsuffizienz ist eines der Hauptprobleme in der Altersmedizin. Dass wir uns in Deutschland mit Altersmedizin beschäftigen müssen, sollte allen klar sein. Die Prävalenz der Niereninsuffizienz bei über 70-jährigen Patienten liegt bei 40 bis 45 Prozent. Diabetes ist eine Haupterkrankung für die Niereninsuffizienz. Sulfonylharnstoff, insbesondere Glibenclamid, ist bei einer glomerulären Filtrationsrate < 30 Prozent überhaupt nicht mehr zugelassen, es ist kontraindiziert. In diesem Fall kann ich aber Vildagliptin einsetzen. Die EMA hat dazu grünes Licht gegeben, hat sich dazu geäußert, dass sie kein Risiko sieht, Vildagliptin bei schwerer Niereninsuffizienz einzusetzen.

Die Punkte Gewichtsneutralität und das nicht bestehende Hypoglykämierisiko sind ganz klare Zusatznutzen der gesamten Gruppe. Ich habe in meiner Tätigkeit seit 1987 als Arzt zunächst an der Universitätsklinik in Dresden und später in der Praxis sehr häufig Patienten gehabt, die unter Glibenclamid mit vorsichtiger Dosierung solche protrahierten Hypoglykämien hatten. Das ist eine ganz andere Hypoglykämie als unter Insulin. Wenn ich jetzt ein Präparat in der Medizin habe, diese Dinge zu vermeiden, dann ist das für mich ein außerordentlich großer Zusatznutzen. Da muss ich an Professor Matthaei erinnern, der hier gesagt hat: Wir haben Patienten, da funktioniert das, denen geht es gut, die werden ordentlich therapiert, die haben keine Hypoglykämien, wir müssen nicht ständig den Blutzucker messen. Das sind doch alles ganz wunderbare Dinge. – Da verstehe ich allerdings auch die Patientenvertreterin nicht, wenn sie hier sagt: Das Risiko für eine Pankreaserkrankung ist ja nicht vom Tisch, und das können wir nicht kleinreden. – Bei keinem Präparat wissen wir, welche Risiken und Probleme in späteren Jahren auftreten. Dann können wir überhaupt keine Medizin mehr machen. Das müssen wir sehen. Wenn wir jetzt dieses Spektrum der Diabetestherapie auf Sulfonylharnstoffe und

Metformin einkürzen, wo wir zwischenzeitlich mit Laktatazidosen eine Kontraindikation für eine generelle Anwendung haben, dann sehe ich für die Patienten, die ich vertreten muss, für die ich jeden Tag an der Front stehe, ziemlich schwarz. – Vielen Dank, dass Sie mich angehört haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Defér, herzlichen Dank. Ich widerspreche Ihnen aber ganz formell, wenn Sie sagen, es geht hier nicht um den Nutzen für Patienten. Es geht ausschließlich darum. Sie haben selbst das Wort Zusatznutzen in den Mund genommen. In dem Wort Zusatznutzen steckt auch der Nutzen. Wenn die Patientenvertretung sich um die Dinge kümmert, insbesondere um die Frage: Sind mit einem Präparat Gefahren verbunden, sind damit Nachteile und Risiken verbunden?, ist es – neben vielen anderen – die ureigenste Aufgabe insbesondere der Patientenvertretung, sich darum zu kümmern. Ich widerspreche Ihnen ausdrücklich, wenn Sie sagen, es geht hier nicht um den Nutzen. Es geht hier *nur* darum. – Trotzdem danke für die Stellungnahme.

Herr Dworak, ich gehe davon aus, Sie wollen sich jetzt zum Thema äußern. Ich habe ganz bewusst erst die Fachgesellschaften zu Wort kommen lassen.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Vielen Dank. – Ich würde das gern zusammenfassen und in Bezug auf die Punkte von Herrn Kaiser vielleicht ein paar Informationen von unserer Seite geben.

Wir haben gehört, dass sowohl die Fachinformation als auch das BfArM als Zulassungsbehörde keine Einwände sowohl gegen die 1 mg als auch gegen die 2 mg für die Startdosierung haben. Ich glaube, es ist wichtig, dass wir schauen: Welche Patienten haben wir behandelt? Wir hatten in der Studie Patienten mit keinem hohen Risikoprofil. Es war ganz wesentlich, bezüglich des Einsatzes des Glimepirid festzuhalten, dass die Prüfärzte das Hypoglykämierisiko in Betracht ziehen mussten, dass sehr vorsichtig titriert wurde bei einem mittleren Blutzucker von 149 mg/dl Nüchternplasmaglukose, was sehr konservativ ist, und dass andere Zulassungsbehörden eine Dosierung von 1 mg bis 2 mg sogar empfehlen.

Ich glaube aber, wichtig ist noch, zu erwähnen, dass die Zusatzanalysen, die wir in der Stellungnahme und auch im Dossier eingereicht haben, zeigen, dass die Hypoglykämien in keinem Zusammenhang mit der jeweiligen Titration stehen. Wir haben im Schnitt 58 Tage zwischen der Titration und dem Auftreten einer Hypoglykämie.

Zum Zweiten haben wir uns Patienten angesehen, die konstant auf einer stabilen Dosis durchlaufen. Hier haben wir auch zu 95 Prozent mehr Hypoglykämien unter Glimepirid als unter Vildagliptin. Bei Patienten, die mit Titration stabil waren, gab es den gleichen Effekt: viel mehr Hypoglykämien unter dem Glimepirid als unter dem Vildagliptin.

Schauen wir uns jetzt an: Wie sieht es im Versorgungsalltag aus? Wir haben uns aktuelle IMS-Daten angeschaut. Wir haben gesehen, dass von den Patienten, die mit Metformin ausreichend therapiert sind und einen Sulfonylharnstoff bekommen, 48 Prozent eine Dosierung von 1 mg bis maximal 2 mg bekommen und über 50 Prozent, genau 53 Prozent, eine Dosierung von 2 mg oder mehr als Startdosierung. Das heißt, die Studie spiegelt zum Teil einen großen Patientenanteil des Real Life, der alltäglichen Bevölkerung wider.

Zum anderen möchte ich Daten aus einer großen Observationsstudie mit über 45.000 Patienten erwähnen, die wir vor kurzem publiziert haben. Auch bei dieser Studie ist es so, dass die Patienten bezüglich der Endpunkte Hypoglykämien, Körpergewicht und unerwünschte Ereignisse im direkten Vergleich gegen Sulfonylharnstoffe signifikante Vorteile haben.

Zusammenfassend: Wir sind fest der Meinung, dass die Studie, die wir eingereicht haben, und alle anderen Studien, die wir im Dossier eingereicht haben, einen signifikanten Vorteil bezüglich der Hypoglykämien zeigen, unabhängig von der Titration und unabhängig vom HbA1c-Wert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Bevor ich Frau Bickel das Wort erteile, Herr Kress, an Sie der Hinweis: Es gibt auch andere Themen, die Sie in der schriftlichen Stellungnahme angesprochen haben: das Thema Design der Insulin-Studien, Kritik des IQWiG daran oder Fixkombination Vildagliptin/Metformin. Ich spreche es nur an – Herr Lang hat im letzten Kapitel dieses Thema teilweise angesprochen –, damit nicht irgendetwas untergeht. Wenn Sie Bedarf haben, sich dazu zu äußern, können Sie später darauf zurückkommen. Das ist von mir aus als Erinnerung gedacht, damit kein Thema in dieser größeren Anhörung untergeht. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Mich interessiert hier wie bei den Studien mit Sitagliptin, wie die durchschnittliche Glimpiriddosierung in Ihrer Studie war.

Die zweite Frage ist: Sie hatten eben schon ausgeführt, der Arzt dürfte auftitrieren, wenn der Wert für Nüchternblutglukose über 100 mg/dl war. Das ist schon ein Unterschied zu 110 mg/dl, die sonst in den Studien von Linagliptin usw. waren. Was gab es darüber hinaus für Kriterien für den Arzt, wann er hochdosieren durfte? Das hat der Hersteller von Sitagliptin umfangreich ausgeführt. Es würde mich auch noch interessieren, was für Kriterien das waren.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Ich will die Frage gern beantworten. Das sind auf jeden Fall sehr wichtige Punkte, die Sie da ansprechen. Welche Kriterien haben wir für die Dosierung festgelegt? Es war so, dass wir dem Arzt freigelassen haben, wann er titrieren soll und wann nicht, basierend auf seiner individuellen Einschätzung des einzelnen Patienten. In dem Protokoll wurden Richtwerte vorgegeben und Empfehlungen gegeben, aber die finale Entscheidung, wann titriert werden sollte, lag beim Prüfarzt.

Zum anderen wurde im Protokoll fest definiert – das wurde auch vom BfArM erwähnt –, dass eine Titration nur dann vorgenommen werden sollte, wenn kein Risiko für eine Hypoglykämie bestand. Wir haben gesehen, dass die Werte, die wir als Richtwerte angegeben haben – Sie nannten die 110 mg/dl; bei Nüchternplasmoglukose sind es 112 mg/dl –, Werte waren, die innerhalb der mittleren Spannbreite der Leitlinien liegen. In den aktuellen Leitlinien – ich denke einmal an die NVL, die Konsultationsfassung, die vor kurzem verfügbar war und bald wieder verfügbar sein wird – haben wir einen Spannbereich von 100 mg/dl bis 125 mg/dl. Da ist der Wert von 112 mg/dl Nüchternplasmaglukose oder auch der Blutglukosewert, den wir angegeben haben, genau im mittleren Bereich.

Was aber tatsächlich in der Studie passiert ist – ich glaube, das ist das Entscheidende –, ist, dass die Ärzte sehr vorsichtig titriert haben, den Patienten nicht willkürlich einer Hypoglykämie aussetzen wollten und wir im Schnitt Werte von 149 mg/dl hatten. Das heißt, es wurde sehr wohl von den Ärzten in Betracht gezogen, ob die Patienten ein Hypoglykämierisiko haben oder nicht. Man ist sehr vorsichtig damit umgegangen und hat die Patienten sehr vorsichtig dementsprechend eingestellt. Ich glaube, es ist das Entscheidende, dass wir hier festhalten können: Man hat die Patienten nicht willkürlich den Hypoglykämien ausgesetzt.

Zu dem ersten Punkt, den Sie genannt haben – um das abzuschließen –: Über die zwei Jahre lag die durchschnittliche Dosierung bei ungefähr 4 mg. Das war über den zeitlichen Verlauf konstant. Ganz am Ende waren es bei einigen Patienten 4,5 mg. Das waren so die Durchschnittswerte. – Hat das Ihre Frage adressiert?

(Frau Bickel: Ja!)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zur Wiederholung. Zu dem, was ich am Anfang zu dem Titrationsschritt 2 mg auf 4 mg gesagt habe: Sie sagen, dass 149 mg/dl ein Anzeichen für eine vorsichtige Titration ist. Genau so wahrscheinlich ist, dass Ihr Studiendesign verhindert hat, dass man Titrationsschritte vorgenommen hat, die in der Realität vorgenommen worden wären, nämlich von 2 mg auf 3 mg. Daraus resultiert der höhere Nüchternblutglukosewert, den Sie im Mittel haben, auch im Vergleich zu anderen Studien.

