

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Lixisenatid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 23. Juli 2013  
von 11.45 Uhr bis 12.48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dippel  
Herr Novakovic  
Herr Prof. Dr. Paar  
Herr MSc Theobald

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

Frau Dr. Kretzschmar  
Frau Mathey

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

Herr Dr. Kress  
Frau Wilmer

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

Frau Dr. Jung  
Herr Otto

**Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Pahor  
Frau Orben

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

Frau Dr. Palm

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

Frau Dr. Schreeb  
Herr Dr. Mehlburger

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

Herr Prof. Dr. Gallwitz  
Frau Prof. Dr. Kellerer

**Angemeldete Teilnehmer des Universitätsklinikums Gießen (UKGM):**

Herr Prof. Dr. Dr. Bretzel

**Angemeldeter Teilnehmer der Universität Tübingen:**

Herr Prof. Häring

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

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

**Angemeldete Teilnehmer des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken  
Frau Schäfer

Beginn der Anhörung: 11.45 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich zur heutigen Anhörung im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens betreffend Lixisenatid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Basis der heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren ist eine Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Juni 2013. In dieser Dossierbewertung hat das IQWiG den Wirkstoff auf der Basis mehrerer Indikationen in Abhängigkeit von Vorbehandlungen klassifiziert und vier Gruppen gebildet, einmal den Wirkstoff plus Metformin, einmal den Wirkstoff plus Sulfonylharnstoff in zwei Teilpopulationen, dann plus Metformin und plus Sulfonylharnstoff, dann plus Basal-Insulin, gegebenenfalls plus Metformin. Das Ergebnis ist, grob zusammen gefasst, dass in keiner der vier Gruppierungen vom IQWiG ein Zusatznutzen gesehen wird, teilweise aufgrund der vorgelegten Studiendaten, die nicht aussagekräftig sind, teilweise auf der Basis der tatsächlich angestellten Vergleiche. Der pharmazeutische Unternehmer sieht dies in seinem Ursprungsdossier zumindest bei zwei Gruppen anders, als das IQWiG das in seiner Bewertung getan hat. Deshalb haben wir heute hinreichend Diskussionsstoff für diese Anhörung.

Wir haben heute eine Vielzahl von Personen, die anwesend sind. Ich will es salopp formulieren: Wir haben heute alle die hier sitzen, die auch in zwei Wochen hier sitzen, wenn wir die große Anhörung zu den Gliptinen haben.

Ich begrüße, bezogen auf das jetzige Verfahren, Herrn Dr. Dippel, Herrn Novacovic, Herrn Professor Dr. Paar und Herrn Theobald von Sanofi-Aventis, Frau Kretzschmar und Frau Mathey von Novo Nordisk, Herrn Dr. Kress und Frau Wilmer von Novartis, Frau Dr. Jung und Herrn Otto von Lilly, Frau Dr. Pahor und Frau Orben von AstraZeneca, Frau Dr. Palm von Bristol-Myers Squibb, Frau Dr. Schreeb und Herrn Dr. Mehlburger von Boehringer Ingelheim, Herrn Professor Dr. Gallwitz und Frau Professor Dr. Kellerer von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Herrn Professor Dr. Dr. Bretzel vom Uniklinikum Giessen, Herrn Professor Häring von der Universität Tübingen, Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch vom vfa sowie Herrn Dr. Wilken und Frau Schäfer vom BPI. Ich glaube, ich habe Sie alle genannt. Wenn ich jemanden vergessen haben sollte, dann bitte ich das für das Protokoll zu ergänzen.

Ich schlage vor, dass wir mit einem Vortrag von Sanofi zu den relevanten Punkten beginnen, wo Dissens herrscht, was Verwertbarkeit von Daten und inhaltliche Auswertungen der Daten angeht. Ich weise der guten Ordnung halber darauf hin – das muss ich jedes Mal tun, obwohl es jeder auswendig weiß –, dass wir ein Wortprotokoll führen. Benutzen Sie bitte Ihr Mikrofon, nennen Ihren Namen und die Institution, für die Sie sprechen. Ich weise darauf hin, dass wir die Stellungnahmen kennen. Ich bitte also darum, dass wir auf die Knackpunkte eingehen, die hier klar auf der Hand liegen.

