

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 13 Kapitel V der Verfahrensordnung

hier: Wirkstoff Semaglutid (D-597)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. März 2021
von 12:17 Uhr bis 13:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Lüdtke
Frau Dr. Hotzy
Herr Schwedler
Frau Dr. Nicola

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

Herr Dr. Gabler
Frau Prof. Dr. Brückmann

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

Herr Dr. Bornholdt
Herr Dr. Schwenk

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

Herr Killer
Frau Dr. Heitmann

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

Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Prof. Dr. Seufert

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK):**

Herr Prof. Lehrke

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung (DGAF):**

Herr Prof. Dr. Zirlik

Angemeldeter Teilnehmer der **Forschergruppe Diabetes e. V. am Helmholtz-Zentrum München:**

Herr Prof. Dr. Schnell

Angemeldeter Teilnehmer des **Bundesverbandes der Niedergelassener Diabetologen (BVND):**

Herr Klausmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:17 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Mit einer 15-minütigen Verspätung herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Anhörungsverfahren, Stellungnahmeverfahren Semaglutid, Neubewertung gemäß § 13 des Kapitels V unserer Verfahrensordnung. Basis der heutigen Anhörung ist die Neubewertung, Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Januar 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen Novo Nordisk als pharmazeutischer Unternehmer, dann eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Augenärzte, der Forschungsgruppe Diabetes am Helmholtz-Zentrum in München und des Bundesverbandes der niedergelassenen Diabetologen, dann Stellungnahme von Lilly Deutschland, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Sanofi-Aventis Deutschland und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder, weil wir ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Es müssten anwesend sein für den pharmazeutischen Unternehmer Novo Nordisk Herr Dr. Lütke, Frau Dr. Hotzy, Herr Schwedler und Frau Dr. Nicola, Herr Professor Dr. Gallwitz und Herr Professor Dr. Seufert, Deutsche Diabetes Gesellschaft, Herr Professor Dr. Lehrke, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herr Professor Zirlik, Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung – ich mache einmal ein Fragezeichen, wenn er noch kommt, dann haben wir es –, Herr Professor Schnell von der Forschergruppe Diabetes am Helmholtz-Zentrum, Herr Klausmann vom Bundesverband der Niedergelassenen Diabetologen, Herr Dr. Rasch vom vfa, Herr Dr. Gabler und Frau Professor Dr. Brückmann von Boehringer, Herr Dr. Bornholdt und Herr Dr. Schwenk von Sanofi, Herr Killer und Frau Dr. Heitmann von Lilly. – Dann frage ich noch einmal: Herr Professor Zirlik, sind Sie mittlerweile unter uns? – Dann nehmen wir Herrn Zirlik einfach gedanklich als bei uns. – Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der in Rede stehenden Dossierbewertung des IQWiG einzugehen. Dann würden wir in unsere muntere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Novo? – Bitte schön, Herr Dr. Lütke, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Lütke (Novo Nordisk): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Erlauben Sie mir, zunächst kurz das Team von Novo Nordisk vorzustellen. Für die fachliche Diskussion begleiten mich die Projektleiterin, Frau Dr. Hotzy, und Herr Schwedler, verantwortlich für den Bereich Market Access, sowie Frau Dr. Nicola, verantwortlich für die medizinischen Inhalte. Sie ist auch als Diabetologin in der Praxis tätig und trifft dort auf Patienten mit deren Sorgen Problemen und Bedürfnissen. Mein Name ist Eberhard Lütke, und ich leite den Bereich National Market Access.

Bevor wir aber in die Diskussion einsteigen, gestatten Sie mir einige einleitende Worte zum Verfahren mit unserem Wirkstoff Semaglutid. Für die subkutane Formulierung hat der G-BA basierend auf der SUSTAIN 6 bereits 2019 einen Zusatznutzen zugesprochen. Heute geht es um die Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Maßgeblich dafür war die kardiovaskuläre Outcome-Studie PIONEER 6 aus dem umfangreichen PIONEER-Studienprogramm zur Entwicklung der oralen Formulierung. Semaglutid ist somit der erste GLP1-Rezeptoragonist, der einmal täglich als Tablette eingenommen werden kann. Mit dieser Formulierung sehen wir für bestimmte Patienten eine wichtige therapeutische Alternative für den Versorgungsalltag. Zusätzlich wurden die beiden vergleichbaren Outcome-Studien in einer Metaanalyse zusammengefasst; auch hier bestätigen sich die patientenrelevanten Vorteile. Darüber hinaus haben wir mit der Studie PIONEER 2 geeignete Daten für das Anwendungsgebiet B vorgelegt, unter anderem mit Vorteilen bei den zerebrovaskulären Ereignissen.

Kurz zum Anwendungsgebiet B: Die Studie PIONEER 2 zeigt aus Sicht von Novo Nordisk einen Zusatznutzen, insbesondere bezogen auf die patientenrelevanten Vorteile bei der Vermeidung von zerebrovaskulären Ereignissen, hauptsächlich von Schlaganfällen. Hier beschreibt das IQWiG auf der Basis dieser schwerwiegenden Komplikation sogar einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Darüber hinaus gibt es Vorteile bei den Genitalinfektionen. Nachteile zeigen sich bei den bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen und in den Abbruchraten. Unseres Erachtens wiegen moderate und vorübergehende gastrointestinale Nebenwirkungen nicht dem Vorteil der Reduktion schwerwiegender Ereignisse der Schlaganfälle auf. Deshalb plädieren wir bei der Saldierung dafür, einen Zusatznutzen von Semaglutid im Anwendungsgebiet B anzuerkennen.

Nun zur vulnerablen Patientenpopulation mit hohem kardiovaskulären Risiko: Drei Punkte sind Novo an dieser Stelle wichtig: Erstens die Betrachtung auf Einzelstudienbene. Bezogen auf die Studie SUSTAIN 6 bestätigt der G-BA einen geringen Zusatznutzen, und zwar bezogen auf die Vermeidung von nicht tödlichen Schlaganfällen. Ein Schlaganfall ist für den Patienten ein akutes, einschneidendes und potenziell lebensbedrohendes Ereignis; daher sollte jeder Schlaganfall verhindert werden. Die jetzt neu vorgelegte Studie PIONER 6 zeigt ebenfalls einen signifikanten kardiovaskulären Vorteil, hier hinsichtlich des bedeutsamen Endpunktes der kardiovaskulären Mortalität. In beiden Studien wurde der Vergleich gegenüber einer adäquaten patientenindividuellen antidiabetischen und antihypertensiven Hintergrundtherapie, dem sogenannten Standard of Care, durchgeführt. Für die SUSTAIN 6 hat der G-BA in den tragenden Gründen zur Umsetzung dazu geschrieben: „Die Behandlung der Patienten entspricht somit den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis.“ Diese Schlussfolgerung ist aus unserer Sicht eins zu eins auf die PIONEER 6 übertragbar. Fazit: Zwei positive Outcome-Studien mit demselben Wirkstoff bestätigen den Vorteil von Semaglutid hinsichtlich der Vermeidung bedeutsamer kardiovaskulärer Ereignisse.