Ich würde Herrn Müller-Wieland ganz entscheidend widersprechen. Hier geht es nicht um konzeptionelle Überlegungen bei dieser Bewertung, ob etwas hypoglykämiesicher ist oder nicht, sondern wir wollen natürlich wissen – sowohl wir als IQWiG, aber ich denke, auch der Gemeinsame Bundesausschuss –, ob es einen Nutzen in der konkreten Anwendung für den Patienten gibt. Da macht man keine künstlichen Situationen, die man in der Realität so gar nicht machen würde. Man würde doch den Ärzten nicht vorschreiben: Du hast ab sofort nur noch Pillen mit 2 mg, 4 mg oder 6 mg; etwas anderes kannst du nicht nehmen. Das würde man nicht machen. Das heißt nicht, dass es für einzelne Patienten die richtigen Titrationsschritte sind, völlig richtig. Aber das haben Sie in Ihrer Studie nicht gemacht. Sie haben es über alle Patienten drübergelegt, komplett, mit niedrigem HbA1c-Ausgangswert, mit hohem HbA1c-Ausgangswert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, was heißt „drübergelegt“?

Herr Dr. Kaiser: „Drübergelegt“ heißt, es musste für alle Patienten diese Titration gewählt werden und keine andere. Der Arzt konnte dann entscheiden, ob er von 2 mg auf 4 mg geht. Er konnte aber nicht entscheiden, ob er mit 1 mg startet oder ob er von 2 mg auf 3 mg geht. Das war in Ihrer Studie nicht möglich. Das hat mit der Realität nichts zu tun.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Wille, Sie nicken. Wie sehen Sie das?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte nur beipflichten; das war mein Nicken. Es ist schon wiederholt gesagt worden. Ich habe vorhin die Position der AkdÄ dargestellt, dass wir die Sichtweise des IQWiG in diesem Punkt voll nachvollziehen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Es geht nicht darum, ob ich die Sichtweise des IQWiG nachvollziehen kann. Es geht darum, ob das IQWiG im Moment – deswegen möchte ich deutlich widersprechen – definiert, was die Versorgungsrealität ist. Die etwas individuelle Auslegung der Nationalen Versorgungs-Leitlinie vonseiten des Herrn Wille sollten wir nicht neu diskutieren – das haben wir im ersten Teil schon gemacht –: Was ist ein gut eingestellter Patient, was ist ein schlecht eingestellter Patient? Die Frage beim Zusatznutzen ist, ob das Therapiekonzept, wenn man Hypoglykämie als eine klinisch relevante Nebenwirkung nimmt, weniger Hypoglykämien macht. Insofern sollte man sich die Daten sehr genau anschauen. Ein wichtiger Beitrag ist die HbA1c-adjustierte Bewertung. Wenn die HbA1c-adjustierte Bewertung ebenfalls zeigt, dass die Therapie – davon geht man vom pharmakologischen Prinzip her auch aus – hypoglykämiesicher ist, dann ist es zumindest ein deutlich günstiger Effekt beim Nebenwirkungsprofil. Das ist in aller Regel, zumindest im Methodenpapier, als ein geringerer Zusatznutzen zu bewerten, und das ist die Einstellung der DDG.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Dr. Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Ich möchte dazu ergänzend ausführen. Herr Kaiser hat erwähnt, dass das, was wir in dieser Studie gemacht haben, nicht den Versorgungsalltag abbildet. Ich hatte kurz davon gesprochen, dass wir anhand der IMS-Daten schon sagen können, dass über 50 Prozent der Patienten mit dieser Dosierung starten. Über 50 Prozent der Patienten starten mit einer Dosierung 2 mg oder mehr. Das heißt schon, dass wir Patienten haben, für die das im Versorgungsalltag durchaus eine adäquate Dosierung sein kann.

Zum anderen ist wichtig, festzuhalten, dass wir, auch wenn wir in dieser Studie Patienten hatten, die überhaupt nicht titriert wurden, trotzdem einen signifikanten Unterschied bei den Hypoglykämien gesehen haben. Man kann sich natürlich streiten, wie es gerade von Herrn Professor Müller-Wieland gesagt wurde: Ist diese Anfangsdosierung korrekt, oder ist sie nicht korrekt? Wie kann ein Patient in einer Studie titriert werden? Da gibt es sicherlich viele Ausführungen. Es gibt für jegliche Ausführung Pros und Kontras. Hier ist wichtig, festzustellen: Haben wir hier einen fairen Vergleich, und können wir anhand des dargestellten Studiendesigns einen Rückschluss darauf ziehen, ob die Hypoglykämien und unerwünschten Ereignisse wirklich an der Titration lagen, oder ist es ein wirkstoffspezifischer Effekt, den wir haben? Wir haben zig Analysen eingereicht, die zeigen, dass es sich hier um einen wirkstoffspezifischen Effekt handelt. Ich glaube, das ist wichtig, festgehalten zu werden. Wie gesagt, Patienten, die nicht hochdosiert wurden, hatten mehr Hypoglykämien. Patienten, die im Studienverlauf konstant waren, hatten signifikant mehr Hypoglykämien unter Glimperid.

Um auf die Sicherheit der Patienten zurückzukommen: Der Prüfarzt konnte jederzeit die Patienten heruntertitrieren, wenn das Risiko einer Hypoglykämie bestand. Das haben nur sehr wenige Ärzte mit den Patienten gemacht. Das muss man, glaube ich, festhalten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Eichele, Sie wollen sich dazu melden?

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Ich möchte die Ausführungen von Herrn Dworak ergänzen. Es geht sehr stark um die Titrationsphase: Wie wurde titriert? Herr Dworak hat die Analysen schon angedeutet. Wir haben Analysen gefahren, die die Titrationsphase komplett ausblenden, das heißt, zum einen nur das zweite Studienjahr betrachten oder den Zeitraum ab 16 Wochen. Ab diesem Zeitraum finden kaum noch Titrationsen statt. Das heißt, hier kann man davon ausgehen, dass keinerlei Effekte, ob 2 mg oder in welcher Art titriert wurde, noch einen Einfluss haben. Auch für diese Studienphasen haben wir den signifikanten Vorteil hinsichtlich der Reduktion des Risikos von Hypoglykämien. Die Daten haben wir der Stellungnahme beigefügt. Sie finden sie im Anhang. Ich denke, das bekräftigt den Zusatznutzen, den wir für Vildagliptin hinsichtlich des Schutzes vor Hypoglykämien haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich will von der Titration wegkommen, aber bei der gleichen Studie bleiben. Im Endeffekt war es so, dass in beiden Gruppen, insbesondere unter dem Glimperid, etwa 40 Prozent der Patienten einen mittleren HbA1c-Wert unter 7 hatten. Das ist als generelles Therapieziel – ich kann es nur wiederholen – nicht mehr entsprechend den europäischen Leitlinien und den Nationalen Versorgungs-Leitlinien in Deutschland und auch nicht den amerikanischen Leitlinien. Von daher ist Glimperid für ein Therapieziel – normnahe Blutzuckereinstellung – eingesetzt worden, das nicht mehr adäquat ist. Ich kann es nur wiederholen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das nehme ich zur Kenntnis. Wenn ich es richtig in Erinnerung habe, ist das ein Thema, das den Ausschuss schon mehrfach beschäftigt hat: welche Bedeutung diesen Werten zukommt. – Herr Dworak, haben Sie sich zu diesem Thema gemeldet?

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Genau, zu diesem Thema wollte ich ganz kurz etwas sagen. Wir haben es in der Stellungnahme bezüglich der Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7 ganz klar ausgeführt. Hier war es so, dass wir es nicht als korrekt einschätzen. Dass Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7,0, was eben kritisiert wurde, nicht therapiert werden sollen, sehen wir anders. Die Konsultationsfassung der NVL nennt sowohl einen Zielkorridor von 6,5 bis 7,5 als Therapiezielbereich. Ich glaube, es ist wichtig, hier auch die internationalen Empfehlungen heranzuziehen. Der ADA und der EASD unterstützen diese Position und empfehlen zum Teil noch niedrigere HbA1c-Zielwerte. Zum Beispiel werden für Patienten ohne signifikantes kardiovaskuläres Risiko Werte von 6,0 bis 6,5 empfohlen, wenn die Therapie mit keiner Hypoglykämie verbunden ist. Das ist zum Beispiel aus dem Positionspapier der ADA/EASD-Fachgesellschaften. Der Wert von 7,0, den wir in der Studie als Cutoff nehmen, den Sie gerade erwähnt haben, liegt damit genau in der Mitte des empfohlenen Zielkorridors. Ich glaube, es ist auch wichtig, zu erwähnen, dass wir diesen Punkt schon in dem IQWiG-Bericht hatten. Wir sind davon überzeugt, dass das ein Punkt ist, der in der Studie adäquat beachtet wurde. Wir haben uns dennoch dazu entschlossen, hier Analysen einzureichen – die sind auch in der Stellungnahme –, Patienten nur anzuschauen, die einen HbA1c-Wert $\geq 7,0$ haben. Das heißt, auch Patienten mit einem HbA1c-Wert 7,0 oder größer haben hier wieder die signifikanten Unterschiede in den Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen und dem Körpergewicht zugunsten von Vildagliptin. Hier haben wir auch die statistische Signifikanz für die Gruppe der Patienten über 7,0.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Faber, kurz und unmittelbar dazu.

Frau Dr. Faber: Sie sagten, Sie haben bei Sulfonylharnstoffen den HbA1c-Wert unter 7 angestrebt. Meine Frage ist: Welchen HbA1c-Wert haben Sie mit Vildagliptin angestrebt?

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Was Sie sagen, kann ich gern beantworten. Es ist aber nicht so, dass wir in der Studie mit den Sulfonylharnstoffen einen HbA1c-Wert von unter 7 angestrebt haben. Wir haben gerade über die Einschlusskriterien geredet. Es war so, dass wir Patienten hatten, die mit einem HbA1c-Wert im Bereich von 6,5 aufwärts eingeschlossen werden konnten. Wir haben aber sowohl für die Gruppe der mit Vildagliptin Behandelten als auch der mit Glimperid Behandelten keinen HbA1c-Zielwert vorgegeben. Es war nur so, dass auch anhand der Zulassung die beiden Medikamente unterschiedlich verabreicht werden. Vildagliptin wird in einer Fixdosis gegeben, zweimal pro Tag, und das Glimperid wird, wie wir es der Fachinformation entnehmen können, in Titrationschritten gegeben, man fängt mit einer niedrigen Dosierung an, titriert dann hoch, orientiert am glykämischen Blutzucker. Hier hatten wir den Richtwert, der vorgegeben war. Das heißt, wir haben beide Medikationen innerhalb der jeweiligen Fachinformation eingesetzt und nicht unterschiedlich in Bezug auf HbA1c-Werte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Faber, ausreichend beantwortet? – Okay. Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch einen Punkt, den Sie in Ihrer Stellungnahme angesprochen haben; ich weiß aber nicht, ob Sie darauf jetzt eingehen wollten. Es ging um die Doppelerfassung von Hypoglykämie als Wirksamkeits- und als Sicherheitsendpunkt. Wollten Sie sich dazu noch äußern? Sie hatten Kritik geübt und gesagt, dass zurzeit der Intention-to-Treat-Ansatz stören würde, wenn ich das richtig in Erinnerung habe. Vielleicht könnten Sie sich dazu äußern, wo Sie den Zusammenhang sehen. Dem konnte ich inhaltlich nicht folgen, weil für mich Intention-to-Treat etwas anderes ist, eher die Frage: Zähle ich Ereignisse da, wo randomisiert wurde?, und nicht die Frage: Erfasse ich sie doppelt als Sicherheits- und als Wirksamkeitsendpunkte? Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Danke für die Frage. Es ist richtig, es ging hier um die Doppelzählung von Events, die kritisiert wurde. Wir wollten mit diesem Punkt lediglich adressieren, dass die Dokumentation, Erfassung der unerwünschten Ereignisse entsprechend den Vorgaben, wie sie in klinischen Studien erfasst werden müssen, erfasst wurden und deswegen keine Ereignisse ausgeschlossen werden sollten, insofern auch keine hypoglykämischen Ereignisse ausgeschlossen werden konnten. Das ist hier der Punkt. Es war eventuell etwas irreführend. Es ging nicht um das ITT-Prinzip, sondern um das Prinzip der vollständigen Erfassung der unerwünschten Ereignisse und keine Verzerrung, indem ich hypoglykämische Ereignisse herausrechne. Das ist der Punkt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie haben das Thema Doppelzählung angesprochen.