Wer möchte beginnen? – Herr Professor Dr. Paar, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Sechs Millionen Diabetiker in Deutschland mit Typ 2: Basistherapie und das A und O sind Diät, Bewegung und Gewichtsabnahme – das steht außer Frage –, danach natürlich eine Therapie mit Tabletten, wobei Metformin inzwischen das wichtigste Medikament geworden ist. Hilft Blutzuckersenkung, oder hilft sie nicht? Mikrovaskulär, also an Augen, Nieren und Nerven, hilft sie nach UKPDS, Reduktion der Komplikationen um 25 Prozent. Makrovaskuläre Komplikationen, das ist eine bestehende Diskussion. Es gibt Studien, die darauf hinweisen. Es gibt auch enttäuschende Studien zur Blutzuckersenkung. Eine dieser Studien ist die ACCORD-Studie – sie hat hier in diesem Raum oft eine Rolle gespielt –, wo man nicht nur keinen positiven Effekt erreicht hat, sondern noch viel schlimmer: Man hat Patienten geschadet, man hat

mehr Probleme gesehen. Nach allem, was man heute weiß, hing das möglicherweise damit zusammen, dass man den Blutzucker zu rasch zu tief gesenkt hat.

Jetzt könnte man nach den ersten Stichpunkten sagen: Man braucht keine neuen Antidiabetika mehr, das Thema ist durch. Eine Komplikation ist allerdings noch nicht endgültig gelöst. Dazu können die Kliniker viel mehr als ich sagen. Zu meiner klinischen Zeit war diese Frage nicht gelöst; ich glaube, sie ist auch heute nicht gelöst. Das ist die Unterzuckerung, das sind die Hypoglykämien. Ein weiteres Problem, das jeder kennt, der Diabetiker behandelt, vor allen Dingen wenn er sie mit Insulin behandelt, was sich in vielen Fällen nicht vermeiden lässt, ist die Gewichtszunahme bei den Diabetikern.

Wir haben heute eine Substanz, deren Entwicklung sieben Jahre vor AMNOG begonnen hat. Ein Hauptziel der Entwicklung auch dieser Substanz war, positive Effekte in Bezug auf Hypoglykämien zu haben. Naturgemäß ist das Phase-III-Programm noch nicht mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss abgesprochen gewesen. Damals gab es auch noch kein AMNOG. Somit sind wir heute wieder in der Situation, dass die Designs dieser Studie vor AMNOG geplant wurden. Ich werde abschließend auf eine Studie hinweisen, wo wir von Ihnen schon gelernt haben. Es läuft eine Phase-III-Studie gegen Bolus-Insulin, wo wir die Endpunkte, genau aufbauend auf Ihr Beratungsgespräch im Februar 2012, im Konzern besprochen haben und die Entwicklungsabteilung das so integriert hat. Das ist unterwegs.

Wir haben eine aktiv kontrollierte Studie in der Phase III. Die ist gegen Exenatide, einen Klassenkameraden, gelaufen, also auch gegen einen GLP-Rezeptor-Agonisten. Diese Studie wird von den meisten europäischen Erstattungsbehörden angeschaut. Wir haben im Konzern herumgefragt. In zehn Ländern werden GLP-Agonisten durchaus als eine Vergleichstherapie akzeptiert, in einem Land auch DPP-4.

Jetzt zu Ihren Möglichkeiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie; Sie hatten das angedeutet, Herr Hecken. Im Beratungsgespräch hatten Sie Sulfonylharnstoffe gesetzt; so muss man das wohl nennen. Nach Label ist das eine Option; da kann man gar nicht widersprechen. Wenn man allerdings das Labeling von Lixisenatid liest, stellt man fest, Lixisenatid ist bei Erwachsenen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basal-Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Aus unserer Sicht ergeben sich zwei Dinge, erstens etwas sehr Sinnvolles: Man greift nicht gleich zur Spritze, sondern man gibt Dinge vorher. Lyxumia muss gespritzt werden. Zweitens wird man solche Spritzen erst einsetzen, wenn die Basistherapie versagt hat. Jetzt gibt es Patienten, die Kontraindikationen gegen Sulfonylharnstoffe haben. Das sind gar nicht so wenige. Wir werden in diesem Raum wahrscheinlich nie herausbekommen, wie viele es genau sind. Aber es sind doch einige Patienten, so will ich es einmal sagen. Wir könnten uns bei diesen Kontraindikationspatienten zum Beispiel schwer in einer Studie mit Sulfonylharnstoff vergleichen, weil das kontraindiziert ist.