Punkt zwei: Die Metaanalyse dieser beiden Einzelstudien wurde nach den Vorgaben der Dossiermodulvorlagen sowie den methodischen Standards des IQWiG durchgeführt. Auch diese Ergebnisse belegen aus unserer Sicht den Vorteil hinsichtlich der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse. Dies ist auch eine Bestätigung der Ergebnisse der ersten Nutzenbewertung von Semaglutid. Damals wurden signifikante und patientenrelevante Vorteile bezüglich des primären Endpunktes MACE und in der Einzelkomponente nicht tödlicher Schlaganfall festgestellt und Letzteres mit einem Zusatznutzen bewertet. Das IQWiG hat die Metaanalyse aufgrund der Heterogenität in wenigen Endpunkten auch bei homogener Datenlage abgelehnt. Darüber sind wir sehr verwundert; denn aus unserer Sicht ist die Metaanalyse das sachgerechte Vorgehen zur Ermittlung des Zusatznutzens, und zwar aufgrund der Vergleichbarkeit der Studien bezüglich Studiendesign, Patientenpopulation, Endpunkterhebung sowie der homogenen Datenlage im primären Endpunkt MACE. Daher leiten wir für diese vulnerablen Risikopatienten einen Zusatznutzen für Semaglutid hinsichtlich der langfristigen kardiovaskulären Vorteile ab.

Drittens kurz zum Endpunkt MACE: Auch die Kritik an der Interpretierbarkeit des Endpunktes MACE aus der Studie PIONEER ist für uns nicht nachvollziehbar. Hier wird die Bewertung des Endpunktes sowie seiner Einzelkomponenten komplett abgelehnt, da das Ergebnis einer einzigen Einzelkomponente nicht gleichgerichtet ist; und das auch nur numerisch. Die Vielzahl aller anderen Einzelkomponenten ist zugunsten von Semaglutid gleichgerichtet.

Aus Sicht von Novo Nordisk können der Endpunkt MACE und dessen Einzelkomponenten daher interpretiert und auf Basis der Ergebnisse der Metaanalyse positiv für Semaglutid bewertet werden. Bedeutsam für die Patientenversorgung halten wir es darüber hinaus, dass sich unabhängig von der Darreichungsform in zwei Studien ein signifikanter Vorteil in der Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt. Dieser Vorteil bleibt auch nach Abzug der diabetischen Folgekomplikation bestehen.

Lassen Sie mich kurz zusammenfassen: Semaglutid wurde auf der Basis der SUSTAIN 6 bereits einen Zusatznutzen zugesprochen. An dieser Evidenzbasis hat sich nichts verändert. Für diese Neubewertung steht mit der PIONEER 6 eine zweite kardiovaskuläre Outcome-Studie zur Verfügung, ebenfalls mit patientenrelevanten Vorteilen. Bestätigt werden die kardiovaskulären Vorteile für Patienten durch die positiven Ergebnisse der Metaanalyse, die einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen. Diese Ergebnisse sind insbesondere für die vulnerablen Hochrisikopatienten mit kardiovaskulären Erkrankungen patientenrelevant und sollten in der Nutzenbewertung entsprechend gewürdigt werden. Last, but not least, basierend auf der Studie PIONEER 2 leiten wir im Anwendungsgebiet B insbesondere durch die Reduktion schwerwiegender Komplikationen bei den zerebrovaskulären Ereignissen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Somit bestätigt auch diese Studie die langfristigen kardiovaskulären Vorteile von Semaglutid. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt sehr auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Lütke, für diese Einführung. Wir werden jetzt in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Erster Teil: Sehen Sie die antidiabetische und die antihypertensive Hintergrundtherapie in der Studie PIONEER 6 als leitlinienkonform und als patientenindividuell adäquat umgesetzt an? Oder gibt es aus Ihrer Sicht Anhaltspunkte dafür, dass eventuell noch vorhandene Eskalationsmöglichkeiten nicht voll ausgeschöpft worden sind? Dann die übliche Frage: Welchen Stellenwert haben Empagliflozin und Liraglutid in der deutschen Versorgung? Wird aus Ihrer Sicht der Stellenwert von Semaglutid vergleichbar zu diesen beiden Wirkstoffen eingeschätzt? Dann sollten wir auf der Basis dieser allgemeinen Fragestellungen in die Diskussion einsteigen. – Als Erstes hat sich Herr Professor Gallwitz gemeldet und danach Herr Professor Seufert. – Bitte schön, Herr Gallwitz, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Vielen Dank für die Möglichkeit, eine Stellungnahme im Namen der Deutschen Diabetes Gesellschaft zu geben. Wir stimmen mit dem pharmazeutischen Hersteller überein, was die Kritikpunkte an der Nutzenbewertung des IQWiG bezüglich der Metaanalyse und auch der MACE-Daten angeht.

Jetzt zu Ihrer Frage: Die Standardtherapie sehen wir in den Kontrollarmen der PIONEER-6-Studie im Grunde genommen gut und vor allem entsprechend der Versorgungsrealität umgesetzt. Das haben wir auch so in unserer Stellungnahme gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und den anderen Verbänden und Fachgesellschaften dargelegt. Man kann sehr schön sehen, dass gerade in dem Kontrollarm die antidiabetische Medikation intensiviert wurde und dort zum Beispiel auch sehr viel mehr Insulin im Lauf der Studie neu eingesetzt wurde, um Glykämieziele zu erreichen. Wir denken auf der anderen Seite, dass auch die Blutdruckmedikation entsprechend bei den hier a priori nicht ganz schlecht behandelten Patienten relativ gut fortgeführt und angepasst wurde. Wir haben auch zu den Kritikpunkten des IQWiG bezüglich der Blutdruckkontrolle und der Erklärungsmöglichkeiten der Unterschiede in den Blutdruckwerten Stellung genommen und weisen in diesem Punkt noch einmal darauf hin, dass das IQWiG bei der vorangegangenen Nutzenbewertung von Dulaglutid schon den gleichen Kritikpunkt gemacht hat.