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Es geht darum, unerwünschte Ereignisse adäquat, wie es gefordert ist, zu erfassen und man nicht verzerren darf, indem man Ereignisse herausrechnet.

Frau Dr. Müller: Ganz theoretisch gibt es unter bestimmten Bedingungen schon Möglichkeiten, aber eben nur vorab und geplant, mit Zustimmung. Das wollte ich dazu nur anmerken. Okay, der Punkt hat sich eigentlich erledigt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das glaube ich jetzt auch. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine Nachfrage zu den von Ihnen vorgelegten nachträglichen Auswertungen. Das eine ist ein Kommentar zu Ihrer Auswertung der Patienten mit einer konstanten Glimperid-dosis von 2 mg. Das ist ein nicht randomisierter Vergleich, denn Sie haben ein Merkmal, das sich durch den Studienverlauf und die Ergebnisse in der Studie verändert. Das sehen Sie auch an der Aufteilung der Gruppengrößen. Sie haben plötzlich eine Imbalance in den Gruppengrößen zwischen Vildagliptin und Glimperid. Es ist höchst problematisch, hieraus Schlussfolgerungen zu ziehen.

Der zweite Punkt ist: Mich wundert, dass Sie die HbA1c-Werte in den Zusatzanalysen nicht vorgelegt haben. Es geht gerade darum, die Hypoglykämien unter Berücksichtigung der HbA1c-Werte respektive besser der -verläufe über den Studienverlauf zu beurteilen. Können Sie sagen, warum Sie diese Analysen für diese Gruppen nicht vorgelegt haben? Denn möglicherweise sehen Sie bei unterschiedlichen HbA1c-Raten auch unterschiedliche HbA1c-Verläufe, die wieder ein Erklärungsmuster darstellen können. Denn die adjustierten Analysen, die Sie vorgelegt haben, sind wieder adjustierte Analysen, die nach einem Merkmal adjustieren, das im Studienverlauf entsteht, also höchst problematische Dinge.

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Wir hatten die Darstellung in der Stellungnahme auf die aus unserer Sicht patientenrelevanten Endpunkte gewählt. Der HbA1c-Wert gehört nicht dazu. Ich stimme zu, dass man die Hypoglykämie natürlich in Relation zum HbA1c-Wert betrachtet. Das ist korrekt. Das hatten wir hier nicht gemacht. Ich kann gern schauen, dass ich die Daten beigefügt habe. Sie sind auf jeden Fall im Anhang zur Stellungnahme. In der Anlage, in der wir die kompletten Datensätze beigefügt haben, sind sie vorhanden. Ich kann versuchen, ob ich sie auf die Schnelle finde. Sie sind auf jeden Fall dem Paket der Stellungnahme beigefügt, nur in dieser kondensierten Darstellung der Stellungnahme direkt im Text nicht vorhanden, aber wir haben die Daten entsprechend beigefügt.

Herr Dr. Kaiser: Eine kurze Nachfrage. Ob es der B-GA wissen möchte, weiß ich nicht, aber aus meiner Sicht ist es jetzt nicht erforderlich, wenn die Informationen vorliegen. Die Frage ist aber: Da reichen nicht die Endwerte, die Werte am Studienende, sondern es geht um die Verläufe. Haben Sie für alle diese Gruppen auch die HbA1c-Verläufe in Ihrer Anlage vorgelegt?

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Es sind auf jeden Fall die Veränderungen gegenüber Baseline vorhanden. Den kompletten Zeitverlauf graphisch dargestellt haben wir für diese Daten nicht. Wir können versuchen, das innerhalb der nächsten Tage nachzureichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, noch eine Nachfrage? Es wäre natürlich wünschenswert, das zu haben.

Herr Dr. Kaiser: Es ist nicht die erste Bewertung von oralen Antidiabetika. Wir hatten dieses Thema eben auch bei Sitagliptin, auch die Verläufe über den Zeitraum bezüglich des Entstehens von Hypoglykämien. Auch das müsste man natürlich gegeneinanderlegen können, also: In welchem Zeitraum entstehen Hypoglykämien? Ist das im Zusammenhang mit Titrationsphasen, ist das im Zusammenhang mit HbA1c-Unterschieden? Und die kann man nur mit einer Darstellung der Hypoglykämien im zeitlichen Verlauf und HbA1c im zeitlichen Verlauf erkennen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Dazu kurz angemerkt: Wir haben einen großen Teil der Punkte, die Sie heute angesprochen haben, im Dossier drin. Es ist so, dass wir den einen Punkt angegeben haben, den Sie adressiert haben: Wann tritt eine Hypoglykämie überhaupt auf? Ich habe gerade erwähnt, dass im Schnitt 58 Tage zwischen einer Titration und dem Auftreten einer Hypoglykämie liegen.

Um auf die HbA1c-Werte zurückzukommen: Es ist so, dass wir uns angeschaut haben, bei welchem HbA1c-Wert im Schnitt – diese Adjustierung, die wir vorgenommen haben – treten Hypoglykämien auf? Wir haben gesehen – das sind die Analysen, die wir nachreichen –, dass es hier keinen Zusammenhang zwischen dem HbA1c-Wert und den Hypoglykämien gibt. Diese Daten sind ganz wichtig, keine Frage. Wir haben sie zum Teil im Dossier drin, zum Teil in der Stellungnahme. Den Rest, den Sie noch brauchen, reichen wir natürlich nach.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das wäre sehr gut. – Ich habe von mir aus noch eine Frage an die Vertreter der AkdÄ. Ich weiß nicht, wer von Ihnen antworten will. Wir haben eben das Thema Nebenwirkung – sprich: Pankreatitis, Pankreaskarzinom – angesprochen: Gilt bei diesem Wirkstoff Ähnliches, wie wir es eben gehört haben? Herr Lang, ich schaue Sie noch einmal an. Sie sind sehr stark damit beschäftigt worden. Ist das ein Gruppenphänomen, das von der EMA angesprochen wird, oder wie ist das zu bewerten?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir würden das bis zum Beweis des Gegenteils als Gruppenphänomen einschätzen, mit aller Unsicherheit, die man hat. Die Daten sind unterschiedlich extensiv für die einzelnen Substanzen. Aber bis zum Beweis des Gegenteils würden wir das als Gruppeneffekt einschätzen und für die gesamte Gruppe ein entsprechendes Signal sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jedenfalls nicht wirkstoffspezifisch bezogen; das gilt für alles, was da ist.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für den Hinweis. – Frau Eichele.

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Danke, Herr Vöcking. – Ich möchte zu der Frage der Auswertung zu den Patienten mit konstanter 2-mg-Dosierung noch etwas ergänzen. Wir hatten vorhin schon

die HbA1c-Adjustierung angesprochen. Wir haben diese Adjustierung auch genau für diese Population vorgenommen, mit 2 mg konstanter Dosierung. Ebenfalls sehen wir hier die Robustheit der Ergebnisse. Das heißt, sowohl ohne Adjustierung habe ich ein Hazard Ratio von 0,04, als auch mit dieser Adjustierung ist das Hazard Ratio bei 0,05. Das heißt, wir haben über diese Analyse auch für diese Population den HbA1c-Effekt ausschließen können. Das möchte ich hier nur noch ergänzen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, das nehmen wir zu Protokoll. – Jetzt schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Ich habe den schriftlichen Stellungnahmen noch Themen wie Endpunkt Veränderung des Körpergewichts. Wollen Sie solche Themen noch ansprechen, nicht mehr ansprechen? Das ist nur meine Anregung, es soll nichts unterdrückt werden. Gibt es einen Bedarf, über die schriftliche Stellungnahme hinaus noch ein Thema anzusprechen? – Herr Dr. Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Wir würden gern das Thema der schweren Hypoglykämien noch einmal ansprechen. Sie wurden nicht anerkannt, vor dem Hintergrund, dass da nicht nach Art der Fremdhilfe differenziert wurde. Das war für uns ein wenig merkwürdig, weil die Differenzierung sowohl in den nationalen als auch internationalen Leitlinien und der klinischen Praxis nicht üblich ist. Wir sehen es als wichtig an, hier noch einmal darauf hinzuweisen, dass alle schweren Hypoglykämien, die wir hier anbringen möchten, durch einen gemessenen Blutzucker bestätigt wurden. Das heißt, wir hatten zwei Faktoren, auf die wir uns beziehen. Zum einen war der Patient nicht mehr fähig, sich selbst zu helfen, also Fremdhilfe wurde benötigt. Zum anderen waren diese Ereignisse mit einem Blutzuckerspiegel dementsprechend belegt. Diese zwei Faktoren sind für uns ausschlaggebend dafür, eine Aussagekraft zu haben, dass es sich hier um schwerwiegende Ereignisse, also schwerwiegende Hypoglykämien handelt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, wollen Sie dazu etwas sagen? – Das lassen wir im Raum stehen, okay. Es geht zu Protokoll. – Frau Eichele.