Wie sieht es mit Insulin als zweckmäßiger Vergleichstherapie aus? Wenn Diät, Bewegung, Gewichtsabnahme und Tabletten nicht gereicht haben, wird man Insulin einsetzen. Das ist genau die Situation, wo man zum Beispiel Lyxumia oder auch Exenatide einsetzen kann. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat sich 2008 mit genau dieser Frage befasst und hat einen Therapiehinweis zu Exenatide geschrieben, in dem es heißt:

Der Einsatz von Exenatide

– also auch einem GLP-Rezeptor-Agonisten –

sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht

– hier nennt der Gemeinsame Bundesausschuss den BMI größer 30 –

vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist.

Dieser Cutoff bei 30, den der Gemeinsame Bundesausschuss gesetzt hat, ist nach meiner Einschätzung – ich habe jedenfalls keine Studien gefunden – nicht strikt evidenzbasiert, er ist nicht aus RCTs ableitbar. Trotzdem würde ich aus meiner medizinischen Sicht – wir sollten das vielleicht noch diskutieren – ihn als Orientierungshilfe für ausgesprochen sinnvoll halten. Der Arzt kann es leicht sehen. Es sind gerade diese Patienten mit dem hohen BMI, die eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, sehr hohe Insulindosen zu benötigen; das schreiben Sie auch in den Tragenden Gründen. Es sind auch die Patienten, die daher mit hoher Wahrscheinlichkeit noch weiter an Gewicht zunehmen. Das sind gerade die Patienten, wo die Nebenwirkung des Insulins, die Gewichtszunahme, wahrscheinlich am ehesten eine besondere Rolle spielt.

Ihr Therapiehinweis ist nach dem, was wir lesen können, in der Versorgungsrealität angekommen. Die GamSi-Daten des GKV-Spitzenverbandes zeigen, dass sich die Ärzte bei der Verordnung an diese regionalen Leitsubstanzquoten in den KV-Regionen halten. GLP-Rezeptor-Agonisten werden erst nach Versagen von Metformin und Sulfonylharnstoff und vor allem bei Patienten mit hohem BMI eingesetzt.

Eigentlich könnte man jetzt sagen: Wo ist das Problem? Das Problem liegt in der heutigen Anhörung – Sie haben das gesagt – in der Tat darin, dass doch Sulfonylharnstoffe – aus unserer Sicht: leider – als zweckmäßige Vergleichstherapie gesetzt sind. Wir haben uns bemüht, im Dossier indirekte Vergleiche gegen Sulfonylharnstoffe zu fahren, so will ich es einmal nennen, mit allen methodischen Problemen, obwohl – auch das muss ich sagen – wir das medizinisch schweren Herzens getan haben, weil wir eigentlich immer noch meinen, diese Substanzklasse wird nach Versagen von Sulfonylharnstoffen eingesetzt.

Die angeregte Entscheidungshilfe, bei einem BMI über 30 eher kein Insulin einzusetzen, ist in der Nutzenbewertung bisher nicht gewürdigt worden. Wahrscheinlich hängt es damit zusammen, dass man sagt: Es ist eine Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschusses, nicht RCT-basiert. Aber ich möchte trotzdem sagen: Ich halte es medizinisch, wenn man keine RCT-Daten hat – wir können es auch diskutieren –, vielleicht für eine ganz gute Orientierung. So haben wir das auch im Dossier dazustellen versucht. Ich will es mit dem neuen Gesetzestext, dem Dritten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, versuchen zu sagen. Ich bin kein Jurist, aber das ist die klassische Situation, wo man sagt: Mehrere Alternativen sind denkbar, eigentlich ist die Gabe von Exenatide zweckmäßig. Insofern würden wir nochmals dafür werben wollen, auch heute diesen Vergleich gegen Exenatide in die Überlegung zum Zusatznutzen einzubeziehen.