Nun zu Ihrer zweiten Frage, wie wir den Einsatz von Semaglutid im Vergleich zu zweckmäßigen Vergleichstherapien wie Liraglutid und Empagliflozin einschätzen: Hier ist zu sagen, dass die neue nationale Versorgungsleitlinie für den Typ-II-Diabetes klare Indikationen vorsieht, bei Patienten mit Diabetes und kardiovaskulärer Vorerkrankung schon sehr früh und sehr bald und HbA1C unabhängig nach Einleitung einer antidiabetischen Therapie mit Metformin auch GLP1-Rezeptoragonisten einzusetzen. Semaglutid ist vom Molekül her relativ ähnlich wie Liraglutid aufgebaut, hat aber in direkten Head-to-Head-Vergleichen in früheren Studien eine größere Wirksamkeit bewiesen, was

Glykämieparameterabsenkung, Blutdruckabsenkung und auch Effekte auf die Entwicklung des Körpergewichts angeht. Insofern sehen wir, dass Semaglutid möglicherweise in der Zukunft einen ähnlichen Stellenwert wie Liraglutid erreichen könnte. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gallwitz. – Jetzt haben sich Herr Professor Seufert und Herr Professor Schnell gemeldet, dann Frau Bickel mit einer Frage und dann Frau Biester vom IQWiG. – Herr Professor Seufert und dann Herr Schnell.

Herr Prof. Dr. Seufert (DDG): Ich kann den Ausführungen von Herrn Professor Gallwitz zustimmen und dem vielleicht mit Hinblick auf den Einsatz der SGLT2-Inhibitoren, das war der zweite Teil Ihrer Frage, hinzufügen: Die SGLT2-Inhibitoren haben nach den Endpunktstudien ein etwas anderes Wirkprofil als die GLP1-Rezeptoragonisten und hier den besonderen Vorteil bei dem kardiovaskulären Endpunkt Herzinsuffizienz und möglicherweise auch einen nephroprotektiven Effekt, der vielleicht bei den GLP1-Rezeptoragonisten nicht ganz so ausgeprägt ist, wobei hier keine direkten Vergleiche vorliegen. In der PIONEER-Studie ist nach unserer Ansicht die SGLT2-Inhibitortherapie entsprechend der Versorgungsrealität eingesetzt worden. Die SGLT2-Inhibitoren sind im Hinblick auf die Verbreitung im Markt bzw. bei dem breiten Einsatz bei Menschen mit Diabetes Mellitus Typ 2 erst in den letzten Jahren, in der letzten kürzeren Zeit sozusagen, breiter eingesetzt worden, aber vielleicht immer noch nicht so, wie wir das aufgrund der Endpunktstudien erwarten würden, sodass die Backgroundtherapie mit SGLT2-Inhibitoren bei der Endpunktstudie PIONEER sicherlich so vorhanden war, wie dies in Deutschland in der Versorgungsrealität mit Blick auf die SGLT2-Inhibitoren abzuleiten ist, sodass wir denken, dass die Backgroundtherapie dem Versorgungsstatus zum Zeitpunkt der Durchführung der PIONEER-Studie in Deutschland entspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Seufert. – Jetzt habe ich Herrn Professor Schnell, dann Frau Bickel und Frau Biester. – Herr Schnell, bitte.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forscherguppe Diabetes): Ich darf mich den Ausführungen von Professor Seufert und Professor Gallwitz zu den beiden Aspekten, die Sie angefragt hatten anschließen. – Ich wollte den Hinweis geben, dass mich die Nachricht erreicht hat, dass Herr Professor Zirlik von der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung kurz vor Beginn der Sitzung notfallmäßig in den OP gerufen worden ist. Er versucht, hier beizutreten, sobald die Operation, die er jetzt durchführt, abgeschlossen sein wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schnell, für diesen Hinweis. – Dann habe ich jetzt Frau Bickel und danach Frau Biester. – Bitte schön, Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Herzlichen Dank. – ich habe eine Frage an die Kliniker. Sie haben gerade den Stellenwert der SGLT2-Inhibitoren herausgearbeitet. Dazu die Frage: Wie bewerten Sie das Ergebnis der PIONEER-2-Studie, in der sich zumindest ein statistisch signifikanter Vorteil für Semaglutid versus Empagliflozin in Kombination mit Metformin gezeigt hat, jedoch auf der Basis sehr weniger Ereignisse. Würden Sie daraus ableiten, dass es einen Vorteil bei Semaglutid gegenüber Empagliflozin gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Sie stellen Fangfragen. – Wer möchte? – Der Andrang ist riesig. – Herr Professor Lehrke.

Herr Prof. Lehrke (DGK): Die Studie ist nicht dafür gepowert worden, eine kardiovaskuläre Vergleichstherapie oder einen Vergleich durchzuführen. Man sieht eine Reduktion von Schlaganfällen, aber insgesamt ist die Anzahl der Ereignisse zu gering, um hieraus einen konklusiven Nutzen ziehen zu können.

Es ist erst einmal erfreulich, dass sich hier ein Vorteil von Semaglutid zeigt, aber es bräuchte ein anderes Studiendesign, um eine Überlegenheit der Substanz sicher herauszuarbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lehrke. – Frau Bickel noch einmal; okay?

Frau Bickel: Das ist okay, ich werde mich zu einer anderen Frage erneut melden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Biester, dann Herr Hastedt. – Frau Biester, IQWiG.

Frau Biester: Guten Tag! Ich möchte auf den MACE und die Metaanalyse eingehen. Zu MACE habe ich einen Kommentar, zur Metaanalyse eine Frage bezüglich der Heterogenität. Ich möchte nur noch herausstellen, wenn man einen kombinierten Endpunkt heranzieht: Bevor man ihn heranzieht, muss man schauen, ob er methodisch sinnvoll zusammengesetzt ist, und wenn die Komponenten in unterschiedliche Richtungen gehen, ist das ein Hinweis darauf, dass das vielleicht nicht sinnvoll ist. So sind wir auch bei der EMPA-REG zum Beispiel vorgegangen; das nur als kleinen Seitenhinweis, weil in der Stellungnahme des pU darauf verwiesen wurde, dass wir das anders gemacht hätten. Auch da haben wir deshalb den MACE nicht interpretiert, sondern die Einzelkomponenten. Genauso sind wir jetzt auch vorgegangen, dass wir uns die Einzelkomponenten angeschaut haben. Die haben wir auch interpretiert, nur den MACE in seiner Gesamtheit nicht. – Das vielleicht als Anmerkung hierzu.