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Zum Punkt Definition oder Kategorisierung der Hypoglykämien noch eine weitere Ergänzung. Wir haben in unserem Dossier ebenfalls Daten zur Kategorie Hypoglykämien höheren Schweregrades. Das ist eine Kategorisierung, wie sie durch das IQWiG im Zusammenhang mit der Linagliptinbewertung aufgemacht wurde. Das umfasst Hypoglykämien, die als SAE, also schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, gewertet wurden, oder Hypoglykämien, die nicht schwerwiegend waren, aber durch Abbruch der Studienmedikation, Änderung der Studienmedikation oder Begleitmedikation gekennzeichnet waren. Diese Daten haben wir sowohl im Dossier als auch in den erweiterten Auswertungen in der Stellungnahme beigefügt. Ich möchte das hier nur ergänzen, weil diese Kategorie der Hypoglykämien in den Anhang der Nutzenbewertung durch das IQWiG keinen Eingang gefunden hatte, obwohl diese Kategorie in einer früheren Bewertung aufgemacht wurde. – Das nur zur Ergänzung. Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, wir nehmen es zu Protokoll. – Ich sehe momentan keinen Frage- und Nachfragebedarf mehr, bei den Fachgesellschaften nicht, bei der AkdÄ nicht, bei den anderen pharmazeutischen Herstellern nicht. Gibt es bei Ihnen von der Firma Novartis noch einen Punkt, der anzusprechen wäre? Sonst würde ich allmählich zum Ende kommen. – Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Vielleicht noch ganz kurz als letzten Punkt. Ich möchte auf das Körpergewicht nicht ganz im Detail eingehen, weil diese Punkte – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie müssen nichts ansprechen, was ich erwähnt habe. Mein Anliegen ist nur, durchzugehen, wo es einen weiteren Bedarf gibt, und das anzusprechen.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Diesen Punkt möchte ich bitte noch ganz kurz loswerden; denn ich glaube, es ist wichtig, ihn zu erwähnen. Wir reden beim Körpergewicht immer von Durchschnittswerten. Wir hatten im Anhang A des IQWiG-Berichts einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen Vildagliptin und Glimepirid zugunsten von Vildagliptin. Hier hatten wir einen Wert von 1,5 kg. Jetzt kann man natürlich sagen, 1,5 kg ist nicht relevant. – Das ist der eine Punkt.

Viel wichtiger ist, den anderen Punkt zu erwähnen. Wir hatten auch eine Responderanalyse laufen, um zu zeigen: Wie viele Patienten haben eine signifikante und auch klinisch relevante Körpergewichtsveränderung von 5 Prozent oder mehr? Das ist auch anhand der WHO-Kriterien ein akzeptierter Bereich. Hier haben wir gesehen, dass jeder fünfte Patient in den zwei Jahren unter Glimepirid eine klinisch relevante Gewichtsveränderung von mindestens 5 Prozent hatte. Bei einer Person mit 100 kg Körpergewicht ist das eine Zunahme von 5 kg in zwei Jahren, und das bei jedem fünften Patienten. Unter Vildagliptin war es nur jeder zwölfte Patient. Hier gibt es auch einen signifikanten Unterschied. Ich glaube, es ist aus Sicht der Patienten wichtig, zu erwähnen, dass für einen großen Teil der Patienten in Bezug auf den Endpunkt Körpergewicht signifikante Vorteile zugunsten des Vildagliptin vorliegen. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dann danke ich. – Ich glaube, wir können zum Schluss des zweiten Teils der Anhörung kommen. Ich stelle anheim: Wollen Sie sich noch einmal äußern, Herr Kress? Ein abschließendes Votum? Ich werde nicht Stellung nehmen – ich habe es eben schon gesagt –, nicht nach dem zweiten und auch nicht nach dem dritten Teil; das bleibt den Beratungen vorbehalten. – Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kress (Novartis Pharma): Danke. – Ich denke, es ist wichtig, festzuhalten, dass aus unserer Sicht die Verwendung von Glimepirid in unserer Zulassungsstudie der gültigen Fachinformation der Vergleichstherapie entspricht und dies vom BfArM auch so bestätigt wurde und dass wir der Auffassung sind, dass die Studie, so wie sie uns vorliegt, aussagekräftig in Bezug auf die Vorteile von Vildagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid in Kombination mit Metformin ist. Insbesondere wenn man durch statistische Berechnungen die Titrationsphase herausrechnet, zeigen sich nach wie vor Vorteile bei der Hypoglykämie bei Vildagliptin.

Als letzten Punkt: Diese Daten sind aus unserer Sicht auf die Fixkombination übertragbar, vor allen Dingen wenn man die Daten betrachtet, die man auf die 1.700-mg-Metformindosis beschränkt, die der Zulassung der Fixkombination entsprechen. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Dann will ich diesen Anhörungsteil schließen. Ich bedanke mich ganz herzlich für die angesprochenen Aspekte. Ich glaube, auch dieser Teil der Anhörung hat gezeigt, wie wichtig es ist, nach einem schriftlichen Stellungnahmeverfahren die einzelnen Aspekte, die von besonderer Bedeutung sind, noch einmal anzusprechen. Ich glaube, ich kann Ihnen zusichern, dass das, was verschiedentlich genannt worden ist, sowohl beim ersten Anhörungsteil wie auch beim zweiten – ich gehe davon aus, auch im dritten –, bei verschiedenen Betrachtern, Beurteilern, die hinterher an der Entscheidung mitwirken, auf Interesse gestoßen ist. Von mir aus ganz herzlichen Dank! Ich bedanke mich für den zweiten Teil und würde dann diesen Teil schließen.

Ich bitte um Verständnis, wenn wir jetzt wieder eine 10-minütige Pause machen. Ein Großteil der hier Anwesenden sitzt seit 8 Uhr an einem Stück hier. Um die Aufmerksamkeit wieder zu schärfen und damit Sie, Herr Runge, unsere volle Konzentration haben, machen wir 10 Minuten Pause. – Danke.

(Kurze Unterbrechung)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wir kommen zum dritten Teil der Anhörung:

Saxagliptin

Ich will ausdrücklich diejenigen noch einmal begrüßen, die lange ausharren mussten, bis sie zu Wort kommen. Ich begrüße Frau Dr. Pahor, Herrn Dr. Runge und Frau Wilkens von AstraZeneca sowie Herrn Pfeil und Frau Dr. Palm von Bristol-Myers Squibb. Habe ich jemanden vergessen? – Nein.

Ich rege an, dass Sie wieder mit einem Grundsatzstatement beginnen. Ich greife jetzt nicht einzelne Punkte aus den schriftlichen Stellungnahmen heraus. Es hat wieder zahlreiche Stellungnahmen schriftlicher Art gegeben, angefangen von Ihnen selbst, der AkdÄ, der AG Pharmakoepidemiologie, Boehringer, Diabetes Gesellschaft, Forschergruppe Diabetes, Lilly Deutschland, MSD Sharp & Dohme, Novartis und dem vfa.

Ich gebe zuerst AstraZeneca das Wort.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Dr. Vöcking. – Wir haben keine Pläne, die Anhörung heute zu filibustern, auch wir wollen nach Hause und werden uns entsprechend kurzhalten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe Zeit. Meine Geduld ist unendlich.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Sie ist mit zehn Stunden heute sicher schon ausreichend getestet.

Eine umfangreiche schriftliche Stellungnahme liegt Ihnen vor. Die Stellungnahmeverfahren haben laut Verfahrensordnung immer zum Ziel, zweierlei Aspekte zu beleuchten, zum einen die Erkenntnisse zu diskutieren, die sich zeitlich nach Einreichen des Dossiers ergeben haben, und zum anderen die konkrete Ausgestaltung der Arzneimittelrichtlinie. Zu den Erkenntnissen, die zeitlich nach Einreichen des Dossiers vorliegen, vielleicht zwei Punkte, die für diesen Kreis sicher relevant sind. Den einen haben wir heute schon gestreift, den Review der EMA zu den GLP-1-basierten Diabetestherapien. Ich sage an dieser Stelle, es ist ein iterativer Prozess der Nutzen-Risiko-Abwägung der Zulassungsbehörden. Das ist sicher keine Absolution einer ganzen Klasse. Wir werden weiterhin die Fälle verfolgen, die sich ergeben sollten oder ergeben haben. Ich werde es an dieser Stelle dabei belassen und diesen Teil hier nicht weiter vortragen, weil das heute schon diskutiert wurde.

Der zweite Punkt, der eben auch schon kurz anklang und der auch im Beschluss zur Fixkombination Saxagliptin/Metformin eine Rolle spielte, ist die in Kürze erfolgende Veröffentlichung der Ergebnisse der Endpunktstudie mit dem Akronym SAVOR.

Bevor wir diese beiden Punkte, also EMA-Review und die SAVOR-Studie, kurz andiskutieren, möchte ich anhand der einzelnen Anwendungsgebiete, auch mit Blick auf die Ausgestaltung der Arzneimittelrichtlinie, Stellung nehmen. Im Segment Add-on Metformin gab es ja laut Beschluss vom 02.05. einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Fixkombination. Im Beschluss wurden nicht zuletzt aufgrund der zeitlichen Darstellung der Hypoglykämien, die heute streckenweise auch diskutiert wurden, und der Vermeidung einer relevanten Körpergewichtszunahme im Vergleich zu den SU diese Aspekte gewürdigt und führen unter anderem zu einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Die zwei vorgelegten Studien für die Bewertung von Saxagliptin als Monosubstanz, um die es heute geht, in der Indikation Add-on Metformin sind identisch mit dieser Fixkombination.

Insofern gehen wir zunächst einmal davon aus, dass der G-BA im Sinne einer einheitlichen Bewertungspraxis auf Basis der gleichen Studien im gleichen Anwendungsgebiet zum gleichen Ergebnis hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens kommen wird, und der liegt eben in der relevanten und beschriebenen Vermeidung von Nebenwirkungen, hier insbesondere Hypoglykämien und Körperge-

wichtszunahme. Vielleicht nur am Rande – dies ist unsererseits in den schriftlichen Stellungnahmen diskutiert –: Wir sind anders als das IQWiG und wie es Herr Kaiser eben ausgeführt hat, schon der Meinung, dass wir Studien haben, die vergleichsweise ähnlich sind. Die Unterschiede zwischen Saxagliptin und Sitagliptin auch in den Studiendesigns sprechen unserer Ansicht nach nicht für einen Ausschluss der Saxagliptinstudien. An dieser Stelle nur die kurze Nebenbemerkung, dass die Nichtunterlegenheit von Saxagliptin versus Sitagliptin laut Fachinformation gegeben ist. Dazu gibt es auch eine explizite Studie.

Auf der einen Seite geht es um die Frage des Ausmaßes des Zusatznutzens. Auf der anderen Seite ist jetzt die Frage: Was ist die Ergebniswahrscheinlichkeit? Sprechen wir immer noch von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen oder möglicherweise für einen Beleg oder einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen? Hierzu lässt sich sagen, dass wir die ausgewerteten Zielpopulationen ergänzt haben. Im Unterschied zur Fixkombination ist es so, dass wir bei der freien Kombination die Patienten, die eine Metformindosis von 1.500 mg bis < 1.700 mg erhalten haben, einschließen konnten; sie wurden für die Fixkombination herausgerechnet. Damit haben wir eine größere Fallzahl im betrachteten Patientengut und eine größere statistische Sicherheit, mit der wir unsere Aussagen treffen können. Nur zur Erinnerung: Die Fixkombination beinhaltet eine Fixdosis von 850 mg Metformin. Bei der zweimal täglichen Gabe sind das 1.700 mg pro Tag. Deswegen hatten wir für die letzte Bewertung der Fixkombination alle Patienten mit Dosen unter 1.700 mg ausgeschlossen.

Abschließend zu diesem Anwendungsgebiet möchte ich den Beschluss kommentieren. Ich zitiere aus dem G-BA-Beschluss vom 2. Mai:

Zudem war in der Gruppe der Patienten ≥ 75 der Unterschied bei den bestätigten Hypoglykämien statistisch nicht signifikant, wobei dies durch die insgesamt geringe Rate an bestätigten Hypoglykämien beeinflusst sein könnte.