Zurück zu unserem Dossier. Wie haben wir versucht, den Zusatznutzen nach Versagen von oralen Antidiabetika zu bewerben oder auch zu belegen?, wie man es nimmt. Wir haben natürlich keine direkten Studien. Ich möchte darauf hinweisen – wir haben durchgezählt –: Nach Versagen von oralen Antidiabetika findet man mindestens acht verschiedene Möglichkeiten, weiter vorzugehen. Ich nenne einmal die Abkürzungen: BOT, SIT, CT, ICT, das ganze jeweils mit OAD, einmal mit einem, einmal mit zwei OADs. Es ist ärztliche Entscheidung, manchmal vielleicht auch ärztliche Kunst, sich da festzulegen. Ich glaube nicht, dass man für alle denkbaren Optionen Vergleichsdaten hat, weder direkt noch indirekt. Also haben wir uns auf etwas festgelegt und haben verglichen: Lixisenatid plus Metfor-

min plus SU versus Humaninsulintherapie plus Metformin plus SU. Warum gerade das? Erstens spielen diese Dreifachkombinationen in der Versorgungsrealität eine Rolle. Wir glauben, dass damit mehr als 50.000 Patienten aktuell behandelt werden. In schottischen und britischen Leitlinien, die auch für die pharmazeutische Industrie nicht die leichtesten sind, wird diese Sulfonylharnstofftherapie, die Fortsetzung, propagiert. Es gibt große Interventionsstudien – LAPTOP, APOLLO, 4T –, teilweise aus unseren Forschungsabteilungen, wo auch die Ethikkommissionen der Fortführung dieser Dreifachtherapie explizit zugestimmt haben, und wir sind der Meinung, dass fair nur dreifach gegen dreifach ist und dreifach gegen zweifach, wie teilweise diskutiert, eigentlich unfair ist. Ich persönlich war schon ein wenig erstaunt, dass sich das IQWiG so festgelegt hat, wo es doch gerade bei Dapagliflozin und Linagliptin sehr klar immer für faire Vergleiche plädiert hat. Eigentlich hatten wir gedacht, wir machen alles richtig, wenn wir dreifach gegen dreifach vergleichen. Aber es war wohl nicht so.

Was ist herausgekommen? Im indirekten Vergleich haben wir 40 Prozent weniger bestätigte symptomatische Hypoglykämien. Jetzt kann man natürlich sagen: Indirekte Vergleiche haben methodische Probleme. Das würde ich auch nie leugnen. Das kann man auch nicht, wenn man wissenschaftlich ausgebildet ist. Trotzdem ist eine 40-prozentige Reduktion symptomatischer Hypoglykämien und bestätigter Hypoglykämien nicht wenig. Wir werden wahrscheinlich gleich noch auf das Thema Ausgangs-/End-HbA1c kommen. Deswegen spare ich mir das jetzt. Selbst wenn ein Teil dieser 40 Prozent nicht stimmt, so stimmt doch ein Teil und ist darauf zurückzuführen, dass diese Substanzklasse den Blutzucker so senkt, wie er dann ist. Bei einem Blutzucker von 300 mg/dl wirkt die Substanzklasse stärker als bei einem Blutzucker von 150 mg/dl. Was das Gewicht betrifft – das ist in diesem Fall Nebenschauplatz –, gibt es auch hier einen Gewichtsunterschied von immerhin 3,6 kg zugunsten des Lixisenatid.

Wie sieht es mit randomisierten aktiv kontrollierten Studien aus? IQWiG und G-BA und AkdÄ haben recht, dass man das machen muss. Wir haben eine Studie laufen, in der Lixisenatid versus Bolus-Insulin nach Versagen von Basal-Insulin untersucht wird. 22 Länder, 500 Patienten eingeschlossen, und der Endpunkt ist, wie ich eben schon gesagt habe, genau der, den wir in der Beratung von Ihnen gehört und bekommen haben. Diese Schularbeit werden wir Ende nächsten Jahres abgeschlossen haben. Outcomestudien halten wir für absolut essenziell. Die FDA sieht das genauso. Das ist auch der Grund, dass die ELIXA-Studie läuft. Alle Details zur Studienplanung finden Sie transparent sowohl im Internet als auch in unserer Stellungnahme. Zusammengefasst: 6.000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, akutes Koronarsyndrom. Mit Datum vom 25. Juni sind 5.200 Patienten eingeschlossen. Primäre Endpunkte sind Tod aus kardiovaskulärer Ursache: Herzinfarkt, Schlaganfall oder erneutes akutes Koronarsyndrom. Es sind also harte Endpunkte. Auch diese Ergebnisse werden Ende nächsten Jahres erwartet.