Zur Metaanalyse: Ich möchte dem pU erst einmal dahin gehend widersprechen, dass das der Methodik des IQWiG entspricht, wie er vorgegangen ist, weil das nicht der Fall ist. Es ist so, dass es zwei Studien gibt, und es gibt eine deutliche Heterogenität in den Endpunkten Gesamtmortalität beim HbA1c. Das sind beides Endpunkte, die im Diabetes-Anwendungsgebiet zentral sind. Hinzu kommt, dass das bei der Gesamtmortalität ein harter Endpunkt ist, sodass man erst einmal nicht von einer Verzerrung ausgehen könnte. Sobald es eine solche Heterogenität gibt, ist ein Modell mit festen Effekten nicht mehr angezeigt. Dann geht man weiter und schaut: Dann ist es wahrscheinlich ein Modell mit fixen Effekten. Wir haben dann endpunktbezogen in der homogenen Datenlage bei den anderen Endpunkten geprüft, welches Verfahren ein geeignetes sein könnte und haben keines identifiziert, sodass wir in der qualitativen Evidenzsynthese für jeden Endpunkt gelandet sind. – Das vielleicht noch zur Erklärung.

Im Dossier vom Hersteller waren keine Erklärungsansätze für diese Heterogenität, nur dass man eigentlich keine erwarten müsste, weil die Studien so ähnlich sind. Das haben wir auch gesehen. Nur wenn Heterogenität da ist, muss man versuchen, sie zu erklären. Wenn man sie nicht erklären kann, ist es umso mehr ein Zeichen dafür, dass man kein Modell mit festen Effekten nennt.

In mehreren Stellungnahmen wurde als Erklärungsversuch für den HbA1c angeführt, dass die Applikationsart möglicherweise ein Grund für den HbA1c sein könnte; könnte sein, nur dann muss man sich fragen, ob es überhaupt geeignet ist, die Studien zu poolen. Zur Gesamtmortalität gab es keine Erklärungsversuche. Meine Frage an den pU ist, sich bitte einmal zu äußern, welche Erklärungen hier möglich sein könnten. Dass die Studiendesigns ähnlich sind, das haben wir auch so gesehen. Mich würde jetzt explizit zum Endpunkt Gesamtmortalität interessieren, warum da die Heterogenität zustande gekommen sein könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – Ich hatte zuerst, während Sie vortrugen, Herrn Professor Lehrke; ich nehme an, auch zu diesem Fragenkomplex, dann der pU. – Herr Professor Lehrke, bitte.

Herr Prof. Lehrke (DGK): Ich würde gerne aus meiner Sicht auf das antworten, was eben gesagt wurde. Ich kann die Methodik letztlich nicht 100-prozentig nachvollziehen, weil die Poweranalyse der Studien ausschließlich für den primären Endpunkt durchgeführt werden und insofern vor der Studie definiert werden muss, wie viele Ereignisse ich erwarte, ich nur für den primären Endpunkt eine sichere Aussage durchführen kann und ich deshalb überrascht bin, dass man sich auf Einzelendpunkte, die in den kombinierten Endpunkt eingehen, einschließt, weil sich dann die Ereigniszahl noch einmal reduziert und damit die statistische Validität aus meiner Sicht deutlich an Aussagekraft verliert. Die Methodik der Metaanalyse sollte grundsätzlich eine Anreicherung an Ereignissen herbeiführen. Die Problematik ist: Wenn ich zu wenige Ereignisse habe, kann es einen Ausschlag in die eine oder in die andere Richtung geben, ohne dass ich genug Power habe, mir dessen sicher zu sein, ob das in dieser Form valide ist. Je mehr ich in einer nicht riesigen Studie auf die Einzelkomponente eingehe – und beide Studien waren für sich genommen nicht riesig –, umso größer ist die Gefahr, dass ich einem solchen – sage ich einmal – Fehler unterliege. Von daher ist es aus meiner Sicht adäquat, dass man sagt: Ich probiere bei überschaubarer Ereigniszahl der zwei Studien, die vom Design her erst einmal sehr ähnlich sind, zusammenzufassen, um durch die Validität meiner Aussage mögliche Fehler, denen ich bei zu geringen Ereignissen unterliegen kann, zu vermeiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lehrke. – Jetzt Herr Schwedler vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

Herr Schwedler (Novo Nordisk): Danke schön. – Bevor ich zu der Frage komme, möchte ich gern darstellen, wie wir im Dossier herangegangen sind, was die Metaanalyse betrifft. Wir haben geschaut, wie vergleichbar die Studie PIONEER 6 und die Studie SUSTAIN 6 sind. Wir sind zu der Entscheidung gekommen, dass die Studien ausreichend vergleichbar sind. Das bedeutet, hinsichtlich der Patientenpopulation, Endpunkte, aber auch vom Studiendesign her. Deshalb lag es für uns nahe, diese Studien metaanalytisch zusammenzufassen, wie es in der Modulvorlage dementsprechend dargelegt wird, dass man, wenn das möglich ist, das auch tun soll. Dann haben wir für jeden der Endpunkte, die gepoolt worden sind, überprüft: Liegt eine Heterogenität vor, ja oder nein? Wir haben dann bei keinem Vorliegen die Metaanalyse für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, wenn es signifikante Ergebnisse gab. Wenn diese doch vorlag, haben wir noch einmal geprüft, ob die Effektrichtungen gleich sind, also ob die Effekte in diesem Endpunkt gleichgerichtet sind, und haben gesagt, dann können wir die Studien separat heranziehen, müssen dann aber sagen, wir müssen die Aussagekraft herabstufen und haben deshalb auch keinen Beleg mehr für diese Endpunkte abgeleitet.