Hier können wir nun sagen, dass bei Betrachtung aller Studienpatienten der Unterschied in der Rate bestätigter Hypoglykämien auch in der Subgruppe der älteren Patienten, also der mit mindestens 75 Lebensjahren, signifikant ist. Im Saxagliptinarm hatten 1,4 Prozent der älteren Patienten eine bestätigte Hypoglykämie im Vergleich zu 17,1 Prozent der älteren Patienten im Glipizidarm. Die entsprechenden Konfidenzintervalle etc. liegen Ihnen vor.

Ein zweiter Grund, aufgrund dessen der G-BA in seiner Beschlussfassung die Ergebniswahrscheinlichkeit heruntergestuft hat, war:

Des Weiteren erhielten Patienten in der Studie D1680L00002 auch nicht-zulassungskonforme Metformin-Dosen (> 3000 mg); der Anteil dieser Patienten ist nicht abschätzbar.

So war der Beschluss. Auf diesem Wege – wir haben es auch schriftlich eingereicht –: Es betrifft genau $n = 1$, also einen Patienten pro Studienarm, also 0,3 Prozent des Patientengutes. Insofern glauben wir, dass aufgrund der größeren Fallzahl, die wir betrachten, der entsprechenden Ergebnisse, der höheren Sicherheit und der doch vernachlässigbar kleinen Zahl von $n = 1$ im Gesamtpatientengut der jeweiligen Studienarme die Herabstufung der Ergebniswahrscheinlichkeit nicht mehr gegeben ist, und plädieren dann für eine Aufwertung Richtung Hinweis oder Beleg; dies wird sicher auch Gegenstand der Diskussion sein. – Dies zum Thema Add-on Metformin als Anwendungsgebiet.

Für das Anwendungsgebiet Add-on SU hatten wir einen indirekten Vergleich vorgelegt. Wir hatten es im Lichte der IQWiG-Kritik in der Stellungnahme umfangreich diskutiert. Wir verzichteten hier auf weitere Ausführungen, möchten aber insbesondere um eine genaue Prüfung der vom IQWiG angestellten, aus unserer Sicht aber nicht ganz korrekten Interpretation der Zulassungserstreckung drängen. Dies vielleicht nur noch einmal als Bitte für die abschließende Beschlussfassung.

Das nächste Anwendungsgebiet ist Add-on Insulin. Hier wurde die von uns vorgelegte Studie zur Kombination mit Insulin gemäß den Vorgaben der EMA durchgeführt, um gezielt und isoliert die Wirksamkeit und Sicherheit im Anwendungsgebiet von Saxagliptin als Add-on zu Insulin und gegebenenfalls Metformin zu belegen, wenn diese den Blutzucker nicht mehr ausreichend kontrollieren. Ich zitiere aus den EMA-Guidelines – übersetzt –:

Nach einer Insulin-Metformin-Dosisstabilisierungsperiode von vorzugsweise 8 Wochen sollten Patienten randomisiert werden, um entweder das untersuchte Arzneimittel oder Placebo für mindestens 26 Wochen zu erhalten.

Dann kommt das aus meiner Sicht Entscheidende:

Background treatments should generally be kept stable unless dose reductions are necessary for safety reasons.

Es ist also die ganz klare Empfehlung der EMA, die Insulindosierung in dieser Phase stabil zu halten und eben nicht anzupassen, wie es moniert wurde. Es ist jetzt eine philosophische Frage, ob das für die Nutzenbewertung der richtige Studienansatz ist, es ist aber nun einmal das, was wir aufgrund der strikten Vorgaben der EMA an Studien vorlegen müssen, um die Zulassung zu erreichen.

Im Vergleichsarm wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet. Als Beobachtung aus den bislang abgeschlossenen und laufenden Verfahren zu den oralen Antidiabetika zeigt sich, dass keine einzige der durchgeführten Zulassungsstudien in diesem Segment vom G-BA bzw. vom IQWiG als relevant für die vergleichende Nutzenbewertung eingestuft wurde. Daran sieht man, dass es eine strikte und systematische Ablehnung der von der EMA empfohlenen Studiendesigns gibt.

Ich habe an der einen oder anderen Stelle auch Zweifel, ob diese strikte Ablehnung so vom Gesetz- und Verordnungsgeber im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wirklich intendiert gewesen ist, vor allen Dingen, wenn ich in einschlägigen Texten lese, dass „für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen sind“. Wie Sie auch der Stellungnahme entnehmen können, halten wir die Studie für berücksichtigungswürdig: Der Zusatznutzen von Saxagliptin besteht mit oder ohne Metformin in Kombination mit Insulin in einer signifikanten HbA1c-Senkung unter Einsparung der Insulindosis und ohne eine signifikante Erhöhung der Hypoglykämierate bzw. ohne eine signifikante Gewichtszunahme. Nach unserem Kenntnisstand werden die neueren Therapieoptionen in der ärztlichen Praxis gerade auch in diesem Anwendungsgebiet gerne und mit Erfolg eingesetzt.

Deswegen wäre es eine Überlegung, bei der Ausgestaltung der Arzneimittelrichtlinie auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen der Monosubstanz Saxagliptin für die sehr scharf abgrenzbare Teilpopulation von zum Beispiel niereninsuffizienten Patienten zu plädieren, bei einer GFR von 30 ml/min bis 50 ml/min, die man mit Blick auf die möglichen Hypoglykämien und Gewichtsveränderungen sicherlich nicht alle ausschließlich mit einer Insulindosiserhöhung therapieren würde. Dies würde aus unserer Sicht ein Signal für den Erhalt der therapeutischen Vielfalt in diesem Segment bedeuten und im Vergleich zum Fixkombinationsbeschluss aufgrund der hier nicht vorhandenen Metforminkomponente auch keinen Beschlusswiderspruch erzeugen. Wir wissen, dass in diesem Segment insbesondere das Metformin kontraindiziert ist und auch die Sulfonylharnstoffe mit Blick auf das Hypoglykämierisiko gerade bei schwerer Niereninsuffizienz keine Anwendung finden sollten. Bei Saxagliptin ist es so, dass dieses nur für Dialysepatienten kontraindiziert ist. – Dies zum Anwendungsgebiet Add-on Insulin.

Abschließend zum Anwendungsgebiet der Triple-Therapie. Das IQWiG sagt hier, dass die vorgelegten placebokontrollierten Studien grundsätzlich die Eignung für den indirekten Vergleich mit der

zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Metformin plus SU plus Placebo haben, kritisiert jedoch, dass ein Teil der Studienpatienten mit dem Sulfonylharnstoff Gliclazid behandelt wurde. Wir haben hier ein kleines Déjà-vu. Wir hatten in diesem Kreis schon einmal die Glipizid-Diskussion, in der wir sehr begrüßt haben, dass der G-BA die Glipizid-Studien für die Bewertung herangezogen hat. Auch mit Blick auf Gliclazid gilt, dass der Wirkstoff in der Festbetragsgruppe „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“ vorgesehen ist. Es besteht noch eine Zulassung in Deutschland. Insofern gehen wir hier davon aus, dass nach der derzeitigen Beschlusslage keine Unterschiedlichkeit der Sulfonylharnstoffe besteht. Gegen alle drei Komparator-Studien, die wir identifiziert haben, wendet das IQWiG ein, dass „keine Patienten, bei denen unter einer maximal verträglichen Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert war“, eingeschlossen wurden. Die Definition des Anwendungsgebiets in der Onglyza-Fachinformation erfordert aus unserer Sicht jedoch ausdrücklich nicht die vom IQWiG geforderte nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle unter einer maximalen Sulfonylharnstoff- und/oder maximalen Metformindosis. Dies noch einmal als Hinweis. Auch hier bitten wir, dies für die Beschlussfassung noch einmal zu prüfen.

Nun zu den aktuellen Themen. Die GLP-1-basierten Therapien hatten wir schon diskutiert, und ich möchte sie hier auslassen.

Ich komme zum zweiten aktuellen Thema: die Ergebnisse der sogenannten SAVOR-Studie. Wie im Dossier ausgeführt, werden die Ergebnisse der SAVOR-Studie im September auf dem ESC-Kongress veröffentlicht. Die Studie folgt einer seit 2008 gültigen Auflage der FDA bei der Einführung neuartiger antidiabetischer Therapien des Typ-2-Diabetes. Die SAVOR-TIMI-53-Studie ist eine prospektive, internationale, randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase-IV-Studie zur Untersuchung des kardiovaskulären Outcomes unter Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und – das ist wichtig – einem hohen Risiko für CV-Komplikationen, die mit Saxagliptin behandelt werden. Der primäre Sicherheitsendpunkt der Studie ist die Nichtunterlegenheit von Saxagliptin gegenüber der bestehenden Diabetesbehandlung hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem ischämischen Schlaganfall. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt ist die Beurteilung der Überlegenheit hinsichtlich der obigen Kriterien definiert, also kombinierter Endpunkt aus CV-Death, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem ischämischen Schlaganfall. Zu den sekundären Endpunkten zählt der primäre kombinierte Endpunkt, ergänzt um die Ereignisse Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, koronarer Revaskularisierung oder instabiler Angina Pectoris sowie dokumentierter Todesfall.

Saxagliptin wurde als Monotherapie oder Add-on-Kombinationstherapie mit Antidiabetika inklusive Insulin – mit Ausnahme von inkretinbasierten Therapien wie GLP-1-Analoga und anderen DPP-4-Inhibitoren – eingesetzt. Die ersten – wie es neudeutsch so schön heißt – „Topline-Ergebnisse“ der Phase-IV-SAVOR-TIMI-53-Studie sind bereits am 19.06. im Rahmen einer Pressemitteilung der Unternehmen AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb veröffentlicht worden. Gemäß dieser Pressemitteilung erreichte die Studie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit bekannter CV-Erkrankung – also kardiovaskulärer Erkrankung – oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren den primären Sicherheitsendpunkt, also die Nichtunterlegenheit bei kombiniertem Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem ischämischen Schlaganfall. Für Saxagliptin als zusätzliches Medikament zur Standardtherapie konnte die Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, der Nachweis einer Überlegenheit von Saxagliptin hinsichtlich des kombinierten Endpunkts, wurde nicht erreicht.

Diese vorläufigen Daten werden derzeit mit Hochdruck weiter analysiert und auf dem Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in der ersten Septemberwoche präsentiert. Erst nach Vor-

lage der kompletten Daten wird es möglich sein, zu analysieren, welche Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen für die Bewertung von Nutzen- und Schadensaspekten von Saxagliptin gezogen werden.

Was bedeutet das konkret für die derzeit laufende Nutzenbewertung? Zunächst bedeutet es, dass unsere Unternehmen die uns von der FDA auferlegten Hausaufgaben präzise abgearbeitet haben und als Erste eine große Endpunktstudie vorlegen können. Es bedeutet weiterhin, dass Saxagliptin in einer kardiovaskulären Hochrisikopopulation mit Blick auf den harten Sicherheitsendpunkt „kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher ischämischer Schlaganfall“ einer Placebogabe nicht unterlegen ist, andererseits den primären Wirksamkeitsendpunkt jedoch nicht erfüllt hat.