Ein Zwischenergebnis ist schon jetzt bekannt. Wenn Sie sich im IQWiG und im G-BA auf diese Anhörung vorbereitet haben, werden Sie gesehen haben, dass Lixisenatid von der FDA zur Zulassung akzeptiert worden ist, und zwar um den Jahreswechsel herum, im Februar. Das war nur mit einer Interim-Analyse der ELIXA-Studie möglich. Die Daten sind für die FDA entblindet. Ich kenne sie nicht, und keiner von Sanofi kennt sie. Aber die Tatsache, dass die FDA diese Zulassung angenommen hat, ist ein indirekter Hinweis darauf, dass bisher diese Studie, was die Safety betrifft, zufriedenstellend verläuft.

Unsere Bitte daher abschließend. Wir bitten den Unterausschuss, alle vorgelegten Daten zu bewerten und nicht aus rein formalen Gründen einzelne Ergebnisse auszuschließen. Es gibt wirklich sehr viele verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien. Es wird nie möglich sein, gegen alle diese Therapieoptionen Direktvergleichsstudien durchzuführen. Wir sind aufgrund der vorgelegten Daten wirklich davon überzeugt, dass Patienten nach Versagen von Metformin und Sulfonylharnstoff und – bei aller

Schwierigkeit dieses Grenzwertes – bei hohem BMI einen Zusatznutzen von einer Therapie mit Lyxumia haben. Der Zusatznutzen liegt in allererster Linie in der Vermeidung von Hypoglykämien. Auch ist es nicht eine Substanz – das sage ich noch einmal –, die alle Patienten benötigen, sondern es gibt einzelne Patienten, die besonders davon profitieren. Die Direktvergleichsstudie, um den Hypoglykämievorteil zu zeigen, läuft. Sie wird mit dem Endpunkt durchgeführt, wie Sie das vorgeschlagen haben. Die Outcomestudie ist unterwegs. Ich habe schon gesagt: Die Annahme des Zulassungsantrags bei der FDA ist auch auf diese Interim-Daten zurückzuführen. – Vielen Dank für die Möglichkeit, das darzustellen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Paar. – Gibt es dazu Fragen? – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank für die Ausführungen, Herr Paar. Ich denke, Sie haben ganz richtig darauf hingewiesen, dass wir uns hier primär über die Hypoglykämien unterhalten, die diese Präparate verursachen. Gerade aus diesem Grunde ist mir unverständlich, warum Sie jetzt erneut davon sprechen, dass wir die indirekten Vergleiche aus formalen Gründen abgelehnt haben. Zunächst einmal sieht die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vor, dass indirekte Vergleiche vorgelegt werden können, wenn keine Direktvergleichsstudien da sind. In dieser Situation sind wir hier. Es wird aber ganz eindeutig darauf hingewiesen, dass nur solche Studien herangezogen werden können, die sich für diesen Vergleich eignen. Genau diese Prüfung haben wir vorgenommen. Dabei sind wir mitnichten formal vorgegangen, sondern wir haben uns genau diese Studien inhaltlich angeschaut, um zu prüfen, ob sie geeignet sind, zum Beispiel speziell die Frage: Hat das neue Präparat einen Vorteil bezüglich der Hypoglykämien?, zu beantworten. Sie haben unseren Bericht sicher sorgfältig gelesen; davon gehe ich aus. Dann sehen Sie, dass genau diese Frage dazu geführt hat, dass wir die indirekten Vergleiche nicht berücksichtigen konnten, weil in den Studien, die in diese indirekten Vergleiche eingegangen sind, das Hypoglykämierisiko ein ganz anderes war als in den Studien, die mit Ihrem Präparat vorgenommen wurden.

Dieser indirekte Vergleich ist deshalb nicht geeignet, die Frage zu beantworten: Gibt es unter dem neuen Präparat weniger Hypoglykämien als unter den Therapiealternativen? Wenn wir die Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen heranziehen, ist das im Grunde genommen ein falsches Ergebnis. Wir machen damit eine falsche Aussage zum Zusatznutzen. Das würde gegebenenfalls zu falschen Therapieentscheidungen führen. Das wäre aus meiner Sicht ein patientenrelevanter Schaden. Ich kann deshalb – vielleicht noch einmal – nicht nachvollziehen, dass hier erneut argumentiert wird, dass wir aus formalen Gründen diese indirekten Vergleiche abgelehnt haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Paar dazu.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Erst einmal haben Sie recht, und ich ziehe das Wort „formal“ zurück. Ich ärgere mich, dass ich es gebraucht habe. Denn ich hatte es genau so nicht gemeint. Ich meinte etwas anderes. Ich will mich auch gar nicht entschuldigen. Ich meinte, diese Studien sind deutlich vergleichbarer, trotz unterschiedlicher Designs und trotz unterschiedlicher Ausgangs-HbA1c-Werte, als Sie das hinterher gewertet haben. Wir kommen also zu einem anderen Ergebnis: Kann ich diese Studien miteinander vergleichen und in einen indirekten Vergleich tun? Das Wort „formal“ war fehl am Platze.