Man muss sagen, dass in die Gesamtmortalität maßgeblich auch in der PIONEER 6 kardiovaskuläre Todesfälle mit hineingehen. Das sind anteilig ungefähr 66 Prozent. Man sieht zumindest bei den kardiovaskulären Todesfällen, dass die Effekte, wenn man die Punktschätzer betrachtet, gleichgerichtet sind. Ja, es ist richtig, dass auch in diesem Endpunkt ähnlich wie in der Gesamtmortalität, wie Frau Biester sagte, eine Heterogenität vorliegt. Diese haben wir erstens anhand des p-Wertes bewertet, also war der Unterschied sozusagen signifikant. Das andere ist dann das i^2 , das versucht, eine Quantifizierung dieser Heterogenität darzulegen. Diese Heterogenität liegt bei dem kardiovaskulären Tod bei 66 Prozent, was den Schluss zulässt, dass vermutlich eine substantielle Heterogenität vorliegt. Deshalb haben wir gesagt, es ist hier eigentlich nicht unbedingt richtig, die Metaanalyse heranzuziehen. Wir haben dann die Studien separat bewertet und gesagt, wir können für diesen Endpunkt keinen Beleg mehr ableiten. Aber ich denke, es ist ein patientenrelevanter Endpunkt, ähnlich wie es auch die Gesamtmortalität darstellt. Letztlich ist das, was wir mit diesen kardiovaskulären Endpunktstudien zeigen wollen und auch sollen, dass wir relevante kardiovaskuläre Endpunkte reduzieren können. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schwedler. – Jetzt schaue ich einmal: Frau Biester, okay jetzt fürs Erste?

Frau Biester: Nicht ganz, weil die eigentliche Frage noch nicht beantwortet wurde, welche Erklärungsansätze es für die Heterogenität bei der Gesamtmortalität aus Sicht des pU gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu habe ich jetzt Frau Dr. Nicola vom pU und dann geht es weiter mit Herrn Hastedt und Frau Bickel. – Frau Dr. Nicola.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Vielleicht darf ich aus klinischer Sicht die Ausführungen von Herrn Lehrke ergänzen. Wie Herr Lehrke gesagt hat, war die Studie primär auf den MACE-Endpunkt gepowert. Die Ereignisraten hinsichtlich dieses MACE-Endpunktes waren in beiden Studien vergleichbar. Wir haben in der SUSTAIN 6 eine Ereignisrate von 4,4 Ereignissen pro 100 Patientenjahre und in der PIONEER 6 von 3,7, ähnlich vergleichbar auch mit der LEADER von 3,9 Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Wenn wir eine Studie haben, die den First MACE als primären Endpunkt hat, so wie dieser durch die häufigste Einzelkomponente in der Studienpopulation getrieben, ist nicht vorhersagbar, welche dieser drei Einzelkomponenten bei einem kardiovaskulären Risikopatienten als erstes auftritt. Die Ereignisraten der Einzelkomponenten in den Studien lassen sich am besten in den Placebogruppen ablesen. Hier sehen wir in der SUSTAIN 6 vergleichbare Ereignisraten für den kardiovaskulären Tod und den nicht tödlichen Schlaganfall, während wir in der PIONEER, ähnlich wie in der LEADER-Studie, eine höhere Ereignisrate für den kardiovaskulären Tod sehen, sodass die Ergebnisse, die wir sehen, für uns am wesentlichsten den unterschiedlichen Ereignisraten der Einzelkomponenten zuzuschreiben sind, wobei ich noch einmal betonen möchte, dass die Effektschätzer für diese Ereignisraten in die gleiche Richtung gehen und immer unter 1 waren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nicola. – Frau Biester noch einmal.

Frau Biester: Ich gebe es auf. Ich habe die Antwort nicht bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann Herr Hastedt und danach Frau Bickel.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Vielleicht probiere ich es noch einmal, weil das, glaube ich, der zentrale Punkt ist, der uns im Wesentlichen auch beschäftigt. Wir haben in diesen beiden Outcome-Studien sehr kleine Effekte auf der positiven Seite. Wir haben schon die ganze Zeit über die Heterogenität gesprochen. Effektumkehr sehen wir, wenn wir das richtig interpretieren, nicht nur beim Gesamtüberleben, sondern auch bei Myokardinfarkten, Nierenschäden und Herzinsuffizienz, zumindest was den Effektschätzer angeht. Wir haben sehr bunt gemischte Ergebnisse und eigentlich kaum einen Endpunkt, der sich von einer zur anderen Studie tatsächlich bestätigen lässt. Könnte das Ganze auch etwas mit dem Thema multiples Testen oder einer Untertherapie im Kontrollarm – die hatten Sie angesprochen, Herr Hecken – zu tun haben? Könnten das Einflüsse sein, die bei diesen sehr geringen Effekten, die wir in den Studien sehen, schon ausschlaggebend waren und am Ende diese heterogenen Ergebnisse bewirkt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Jetzt habe ich Frau Dr. Hotzy und Herrn Schwedler, beide vom pU. – Frau Hotzy.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Ich greife noch einmal zurück auf die ursprüngliche Frage von Frau Biester, wenn das gestattet ist. Sie hatte bezüglich der Heterogenität im HbA1c-Endpunkt eine Rückfrage, wie wir uns das erklären. Dann kam sie vielleicht aus einer anderen Richtung. Ich wollte dazu

nur ergänzend erwähnen, dass die Studien für einen Endpunkt wie den HbA1c im Wesentlichen sehr überpowert sind. Wir sehen bei dem HbA1c-Endpunkt in beiden Studien gleichgerichtete konsistente Effekte, weshalb wir davon ausgehen, dass es eigentlich eine mathematische Heterogenität ist, die dahinterliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hotzy. – Jetzt Herr Schwedler, dann Herr Professor Lehrke.

Herr Schwedler (Novo Nordisk): Ich möchte auch zuerst auf die Frage von Frau Biester eingehen, wenn das gestattet ist. – Ich denke, meine Kollegin hat für den Langzeitblutzuckerwert schon relativ gut dargestellt, dass es wahrscheinlich statistisch erklärbar ist, warum hier eine Heterogenität vorliegt. Ich glaube, für die Gesamtmortalität können wir jetzt keinen expliziten Grund identifizieren. – Das wollte ich nur noch einmal erwähnt haben.

Jetzt versuche ich, die zweite Frage, die danach kam, zu rekapitulieren. Es ging um die Gleichrichtung der Effekte, wenn ich das richtig verstanden habe. Ich denke, man kann zunächst festhalten, dass wir durchaus gleichgerichtete Effekte sehen. Das ist einmal für den Endpunkt MACE; der in beiden Studien gleichgerichtet ist, weist auch in der Metaanalyse keine Heterogenität auf, hier ist i^2 0 Prozent. Das Gleiche gilt für den Endpunkt nicht tödlicher Schlaganfall. Jetzt hatten Sie, glaube ich, zwei weitere Endpunkte. Da muss ich kurz rückfragen. Das waren einmal der Myokardinfarkt und einmal die Herzinsuffizienz.