Wir werden die ausführlichen Ergebnisse Anfang September erfahren. Wichtig ist nur, zu verstehen, dass für die vergleichende Bewertung, die ja auch im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführt wird, des Saxagliptin im Rahmen der Bewertung die Ergebnisse der placebokontrollierten SAVOR-Studie mit ihren a priori geplanten Auswertungen und bald vorliegenden Ergebnissen nicht unbedingt zielführend sein dürften. Entsprechend den spezifischen Anforderungen des G-BA und des IQWiG, nämlich denen einer vergleichenden Bewertung, werden wir bei einer durch eine Befristung notwendigen Dossierwiedervorlage in die notwendigen Subgruppenanalysen dieser Megastudie einsteigen. Insofern gehen wir davon aus, dass – wie auch immer die Detailergebnisse am Ende aussehen, zum Beispiel auch mit Blick auf die Mikroangiopathien –, die Maxime einer vergleichenden Bewertung weiterhin gilt, wenn es um die Frage der frühen Nutzenbewertung geht. Wir sehen auch – das erfreut uns natürlich nicht, es ist aber so –, dass die Medienberichterstattung zunächst sehr stark auf das Nichterreichen des Wirksamkeitsendpunkts fokussiert war, aber, wie übrigens auch das *arznei-telegramm*, mit keinem Wort erwähnt, dass der primäre Sicherheitsendpunkt als Kern der FDA-Anforderung offenbar erfüllt ist.

Mehr können wir heute dazu noch nicht sagen, uns liegen noch keine Daten vor. Diese werden, wie gesagt, Anfang September auf dem ESC-Kongress präsentiert und sind zeitgleich einer breiten Öffentlichkeit zugänglich. Wir werden dann für Fragen zu dieser Studie selbstverständlich zur Verfügung stehen und auch Auskunft erteilen können. Wie gesagt, im Moment laufen die letzten Auswertungen, bevor die Studienergebnisse publiziert werden. – Dies zur SAVOR-Studie.

Ich bin gerade so schön im Redefluss. Es ist noch ein halber Absatz.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Machen Sie ruhig weiter. Ich frage mich nur für das Protokoll: Wenn Sie einen Text hätten und ihn für das Protokoll zur Verfügung stellen könnten, dann könnte man die Protokollerstellung erleichtern.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Dann können wir nachher abgleichen, ob ich wirklich das abgelesen habe, was dort steht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das ist nicht die Intention.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich kann es gern zur Verfügung stellen. – Zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung haben wir keine weiteren Kommentare, ebenso wenig zur Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen.

Zu den Therapiekosten, auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – wir hatten es schon einmal an gleicher Stelle –: Nachweislich benötigten Patienten auch laut Fach- und Gebrauchsinformationen Einmalnadeln zur Insulinapplikation sowie Blutzuckerteststreifen und Lanzetten für die Therapie. Dies ist in der Kostenkalkulation so noch nicht berücksichtigt. Wir hatten das, wie gesagt, an anderer Stelle bereits diskutiert. Die Bewertung des IQWiG in den vorläufigen Ergebnissen

ist da nicht ganz konsequent. Bei Sitagliptin wird dem Hersteller, zumindest was die Berücksichtigung der Kosten von Einmalnadeln betrifft, nicht widersprochen. Bei uns ist es ein bisschen anders. Wir bitten einfach darum, die genannten Widersprüche im Sinne einer sachgerechten und konsistenten Entscheidung aufzulösen. Denn am Ende des Tages ist es doch wieder so, dass in einem Teil der Diskussion mit Kollegen wieder relevant wird, wie hoch die Vergleichstherapiekosten sind.

Insofern erst einmal vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf Ihre Fragen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank für Ihre Darstellung. Das war jetzt ein brillantes Feuerwerk. Ich hätte Lust, zu sagen: Können Sie es wiederholen?

Ich würde gern das Thema der von Ihnen genannten SAVOR-Studie aufgreifen. Es geht Richtung FDA. Wenn ich es richtig verstanden habe, gibt es den Nachweis „keine Unterlegenheit versus Placebo“, aber kein anderes Ergebnis. Richtig?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ja, diese Studie ist als Safety-Studie aufgelegt worden, denn seit 2008 muss jedes neu zugelassene Antidiabetikum dieses Sicherheitsprofil beweisen. Diese Anforderung, diesen Endpunkt, hat die SAVOR-Studie erreicht. Das ist das, was wir zurzeit sagen können. Es hat die Überlegenheit in der Kombination, also Add-on, im Vergleich zu Placebo in Kombination zur Backgroundtherapie, also anderen antiglykämischen Therapien, nicht darstellen können. Die genauen Ergebnisse, die Subgruppen, wie es mit Patienten aussieht, die Sulfonylharnstoffe, Metformin oder eine Monotherapie oder Insulin und, und, und bekommen haben, können wir zu diesem Zeitpunkt nicht nennen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich würde gerne nachfragen. Ist das Ergebnis von der FDA jetzt schon so abgenommen, oder gehen Sie davon aus, dass es abgenommen wird?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Es hat die Anforderungen erfüllt. Der Clinical Study Report ist noch nicht fertig. Sobald die Unterlagen komplett fertig werden, werden sie von der FDA bewertet. Dieser Schritt steht letztendlich noch aus.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gibt es Nachfragen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Auch ich habe zu dieser Studie eine Nachfrage. Gab es, wie zu erwarten, HbA1c-Unterschiede zwischen den Gruppen? Es geht jetzt gar nicht um Subgruppen, sondern um die gesamte Studie. Denn Sie haben in einer Gruppe eine aktive Therapie, in der anderen ein Placebo, wobei Sie durch die Hintergrundtherapieadaptation vermutlich auch dort eine aktive Therapie haben.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ich kann Ihnen nur das Baseline-HbA1c sagen. Über die Gruppen weiß ich leider nichts.

Herr Dr. Kaiser: Das wäre eine interessante Frage, möglicherweise ein erneuter Baustein dafür, dass die HbA1c-Senkung nicht zwingend zu einer Reduzierung des kardiovaskulären Risikos führt.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Werden wir sicherlich nachschauen.

Herr Dr. Kaiser: Wieder ein Baustein dafür, sich zu überlegen, was man macht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Ich wollte noch einmal nachfragen. Herr Runge, Sie hatten dargestellt, dass bedauerlicherweise die Kombinationsstudien mit dem Insulin bisher nicht dazu geführt hatten, dass zumindest das IQWiG einen Zusatznutzen sehen konnte. Können Sie noch einmal ausführen, worin Sie jetzt aus Ihrer Sicht in den Studien, die Sie eingereicht haben, den Zusatznutzen für die Patienten im Vergleich mit der Vergleichstherapie Insulin, gegebenenfalls Metformin sehen?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Vielleicht darf ich darauf antworten. – Es ist ein bisschen schwierig, wenn man das Add-on Insulin testet. Wenn man wirklich wissen will, was in Kombination mit Insulin ein Produkt kann und was es nicht kann, ist es tatsächlich notwendig, die Hintergrundtherapie weitgehend stabil zu halten. Eine gewisse individuelle Einstellung des Insulins ist notwendig, wurde auch durchgeführt, war ja in der Studie mit 20 Prozent erlaubt. Insofern waren die Patienten aus der Safety-Perspektive ausreichend gesichert. Aber es war keine Treat-to-Target-Studie. Wenn Sie eine Studie mit einer bestimmten Zielerreichung, die Sie vielleicht mit Insulin machen würden, hätten, müssten Sie quasi in beiden Armen Insulin titrieren. Dann hätten Sie wieder Mischergebnisse. Dann fragt man sich: Okay, was wäre da jetzt der Endpunkt? Man könnte sagen: Wie viele Patienten erreichen einen bestimmten HbA1c ohne Hypoglykämien und unter Berücksichtigung der Insulindosis? Aber es ist wirklich schwierig, mit einem oralen Antidiabetikum und einem Therapeutikum wie Insulin einen fairen Vergleich anzustellen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Das habe ich jetzt noch nicht ganz verstanden. Ich habe ein bisschen aufgemerkt, weil Herr Runge von der Verringerung der Insulindosis gesprochen hatte. Ist das denn in den Studien überhaupt zu zeigen, wenn Sie, wie Sie es nennen, die Backgroundtherapie stabil halten? Denn der G-BA geht als Vergleichstherapie davon aus, dass man die Patienten mit dem Insulin, wenn man es entsprechend anpasst, ausreichend behandeln kann, Metformin dann noch für die Patienten, für die es passt, ergänzt. Worin sehen Sie – noch einmal diese Frage – aus den Studien, die Sie vorgelegt haben, den Vorteil für die Patienten, wenn ich zum Beispiel das Saxagliptin dazunehme?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Sie haben eine suffiziente weitere Absenkung des Blutzuckers, ohne dass Sie deswegen in eine weitere Hypoglykämiegefahr laufen und ohne dass das Gewicht weiter hochgeht. Das ist das, was mit diesen Studien gezeigt wurde. Ja, natürlich wurde im Vergleichsarm, im Placeboarm, mehr Insulin gegeben. Dahin gehend wurde eine relative Insulineinsparung gezeigt, natürlich nicht in dem Maße, als würden Sie eine Zielerreichungsstudie machen, das ist klar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Runge, wollen Sie ergänzen?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Wir haben gerade deshalb in den Ausführungen auf ein sehr spezifisches Patientengut abgezielt, um sozusagen keine generellen Nutzen zu proklamieren, sondern um zu sagen: Es mag therapeutische Situationen geben, wo das Arsenal weitestgehend ausgeschöpft ist oder wo man zum Beispiel bei Niereninsuffizienten eine weitere therapeutische Option mit den beschriebenen Aspekten hätte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Genau bei diesen Patienten hätten Sie natürlich die Option einer Insulinoptimierung, die Sie in diesen Studien nicht vorgenommen haben. Was mich auch ein bisschen wundert, ist, dass Sie in diesem Anwendungsgebiet als Problem beschreiben und sagen, man könnte dann den Effekt der Substanz nicht mehr darstellen, und dass das für Sie bei der Indikation Saxagliptin plus Metformin

plus Sulfonylharnstoff überhaupt kein Thema ist. Da akzeptieren Sie die Vergleichstherapie Insulin plus Metformin und haben im Grunde genommen, wenn Sie so wollen, die gleiche Problematik. Worauf bezieht sich dann der Effekt, den Sie in der Studie messen?

Wenn man jetzt auf das Ziel der Nutzenbewertung schaut, dann ist das eine durchaus relevante und auch zu beantwortende Frage, nämlich bei Patienten, bei denen die bisherige Therapie nicht ausreicht: Welche Therapieoption wähle ich jetzt? Ich wähle nicht: Ich setze die Therapieoption fort, die ich bisher durchgeführt habe und die nicht ausreichend war, sondern ich habe die Möglichkeit, die bisherige Insulintherapie zu optimieren versus eine zusätzliche Therapie zu wählen. Ich verstehe Ihr Dilemma mit den Zulassungsanforderungen, aber Sie haben auch andere Zulassungsanforderungen für placebokontrollierte Studien in anderen Anwendungsgebieten. Diese placebokontrollierten Studien ziehen Sie in anderen Anwendungsgebieten nicht heran. Da machen Sie im Zweifelsfall einen indirekten Vergleich, weil Sie sagen, das ist keine Studie, die mir die Fragestellung beantwortet. Das haben Sie hier im Grunde genommen genauso. Sie haben eine placebokontrollierte Studie, und Sie könnten theoretisch einen indirekten Vergleich über diese placebokontrollierten Studien durchführen. Es ist also sowohl eine relevante Fragestellung als auch untersuchbar.