Der Punkt ist – wir haben das gestern in der Vorbereitung noch einmal gemacht –: Wir haben, was die Bewertung von blutzuckersenkenden Substanzen zwischen IQWiG und Sanofi angeht, eine recht lange gemeinsame Geschichte, wir haben zusammen viele Jahre über Lantus diskutiert. Wir haben

damals – das ist mir gestern in Erinnerung gekommen – bei Lantus eine Studie vorgelegt, die eine ganz wichtige Rolle gespielt hat. Das war eine Studie von Mullins et al. Da hat man sich genau der Frage gewidmet: Was passiert eigentlich, wenn das End-HbA1c in einer Studie 8 ist oder wenn das End-HbA1c in einer Studie 7 ist? Natürlich hat das IQWiG recht, und Sie haben recht, dass das per se Unterschiede bei Hypoglykämien erklären wird. Mein Punkt ist aber ein ganz anderer. Der indirekte Vergleich zeigt circa 40 bis 50 Prozent Unterschied zugunsten von Lixisenatid.

Selbst wenn man das Design abzieht und sagt: Das stimmt, da ist ein Fehler drin, kann man nach den älteren Daten vielleicht 20 Prozentpunkte abziehen. Dann bleiben aber noch 30 Prozent. Das ist das, wofür ich werben wollte. Das ist in der Tat nichts Formales, sondern das ist etwas Inhaltliches. Da haben Sie recht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Paar. – Herr Novakovic.

**Herr Novakovic (Sanofi-Aventis):** Ich möchte auf das Argument der Unterschiedlichkeit eingehen. Das, was vom IQWiG schriftlich dargelegt wurde, basiert auf den Ausgangswerten. Wir möchten aber darauf hinweisen, dass es vielleicht sinnvoll ist, sich auch die Endwerte in diesen Studien anzusehen. Denn die Endwerte zur Hypoglykämiedefinition korrelieren die Wahrscheinlichkeit über die Hypoglykämiewahrscheinlichkeit. Wenn man sich dann die Studien für die entsprechenden indirekten Vergleiche genauer ansieht – ich möchte dieses Gremium nicht langweilen, indem ich jeden einzelnen Wert herunterlese; das kann ich gerne nachholen –, sei es für Derosa, sei es für Robbins/Ligthelm, dann sieht man, die Unterschiede sind nicht so groß. Sie sind vorhanden. Das liegt in der Natur des indirekten Vergleiches: Best Available Evidence. Was richtig ist: die Bemessungsgrundlage, die IQWiG voraussetzt, wie die Differenzen zu definieren sind, damit eine Studie eingeschlossen ist oder nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Wieseler dazu.

**Frau Dr. Wieseler:** Wichtig ist natürlich nicht nur der Endpunkt der Studie, sondern auch der Verlauf der Studie. Abhängig von Ihrem Ausgangs-HbA1c haben Sie andere Verläufe, andere Unterschiede und damit auch andere Hypoglykämierisiken.

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

**Herr Theobald (Sanofi-Aventis):** Es geht hier um das Kriterium Ähnlichkeit von Studien bei indirekten Vergleichen. Bei Metaanalysen geht es um die Homogenität der Ergebnisse, und bei indirekten Vergleichen geht es um die Ähnlichkeit der Studien. Sie haben gesagt, unsere Studien wären den anderen nicht ähnlich. Das stimmt teilweise nicht. In einem Anwendungsgebiet war in unseren Studien zum Beispiel der Ausgangs-HbA1c mit allen anderen Studien gleich. Nur bei einer anderen Studie war der Ausgangswert etwas niedriger. Bei indirekten Vergleichen werden Effekte verglichen. Sie haben in Ihrem Papier von der GMDS/IBS selber geschrieben, dass die Untersuchung der Ähnlichkeitsannahme sehr subjektiv ist. Es gibt also keine offiziellen Kriterien: Wann sind Studien ähnlich, wann ist der HbA1c-Ausgangswert wirklich verschieden? Im Endeffekt schaue ich mir in einer Studie einen Effekt an, zum Beispiel ein Odds Ratio von Hypoglykämien, und vergleiche das mit einem Odds Ratio in einer anderen Studie. Ich betrachte jetzt nicht die Hypoglykämieraten selbst, sondern nur den Unterschied, durch ein Odds Ratio ausgedrückt.