Herr Dr. Hastedt: Ja, genau. Der IQWiG-Nutzenbewertung habe ich entnommen, dass bei wichtigen Endpunkten wie Gesamtüberleben, Myokardinfarkte, Nierenschäden und Herzinsuffizienz, ich glaube, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz war, dass am Ende vom Effektschätzer her eine Effekturnkehr vorlag. Also, einmal ein Effektschätzer unter 1, einmal über 1. Das sind eigentlich alles zentrale Outcomes, die man hier untersuchen will. Generell war Teil der Frage, dass die Effekte, die wir sehen, wo an der einen Stelle einmal der eine Endpunkt, einmal der andere signifikant wird, dass es nur sehr kleine Effekte sind, die wir dort gesehen haben.

Herr Schwedler (Novo Nordisk): Ich werde versuchen, einen Teil der Frage zu beantworten und dann an meine Kollegin weitergeben, die in dem Fall gerne ergänzt. Bezüglich des Myokardinfarkts ist es korrekt, dass es in der jeweiligen Komponente des kombinierten Endpunkts unterschiedliche Effektrichtungen gibt. Allerdings muss man erwähnen, dass der in der PIONEER 6 nicht statistisch signifikant ist. Es gibt einen numerischen Nachteil, wenn man das so sagen möchte. Man sieht aber auch, wenn wir zum Beispiel auf der System-Organ-Class-Ebene sämtliche Herzerkrankungen sehen, die im Rahmen der Safety als schwerwiegend erfasst worden sind, dass es hier immer numerisch einen Vorteil gibt. Da ist der Punktschätzer noch bei ungefähr 0,87. Also, hier sieht man kein eindeutiges Signal, dass wir für bestimmte Herzerkrankungen einen Nachteil haben. Deshalb: Ja, es gibt hier einen numerischen Unterschied, was den Myokardinfarkt betrifft, aber er ist statistisch nicht signifikant. – Dann würde ich jetzt an meine Kollegin für den zweiten Teil der Frage übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? – Frau Dr. Nicola.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Ich würde gern etwas zum Thema Myokardinfarkt dahin gehend ergänzen, dass wir hier methodisch bedingt einmal die nicht tödlichen Myokardinfarkte unterscheiden und dann die tödlichen Myokardinfarkte oder auch noch dargestellt in den weiteren Sudden. Ich glaube, klinisch kann man diese beiden Ereignisse nur sehr schlecht auseinanderdividieren, weil der akute Myokardinfarkt ähnlich wie der Schlaganfall erst einmal ein akutes Ereignis ist, dessen Ausgang beim

Auftreten ungewiss ist. Wenn wir uns den Myokardinfarkt in der Gesamtheit anschauen, das heißt den nicht tödlichen Myokardinfarkt, den tödlichen Myokardinfarkt einschließlich Sudden Cardiac Deaths, bei denen meist ein tödlicher Myokardinfarkt mit maligner Rhythmusstörung dahintersteckt, dann sehen wir hier für Semaglutid keinen Nachteil, auch keinen numerischen Nachteil mehr, sondern einen kleinen Vorteil. Das möchte ich zum Thema Myokardinfarkt noch einmal ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nicola, danke schön, Herr Schwedler. – Jetzt habe ich Herrn Professor Lehrke, dann Frau Bickel mit ihrer zweiten Frage, anschließend Herrn Hastedt und Frau Biester. – Herr Professor Lehrke, bitte.

Herr Prof. Lehrke (DGK): Vielen Dank. – Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass die Pathogenese des Myokardinfarktes und des Schlaganfalls sehr ähnlich ist, und deshalb hier ein kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt, der ein arteriosklerotisches, kardiovaskuläres Ereignis abdeckt. Insofern ist aus meiner Sicht dieser primär gewählte Endpunkt, der kombiniert diese arteriosklerotische Gefäßerkrankung abgreift, durchaus konsistent verändert. Zweitens möchte ich aus klinischer Sicht darauf hinweisen – ich wehre mich dagegen, dass man davon spricht, dass das sehr kleine Effekte sind –, weil – das muss man schon sagen – uns diese neuen Medikamente, sowohl die SGLT2-Inhibitoren als auch die GLP1-Rezeptoragonisten, endlich die Möglichkeit geben, die Prognose von Patienten mit Diabetes zu verbessern. Das gelang über ganz viele Jahre durch eine alleinige HbA1c-Reduktion nicht. Insofern schaffen wir es jetzt, kardiovaskuläre Ereignisse bei Hochrisikopatienten zu reduzieren. Das ist ein Segen, und darüber freue ich mich. Von daher finde ich es schwierig, wenn wir hier von ganz kleinen Effekten sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lehrke. – Jetzt habe ich Frau Bickel, KBV, dann Herrn Hastedt, GKV-SV, und Frau Biester, IQWiG. – Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Im ersten Beschluss spielte auch die Retinopathie eine Rolle, nämlich die retinale Photo-koagulation, bei der man in der SUSTAIN-6-Studie einen Nachteil gesehen hat. Jetzt dazu noch einmal die Frage: Wenn ich das richtig verstanden habe, gab es in der PIONEER 6 keine verwertbaren Daten. Könnten Sie das noch einmal erläutern? An die Kliniker habe ich die Frage, wie sie diesen Endpunkt in der Praxis einschätzen. Kommt das unter der Gabe von Semaglutid gehäuft vor, oder ist das insgesamt ein Problem der GLP1-Analoga?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Kliniker? – Herr Gallwitz, bitte.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Es war so, dass man in der SUSTAIN-6-Studie, in der man die Retinopathieendpunkte genau erfasst und beobachtet hat, bei den Patienten, die eine sehr schnelle Glykämiesenkung hatten, tatsächlich mehr Ereignisse beobachtet hat. Das ist im Grunde genommen ein Befund, den man auch bei anderen Diabetestherapien sieht, wenn man die Glykämie sehr schnell senkt. Wir wissen das aus älteren Studien mit Insulintherapien. Man hat in neueren Studien mit Semaglutid und auch in der PIONEER-6-Studie keine weiteren Signale gefunden. Auf der anderen Seite wird es in Zukunft für diesen Endpunkt eine weitere Studie geben, die noch mehr Daten bringen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gallwitz. – Herr Professor Seufert.