Noch einmal – das haben heute mehrere von verschiedenen Bänken gesagt –: Wir untersuchen hier nicht die Zulassung, sondern hier geht es darum, wie der Nutzen bzw. der Zusatznutzen ist. Insofern kann man schon die Frage stellen, welche Studien man dafür eigentlich braucht.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Letztendlich ist die Frage, wie Sie eine Studie Insulin versus orales Antidiabetikum machen würden. Wenn Sie sagen, Backgroundinsulin kann so viel titriert werden, wie es titriert werden sollte, muss, gedacht ist, wie auch immer, werden Sie Abtitrierungen in beiden Armen haben. Dann kann man relativ schlecht sagen, welcher Effekt jetzt von den oralen Antidiabetika und welcher vom Insulin kommt. Um am Ende wirklich sagen zu können: Okay, das ist jetzt der Effekt des oralen Antidiabetikums, müssen Sie die Backgroundtherapie festhalten. Sie könnten natürlich Patienten unnötig belasten und Placebo anstatt Insulin spritzen, aber auch das wäre nicht unbedingt zielführend.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, eine Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Nur noch einmal einen Hinweis. Wenn Sie das im Vergleich untersuchen würden, dann könnte doch auch das ein relevantes Ergebnis sein, unabhängig davon, ob der G-BA Insulindosisveränderungen als einen relevanten Endpunkt sieht oder nicht. Aber genau das könnte ein Ergebnis einer solchen Studie sein. Nehmen wir einmal an, es sind Patienten, die Sie auch deswegen weiter titrieren, weil Sie bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung erreichen wollen, das heißt, Sie beschränken das Kollektiv auf diese Patientengruppe. Sie wollen einen bestimmten Blutzuckerwert anstreben. Dann erreichen Sie das mit einem zusätzlichen oralen Antidiabetikum unter Verwendung von Insulin soundso, unter Entstehung von Hypoglykämien soundso, unter Erreichen von kardiovaskulären Endpunkten soundso versus der Therapiestrategie, bei der Sie dieses orale Antidiabetikum nicht bereitstellen, nicht zur Verfügung haben. Das ist eine ganz klassische Zusatznutzenfrage. Es geht gar nicht darum, herauszurechnen, was der konkrete Effekt an dieser Stelle ist, sondern das haben Sie durch den randomisierten Therapiestrategievergleich gegeben. Das ist eine ganz relevante Fragestellung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ich gebe Ihnen recht, man könnte das so machen. Man kann das natürlich auch anders sehen. Wir haben manchmal tatsächlich die Schwierigkeit, genau zu wissen, was denn jetzt wirklich greifen würde, wenn wir es denn so oder so machen. Zu Ihrem Punkt Add-on Metformin und Titration von SU: SU ist nicht titriert worden, weil es eine Treat-to-Target-Studie ist, sondern einfach, weil SU laut Fachinformation gegeben wird, ein gewisser Rahmen der Titration gegeben wurde; nicht deswegen, weil mit dieser Studie beabsichtigt wurde, einen bestimmten Zielwert zu erreichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, noch einmal.

Herr Dr. Kaiser: Der Unterschied an dieser Stelle ist trotzdem, dass Sie das nicht adressieren. Sie haben eigentlich einen Vergleich – ich nenne es jetzt einmal so – Metforminbasistherapie, in der einen Gruppe Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff, unabhängig, ob Titration ja oder nein, versus Insulin. Sie haben ja Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff, die Dreifachkombination. Die Vergleichstherapie ist Insulin plus Metformin. Das heißt, Sie haben im Grunde genommen einen Vergleich Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff versus Insulin. Da können Sie sich genauso gut fragen: Wie kann ich den Effekt von Saxagliptin aus einer solchen Konstellation bestimmen? Aber das haben Sie an dieser Stelle nicht thematisiert, ich denke, auch zu Recht nicht thematisiert, weil es genau um die Fragestellung geht: Die bisherige Therapie hat nicht ausgereicht, ich habe jetzt zwei Therapieoptionen, diese beiden Therapieoptionen setze ich ein, und was ist der Zusatznutzen für die eine oder andere Therapie? Es ist eigentlich keine andere Situation als die, die wir bei Insulin-Studien haben. Im Grunde genommen geht es nur darum, das Insulin in der Vergleichstherapie und in der Intervention so anzuwenden, wie man es halt machen würde, und nicht einfach so fortzugeben, wie es bisher schon nicht ausgereicht hat, sondern zu optimieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Pahor, wollen Sie noch einmal den Versuch machen, Herrn Kaiser zu überzeugen?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich glaube, die Frage ist vielmehr: Sind die Zulassungsstudien nach den EMA-Guidelines durchgeführt? Das ist eine grundsätzliche Frage. Gibt es – schwarz-weiß – prinzipiell immer die Ablehnung eines solchen Studiendesigns, wie man es mit den Zulassungsbehörden vor einigen Jahren festgelegt hat? Ist das Ziel der frühen Nutzenbewertung? Nimmt man die ab und sagt damit prinzipiell, Sie müssen immer eine andere Studie machen, um in diesem Gremium zu einem Zusatznutzen zu kommen? Oder sagt man, es ist möglicherweise für ein kleines, abgrenzbares Patientengut eben doch eine Option, die man den Patienten noch anbieten kann, wenn der Arzt das in dem Einzelfall für relevant hält, zum Beispiel bei Niereninsuffizienz? Wir können jetzt viel über die Ausgestaltung der Studien sprechen. Aber ich finde schon, es ist eine Grundsatzfrage, ob man mit den Zulassungsstudien, die mit der europäischen Zulassungsbehörde durchgeführt werden und bei denen man den strikten Vorgaben folgt, hier systematisch scheitert. Das ist, glaube ich, die relevante Frage. Deswegen hatte ich noch einmal diesen Punkt angesprochen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie hatten in der ersten Stellungnahme auch darauf hingewiesen, § 35a SGB V, wovon auch der Gesetzgeber ausgeht. Damit wird man sich beschäftigen müssen. Das grundsätzliche Problem ist: Wenn man vom Rathaus kommt, weiß man in der Regel, welche Frage man noch hätte stellen können. Es führt aber an dieser Ecke nicht weiter. – Herr Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe mich ein bisschen an der Aussage gestört, dass Sie die Einsparung an Insulin und die Gewichtsabnahme in einer solchen Studie herauszukriegen versuchen. Ich sehe den Zwang, den die EMA Ihnen auferlegt, aber ich kann mir natürlich vorstellen, dass Sie, wenn Sie eine Kombination wählen, bei der in beiden Armen das Insulin titriert werden könnte, nur dann über die Insulineinsparung und über die mögliche Gewichtsreduktion nachher eine Aussage machen können. Sie hatten angesprochen, dass sowohl die Insulindosisreduktion als auch die Gewichtsabnahme ein Ziel wären.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Dann würde man ja tatsächlich erwarten – ich kann darüber nichts sagen, weil ich die Daten nicht kenne –, dass eine stärkere Einsparung da ist. Man würde sehr wahrscheinlich keinen Unterschied im HbA1c sehen. Es ist aber primär die Frage, welche patientenrelevanten Endpunkte am Ende zählen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frage beantwortet? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich wollte auf die Kombination mit Metformin, also die orale Zweifachkombination, zurückkommen. Da würde mich die durchschnittliche Dosierung von in diesem Fall Glimepirid und Glipizid interessieren.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Im Vergleich versus Glipizid waren es 14,7 und bei Glimepirid 3,33.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel, ist die Frage ausreichend beantwortet? – Ja. – Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Ich würde gerne auf den großen Block Pharmakovigilanzdaten zurückkommen. Wir haben sehr ausführlich die Pankreatitis thematisiert. Können Sie auch zu dem Bereich schwere Überempfindlichkeitsreaktionen etwas sagen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Palm.

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Ja, diese Überempfindlichkeitsreaktionen sind aufgrund von Spontanmeldungen im Rahmen der Postmarketingphase seit 2011 in der Fachinformation aufgenommen worden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Zentner, befriedigt Sie diese Antwort?

Frau Dr. Zentner: Haben Sie dazu noch ein bisschen konkretere Daten, oder sind es einfach nur Einzelmeldungen? Haben Sie detailliertere Informationen, die uns weiterhelfen?

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Ich suche gerade die Häufigkeiten für Sie heraus. – Überempfindlichkeitsreaktionen sind laut Fachinformation gelegentlich auftretende Erkrankungen des Immunsystems.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frage beantwortet? – Gibt es da irgendwelche Werte, Zahlen, Daten, Fakten?

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Ja. Falls Sie noch weitere konkretere Daten benötigen, können wir gerne noch einmal nachschauen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Zentner, damit einverstanden? – Die Frage ist nur: Wie schnell können welche Zahlen nachgeliefert werden?

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Können Sie noch einmal konkret sagen, auf welchen Punkt Sie hinauswollen? Vielleicht kann ich da eine adäquatere Antwort geben.

Frau Dr. Zentner: Es war einfach die Grundsatzfrage: Welche Datengrundlagen haben Sie zu dem Bereich schwere Überempfindlichkeitsreaktionen? Welche Datengrundlage ist da vorhanden?

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Das sind, wie ich schon erwähnt habe, die Spontanberichte aus der Postmarketingphase, die wir in der Fachinformation zusammengestellt haben. Dazu gehören aber auch anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischen Schocks, die aber seltene Nebenwirkungen sind. Sie sind nach der Zulassung aufgetreten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gibt es dazu etwas näher Konkretisiertes und Zahlen, die Sie zur Verfügung stellen könnten?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Das sind die Pharmakovigilanzdaten, die wir auch regelmäßig an das BfArM melden. Ich weiß nicht, ob jetzt der Wunsch besteht, dass wir die BfArM-Meldungen dem G-BA übermitteln. Wir wissen aus den Meldungen „gelegentlich“ und „selten“ die Häufigkeit. „Gelegentlich“ – Frau Palm, korrigieren Sie mich – heißt 1 : 100 bis 1 : 1.000 in der Wahrscheinlichkeit, und „selten“ heißt 1 : 1.000 bis 1 : 10.000. Das ist die Häufigkeit. Die Frage ist jetzt wahrscheinlich, ob sich noch irgendwelche systematischen Erkenntnisse daraus ableiten. Da müssten wir, wenn Sie das wünschen, die Zulassungsdaten noch einmal zusammentragen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es wäre gut, diese Zahlen im Protokoll zu haben. Oder, Frau Zentner, wollen Sie jetzt noch mehr?