Herr Prof. Dr. Seufert (DDG): Ich möchte das unterstützen. Es geht hier um die schnelle Absenkung der Glykämie, einer vorher nicht gut eingestellten Glykämie, durch ein blutzuckersenkendes Medikament hinsichtlich dieses Retinopathieendpunktes, und insofern ist es nicht spezifisch für GLP1-Rezeptoragonisten oder hier speziell Semaglutid. Wir kennen das, gerade auch Augenärzte kennen

das bei präexistenter proliferativer Retinopathie, also einer aktiven proliferativen Retinopathie. Wenn hier eine schnelle Blutzuckersenkung passiert, kann es sein, dass sich diese proliferative Retinopathie vorübergehend verschlechtert. Von daher ist es so, dass das nicht spezifisch für Semaglutid ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Seufert. – Frau Dr. Nicola vom pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Vielleicht darf ich das noch in zwei Punkten ergänzen, zum einen auf die SUSTAIN 6 eingehend. Ich möchte noch einmal klarstellen, dass wir bei den Patienten kein Signal gesehen haben, die vor der Studie keine diabetische Retinopathie hatten und wir wissen – das haben die Kollegen von den Fachgesellschaften schon ausgeführt –, dass eine vorbestehende Retinopathie der größte Treiber einer Komplikation, einer diabetischen Retinopathie ist. Das ist das, was wir in der SUSTAIN 6 betrachtet haben. Wir haben Komplikationen einer diabetischen Retinopathie betrachtet, also die Notwendigkeit zu einer Photokoagulation, die Anwendung von intravitrealen Substanzen, eine Glaskörperblutung oder im schlimmsten Fall eine diabetisch bedingte Erblindung. In den übrigen Studien – darauf sind die Kollegen schon eingegangen – haben wir kein Signal gesehen. Hier möchte ich noch einmal betonen, dass es pathophysiologisch keine Begründung dafür gibt, da wir keine GLP1-Rezeptoren auf der Retina haben, anders als zum Beispiel auf der Niere. Das ist der Punkt, den ich zum Thema SUSTAIN 6 gerne noch machen möchte.

Dann möchte ich gerne noch auf den Punkt keine verwertbaren Daten zum Thema Retinopathie in der PIONEER 6 eingehen. Hier möchte ich darstellen, dass dieser Endpunkt in der PIONEER 6 anders erhoben wurde. Er wurde nämlich nicht als Endpunkt erhoben, sondern wir haben hier eine Erfassung der diabetischen Retinopathie im Rahmen der AE-Erfassung auf der Ebene eines Preferred Terms. Diese Erfassung ist immer mit gewissen Unsicherheiten behaftet; denn die Erfassung erfolgte nicht nach einem standardisierten Protokoll oder auch keine zentrale Auslesung, sondern es entsprach der Meldung sozusagen als Arzneimittelnebenwirkung, so, wie die diabetische Retinopathie in der täglichen Praxis erhoben wird. Dazu muss man noch sagen, dass das sehr unterschiedlich sein kann. Auch da können vielleicht die Kollegen der Fachgesellschaften zustimmen. Wir wissen, dass das nicht immer so gemacht wird, wie wir uns das wünschen, dass nicht immer eine Untersuchung mit weitgetropfter Pupille stattfindet etc. Das heißt, die Beurteilung dieses Endpunktes ist damit schwierig, sodass das in der Beurteilung zu keinen verwertbaren Daten führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt noch mal Frau Bickel dazu Nachfrage, dann Herr Schwedler zur Klarstellung seiner Ausführungen von eben auf Herrn Hastedt zur HI, dann Herr Hastedt und Frau Biester. – Jetzt aber zunächst Frau Bickel.

Frau Bickel: Noch einmal die Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer: Warum haben Sie in der PIONEER-6-Studie eine unterschiedliche Operationalisierungen gewählt, was die Retinopathien angeht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Dr. Nicola.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Die Studie PIONEER 6 hat sich an die SUSTAIN-6-Studie angeschlossen. Aus den Daten, die wir aus der SUSTAIN-6-Studie erhoben haben, haben wir auch aus Sicherheitsaspekten Patienten mit einer proliferativen diabetischen Retinopathie zu Beginn der Studie ausgeschlossen. Deshalb erfolgte eine augenärztliche Untersuchung zu Beginn der Studie, sodass wir hier schon ein anderes Patientenkollektiv haben. Dann möchte ich noch einmal darauf hinweisen, dass wir zu der Fragestellung der diabetischen Retinopathie eine weitere Studie aufgelegt haben, die

FOCUS-Studie, die dieses als Endpunkt klar spezifiziert hat, die über fünf Jahre bei 1.500 Patienten angelegt ist und die sich dieser Fragestellung annimmt mit einem standardisierten Erhebungsprotokoll für die diabetische Retinopathie und mit einer zentralen Auswertung, sodass wir spätestens dann, denke ich, hier die letzten Unsicherheiten hoffentlich ausräumen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch mal Herrn Lüdtkke zur Retinopathie und dann Herrn Schwedler zur HI. – Herr Dr. Lüdtkke, bitte.

Herr Dr. Lüdtkke (Novo Nordisk): Ich wollte nur kurz ergänzen. Wir nehmen natürlich dieses Signal sehr ernst, basierend auf der Sicherheitsstudie FOCUS, haben aber auch den Blick auf die Sicherheitsdatenbank in der Versorgung. Derzeit gibt es keine Signale aus dem Versorgungsalltag, aber dennoch: Der Hintergrund, diese Studie zu machen, soll zeigen, dass wir zusammen mit den Behörden dieses Signal sehr ernst nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lüdtkke. – Herr Schwedler, jetzt noch mal HI, das war jetzt die Fragestellung, die von Herrn Hastedt adressiert worden war, danach Herr Hastedt und Frau Biester. – Herr Schwedler.

Herr Schwedler (Novo Nordisk): Ich wollte noch einmal auf diesen Endpunkt zurückkommen, weil wir, glaube ich, eine spezifische Antwort schuldig geblieben sind. Ich habe jetzt noch einmal in die Daten geschaut. Wenn man sich beispielsweise diesen Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, die Metaanalyse, anschaut, dann sieht man, dass hier der Punktschätzer bei 1,03 liegt. Wir haben auch keinerlei Heterogenität für diesen Endpunkt. Ich denke, das lässt zuerst einmal den Rückschluss zu, dass wir hier kein Signal sehen, sowohl nicht zum Vorteil als auch nicht zum Nachteil von Semaglutid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwedler. – Herr Hastedt und dann Frau Biester.

Herr Dr. Hastedt: Ich möchte noch einen anderen Punkt ansprechen, der uns insbesondere bei der PIONEER-2-Studie aufgefallen ist, und zwar dort beim SF36. Der G-BA bevorzugt grundsätzlich Responderanalysen. Das Dossier wurde zu einem Zeitpunkt eingereicht, nachdem das IQWiG das Methodenpapier 6.0 veröffentlicht hatte und dieses schon in Kraft getreten war. Deshalb die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Warum haben Sie keine Analysen mit dem Responsekriterium 15 Prozent eingereicht? Das wäre hier aus unserer Sicht wichtig gewesen, da Nachteile in der Lebensqualität im Raum stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hotzy.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Vielleicht als Erstes die kleine Klarstellung: Die Version 6 des Methodenpapiers des IQWiG ist nach Einreichung unseres Dossiers veröffentlicht worden. Für die PIONEER 2 waren in der Art keine präspezifizierten Responderanalysen angedacht. Zu dem Punkt, der jetzt angesprochen wurde, dass es dort nachteilige Effekte gibt: Wir haben bei der physischen Summenskala sowie bei der Einzeldomäne körperliche Rollenfunktion bei der Mittelwertdifferenz einen nachteiligen Effektschätzer. Wenn allerdings – da beziehe ich mich auf das Methodenpapier vom IQWiG – keine klinisch validierten Relevanzschwellen für kontinuierliche Endpunkte vorhanden sind, schlägt das IQWiG-Methodenpapier vor, dass man zur Ableitung des Zusatznutzens den Hedges'g berechnen muss. Wenn man sich den Hedges'g für diese Komponenten anschaut, sieht man, dass der keine klinische Relevanz nachweist, weshalb bei diesem Endpunkt auch kein Zusatznutzen abzuleiten

ist, weder vorteilig noch nachteilig. Das heißt, aus unserer Sicht besteht zwischen Empagliflozin und Semaglutid kein Unterschied in der Lebensqualität, wie wir ihn in der PIONEER 2 gemessen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hotzy. – Dazu jetzt auch noch Frau Bickel von der KBV und dann Frau Biester.

Frau Bickel: Das Methodenpapier sieht aber auch vor, dass Sie, wenn es nicht präspezifiziert ist, genau 15 Prozent auswerten können. Deshalb die Frage: Haben Sie das berechnet, und wenn Ja, können Sie uns das nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hotzy, haben Sie es berechnet?

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Nein, wir haben das nicht berechnet. Es dürfte aber nicht schwierig sein, das nachzuberechnen, wenn es gewünscht ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, das wäre gut, das wäre kein Schaden. – Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Biester.

Frau Biester: Vielen Dank. – Meine Frage, mein Kommentar hatte sich vorhin auf die Heterogenität bezogen, als eine Vertreterin vom pU meinte, es ist dann HbA1c, eine mathematische Heterogenität. Die Antwort finde ich ein wenig einfach, insbesondere, wenn man auf die Gesamtmortalität schaut, bei der es in verschiedene Richtungen heterogen ist. Das beantwortet die Frage nicht, aber mittlerweile hat ein Vertreter des Herstellers schon gesagt, dass es für die Gesamtmortalität keinen Erklärungsansatz gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch mal Frau Bickel. Frau Bickel, ich bin mir jetzt nicht sicher.

Frau Bickel: Nein, bei mir ist das erledigt. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere Anmerkungen, Fragen, Kommentare? – Sehe ich nicht. Ich sehe auch keinen mehr wild gestikulieren. Wortmeldungen habe ich auch keine mehr. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer – ich nehme an, Herr Dr. Lüdtker wird das machen – noch einmal die Gelegenheit geben, die letzte knappe Stunde zusammenzufassen und auf die wesentlichen Punkte hinzuweisen. Dann können wir diese Anhörung beenden. – Herr Lüdtker, machen Sie das?

Herr Dr. Lüdtker (Novo Nordisk): Sehr gerne, Herr Vorsitzender.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Herr Dr. Lüdtker (Novo Nordisk): Vielen Dank für die angeregte und anregende Diskussion. Gerne würden wir die Gesamtschau der vorgelegten Evidenzen wie folgt zusammenfassen: Für die SUSTAIN 6 hat der G-BA bereits einen Zusatznutzen für den Vorteil bei nicht tödlichem Schlaganfall vergeben. An dieser Evidenzbasis hat sich nichts geändert. Die PIONEER 6 zeigt unter anderem einen Vorteil bei der kardiovaskulären Mortalität. Dieser bedeutsame patientenrelevante Vorteil sollte in der Gesamtschau des Zusatznutzens vom G-BA entsprechend gewürdigt werden. Der Endpunkt MACE in den Studien kann bewertet werden; denn die Ereignisraten sind vergleichbar und konsistent positiv. Bei den Studien vergleichen wir gegenüber Standard of Care. Hier wird eine adäquate patientenindividuelle intensive glykämische und antihypertensive Therapie sichergestellt. Die Behandlung der

kardiovaskulären Risikopatienten entspricht somit den Empfehlungen der geltenden Leitlinien bzw. der regionalen klinischen Praxis. Die Metaanalyse bestätigt die langfristigen kardiovaskulären Vorteile und rechtfertigt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das gilt insbesondere bezogen auf die MACE-Risikoreduktion, die Reduzierung nicht tödlicher Schlaganfälle und die Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse. Für das Anwendungsgebiet B zeigt die PIONEER 2 unter anderem einen statistisch signifikanten Vorteil bei den schwerwiegenden zerebrovaskulären Komplikationen, woraus sich ebenfalls ein Zusatznutzen ableiten sollte.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Wir sind davon überzeugt, eine positive Studie SUSTAIN 6 plus eine positive Studie PIONEER 6 plus eine positive Studie PIONEER 2 können im Sinne eines therapierelevanten Nutzens für die Patienten im Ergebnis nicht Null ergeben. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und bleiben Sie gesund!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Lüdtko, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns in der letzten Stunde Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren haben, was hier an Erwägungen, Gesichtspunkten eingebracht worden ist und in unsere Bewertung einfließen lassen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Denjenigen, die uns jetzt verlassen und nicht an den weiteren Anhörungen teilnehmen, wünsche ich noch einen schönen Resttag, selbstverständlich auch Gesundheit und Friseurtermine. Ich habe heute Nachmittag einen Friseurtermin, also morgen bin ich nicht mehr in dieser Wildheit zu bewundern, was die Haarpracht angeht. Den Rest sehen wir um 14 Uhr zur Fortsetzung der mündlichen Anhörung wieder. Danke schön, dass Sie bei uns waren. Bis zum nächsten Mal! Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:15 Uhr