Frau Dr. Zentner: Der Hintergrund ist, es gibt einen Rote-Hand-Brief dazu, und der hat natürlich eine gewisse Grundlage. Die Frage ist jetzt, ob Sie jenseits dieses Rote-Hand-Briefs neuere Erkenntnisse haben oder es auf den Daten beruht, die Grundlage für den Rote-Hand-Brief waren.

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Ich darf an dieser Stelle eine Korrektur machen. Es gab keinen Rote-Hand-Brief, sondern lediglich einen Informationsbrief, den wir aufgrund der Ergänzung, der Änderung der Berichte der Nebenwirkungen, im Nachhinein 2012 verschickt haben. Das heißt, es gab keine rote Hand auf diesem Brief. Es wurde lediglich in den USA ein Dear-Doctor-Letter verschickt, und entsprechend der Analogie haben wir für Europa und Deutschland beschlossen, dass es nur ein Informationsbrief wird. Genau die Daten, die Sie ansprechen, sind 2012 in die neue Fachinformation aufgenommen worden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Reicht Ihnen das jetzt? – Okay, gut. Danke für den Hinweis, was die Häufigkeit angeht. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Das leitet mich gleich zu der Frage über, wie das bei Sitagliptin und bei Vildagliptin ist, ob es diese Nebenwirkungen dort auch gibt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Bitte.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Vielen Dank für die Frage zu den Überempfindlichkeitsreaktionen. Das ist in der Fachinformation zu Januvia abgebildet, zu Sitagliptin, und zwar mit der Angabe „Häufigkeit

nicht bekannt“. Das Ganze bezieht sich ebenfalls auf Postmarketing-, also nach der Zulassung erstellte Spontanberichte. Man hat diese Sachen in den großen Analysen aus randomisierten Studien, die ich vorhin zitiert habe, nicht gefunden. Das beruht nur auf Spontanberichten. Vielleicht als kleine Ergänzung: Ebenfalls findet sich zum Beispiel in der Fachinformation zu dem Sulfonylharnstoff Glimperid das Thema Überempfindlichkeitsreaktionen. Diese Sulfonylharnstoffe haben ebenso das Problem, dass sie zum Beispiel auch Kreuzreaktionen mit Sulfonamiden und ähnlichen Medikamenten erzeugen könnten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich frage einen Vertreter der AkdÄ. Herr Dr. Wille, ist das wieder so eine Art Gruppenphänomen? Ich frage dies als medizinischer Laie.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir würden davon ausgehen, dass es ein Gruppenphänomen ist. Aber wie es im Grunde schon zum Ausdruck kommt: Die Datenlage ist dafür einfach zu schwach. Das sind seltene Ereignisse. Für Saxagliptin ist es tatsächlich so, dass die Überempfindlichkeitsreaktionen zwischen 1 Promille und 1 Prozent liegen, für andere bisher vielleicht etwas weniger beobachtet. Aber das sind Vigilanzdaten, die per se sehr schwer in der vergleichenden Bewertung sind. Aber grundsätzlich würden wir es, weil es vom Wirkmechanismus her nachvollziehbar ist, als Gruppeneffekt sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Nur der Vollständigkeit halber, weil gefragt wurde, wie es bei Vildagliptin aussieht. Wir haben den Warnhinweis nicht in der Fachinformation. Ich habe die Fachinformation hier. Da steht es nicht drin.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Eine Nachfrage.

Frau Bickel: Gibt es denn die Meldung? Die Fachinformation ist das eine, aber das waren Spontanberichte. Gibt es diese Meldungen?

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Sind mir nicht bekannt, nein.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte kurz auf das zurückkommen, was vorhin angesprochen wurde bezüglich der Anpassung der Insulindosis und der Bewertung von Studien, in denen es um die Fixdosis wegen der Zulassungsanforderungen durch die EMA geht. Es wäre natürlich wünschenswert, wenn man mit einer Studie beides abdecken könnte. Aber die Anforderungen, um die es da geht, sind andere. Da geht es darum, den Wirkstoffeffekt, so wie Sie es beschrieben hatten, herauszurechnen. Das ist ein ganz anderer Ansatz. Da wird zum Beispiel als primärer Endpunkt die HbA1c-Reduktion empfohlen. Da gibt es einfach Bereiche, in denen es nicht dasselbe Ziel gibt und man nicht mit denselben Studien beides nachweisen kann. Das ist ganz klar. Hier gibt es einen Placebovergleich und einen ganz anderen Endpunkt. Da gibt es einfach Grenzen. Da will man einfach wissen, was der Wirkstoff macht, und das möglichst stabil haben, und nicht, wie sich die Therapie wirklich auswirkt, wenn ich sie gebe, und wie der Unterschied in der realen Situation ist. Das ist etwas anderes. Ich denke, damit muss man in einem gewissen Maße leben. Auch wenn sie berücksichtigt werden sollten, heißt das nicht, dass, wenn eine völlig andere Fragestellung dahintersteht, man sie hier verwerten kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Runge, müssen Sie es kommentieren?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Es ist uns schon schmerzhaft bewusst geworden, dass es zwei unterschiedliche Fragestellungen sind, wenn man sich laufende und abgeschlossene Verfahren ansieht. Es ist trotzdem eine Grundsatzfrage. Mir ist schon klar, dass Sie sich ein anderes Studiendesign wünschen und auch auf Basis eines anderen Studiendesigns Zusatznutzen belegen können oder eben nicht. Ich komme nur aus der Ecke, dass man sagt: Okay, wir haben 2007 oder 2008 mit der EMA eine Zulassungsstudie designt, verabredet und durchgeführt, und wir drehen die Zeitrolle vorwärts und sitzen hier beim G-BA im Jahr 2013, und es wird gesagt, hättet ihr es vor sechs Jahren einmal anders gemacht. Das hilft uns gerade nicht. Insofern ist ein wichtiges Feedback, das wir auch an unsere Kollegen geben, dass wir mit solchen Studien hier Schwierigkeiten haben, aber es hilft uns in unserer jetzigen Situation nicht. Von daher ist meine Grundthese eigentlich nur: Ich glaube, dass der Gesetzgeber im Rahmen der frühen Nutzenbewertung davon ausgegangen ist, dass man sich auf Basis der Zulassungsstudien einer Frühbewertung nähert. Es ist ja auch vorgesehen, dass der G-BA weitere Nachweise nachfordern kann. Auch das steht so in der Verfahrensordnung bzw. in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. Nur dies war mein Punkt. Dass wir jetzt erst einmal mehrere Jahre in einem Indikationsgebiet, das draußen relevant ist, überhaupt keinen Zusatznutzen nachweisen können, ist einfach ein Dilemma, bei dem ich glaube, dass man es auf dem Weg mit Einzelfällen, bei bestimmten, klar umreißbaren Patientenpopulationen, hier als Beispiel den Niereninsuffizienten, einmal versuchen könnte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich kann nur auf den Gesetzgeber hinweisen, der bestimmte Entscheidungen getroffen hat. Auf der anderen Seite haben Sie auf die Grundsatzthematik, die der Gesetzgeber angesprochen hat, auch schon hingewiesen, nämlich die Frage der Berücksichtigung dieser Studien. Es ist angekommen, schriftlich, mündlich wiederholt. – Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Ich habe eine Frage bezüglich des Anwendungsgebiets Saxagliptin/Metformin, insbesondere in Bezug auf die Studie 2, die Studie gegenüber Glimepirid. In diese Studie sind nur Patienten über 65 Jahre eingeschlossen. In der Nationalen Versorgungs-Leitlinie wird für Patienten im Alter ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 und 8 Prozent für sinnvoll gehalten. Sind Sie auch der Auffassung, dass deswegen für alle Patienten unterhalb von 8 Prozent nach heutigen Kenntnissen eine Therapieintensivierung nicht angebracht ist? Ich frage dies insbesondere, weil 76 Prozent der Patienten in dieser Studie einen Ausgangs-HbA1c-Wert von unterhalb 8 Prozent hatten.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Nein, bin ich nicht. Es ist aber auch nicht so, dass, wenn ein Arzt einen Patienten in eine Studie einschließt, er einfach wahllos irgendwelche Patienten zwingt, für das Protokoll irgendetwas zu machen, was für diesen Patienten nicht sinnvoll ist. Wenn ein Patient in eine Studie aufgenommen wird, in der es per Protokoll vorgegeben ist, dass dieses und jenes passieren soll, dann eignet sich dieser Patient und braucht dieser Patient das, sonst wäre er gar nicht in der Studie. Es ist patientenindividuell, auch wenn es per Protokoll ist. Es ist dann nur für eine bestimmte Patientenpopulation, aber es ist für diese individuellen Patienten nötig, sonst wären die gar nicht drin.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ausreichend beantwortet, oder? – Okay, gut. – Herr Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Zur Geschichte mit den 7 bis 8 Prozent. Dass wir das bei über 70-Jährigen, die auf die 80 zugehen, dann nicht mehr so eng sehen, okay, aber bei einem 65-Jährigen würde ich durchaus eine optimierte Therapie für sinnvoll halten. Der will 80, der will 90 werden, und wir wissen einfach, dass der 75-, 78-Jährige oder 80-Jährige ein höheres Hypoglykämierisiko hat. Aber bei jemandem, der 65 ist, würde ich persönlich möglichst zielorientiert arbeiten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Pahor, so habe ich Sie aber auch verstanden. – Ich schaue in die Runde: Gibt es noch Fragen dazu? – Diesen Eindruck habe ich nicht. Wir hatten das Thema Zahlen und Kosten am Ende kurz thematisiert. Ich glaube, wir brauchen das hier nicht weiter zu verfolgen. Die Botschaften sind angekommen. Wir werden an dieser Ecke relativ gleichförmig Themen abarbeiten.

Ich schaue in die Runde: Gibt es von Ihnen noch Bemerkungen, von anderen Teilnehmern aus dem Anhörungskreis? – Das ist nicht der Fall. Dann beenden wir den dritten Teil der Anhörung.

Ich bedanke mich bei allen Anwesenden. Herr Runge, Frau Pahor, auch Sie von Bristol-Myers Squibb, wenn Sie noch die Gelegenheit für ein abschließendes Wort nutzen wollen, würde ich Ihnen die Zeit geben. Ansonsten ist, glaube ich, alles gesagt. Alle Aspekte werden in die Abwägung einbezogen werden. Ich kann Ihnen nur zusichern, Herr Runge, dass Sie dadurch, dass Sie erst im dritten Teil an der Reihe waren, nicht benachteiligt, aber auch nicht bevorteilt werden. Manches bleibt hängen, alles wird protokolliert und kann nachgelesen werden. Ich kann Ihnen nur zusichern, dass alles, was im schriftlichen Stellungnahmeverfahren angesprochen worden ist, berücksichtigt wird. Ich glaube, dass in den drei Teilen, die wir heute zu dem Thema Gliptine gehört haben, wesentliche Aspekte angesprochen worden sind, die alle in der Gesamtheit in die Bewertung einbezogen werden.

Ich bedanke mich bei Ihnen, dass Sie mit uns so viel Geduld hatten. Wir hatten die Geduld allerdings auch mit Ihnen. Ich wünsche Ihnen ansonsten einen guten Heimweg, und vor allen Dingen wünsche ich Ihnen: Bleiben Sie gesund. Schönen Dank. Ich schließe die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 17.52 Uhr