Insgesamt, wie gesagt, ist die Ähnlichkeitsprüfung sehr subjektiv. Wir sind halt anderer Meinung als das IQWiG. Wir halten die Studien doch für ähnlich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Theobald. – Herr Häring, bitte.



**Herr Prof. Häring (Universität Tübingen):** Ich möchte auf Ihre Ausführungen, verehrte Kollegin, zur Bedeutung des Start-HbA1c und des End-HbA1c für die Hypoglykämievergleichbarkeit eingehen. Ihre Aussage ist meiner Meinung nach durch Daten nicht gedeckt. Es gibt bei den vorliegenden HbA1c-Ausgangswerten keine Beziehungen zur Hypoglykämiehäufigkeit. Aus der Pathophysiologie geht ganz klar hervor, dass vergleichbare Hypoglykämievoraussetzungen dann erreichbar sind, wenn in den Tagebereich titriert wurde. Zum Tagebereich hat der End-HbA1c eine Beziehung, aber der Anfangs-HbA1c an und für sich fast gar nicht. Das fiel mir in Ihrem Bericht eben auf. Deswegen bin ich hauptsächlich hergekommen. Das ist eine grundsätzlich pathophysiologisch falsche Interpretation dieser Daten. Da die Hypoglykämie aus meiner Sicht der wesentliche noch zu lösende Punkt in der Diabetestherapie ist, ist es sehr wichtig, dass man einmal pathophysiologisch international akzeptierte Standards für diese Analyse ansetzt. Das ist nicht der Anfangs-HbA1c-Wert, wie in Ihrem Gutachten geschrieben ist. Das ist der End-HbA1c. Sauber ist eigentlich, die letzten 12 Wochen HbA1c-Raten mit Hypoglykämieraten zu vergleichen. Ich habe also eine ernstzunehmende methodische Kritik an Ihrem Gutachten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, möchten Sie auf diesen Punkt eingehen, weil das unmittelbar an Sie adressiert und relevant ist?

**Frau Dr. Wieseler:** Ich kann nur den Punkt wiederholen, den ich schon vorhin genannt habe: dass es in der Studie um den gesamten Verlauf des HbA1c geht.

**Herr Prof. Häring (Universität Tübingen):** Darf ich erwidern?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie das.

**Herr Prof. Häring (Universität Tübingen):** Der Anfangsverlauf eines Abfalles von HbA1c und Fasting Blood Glucose in den ersten zwei, drei Wochen bis zu zwölf Wochen erzeugt noch gar keine Hypoglykämie. Also ist er nicht relevant. Das kann ich Ihnen an vielen Daten nachweisen. Relevant wird der Level dann, wenn Sie in den Bereich kommen, wo Undulationen des Blutzuckers nach unten zu einer Hypoglykämie führen können. Das ist bei einer Fasting Blood Glucose von 180 quasi unmöglich. Deswegen ist Ihre Argumentation pathophysiologisch nicht nachzuvollziehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler noch einmal.

**Frau Dr. Wieseler:** Das deckt sich insofern nicht mit den Daten, die wir in einer ganzen Reihe von Bewertungen gesehen haben, wo wir gerade in der Anfangsphase, wo es zur schnellen Blutzuckerabsenkung kommt, verstärkt Hypoglykämien sehen.

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

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Ich bin durchaus der Meinung, dass in den indirekten Vergleichen Potenzial steckt, dass man einen Effekt über- oder unterschätzt. Wir wissen wahrscheinlich beide nicht, Frau Wieseler, ob ich ihn über- oder unterschätze. Die Frage ist jetzt nur: Bleibt von dem indirekten Vergleich am Ende mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit noch ein Hypoglykämieunterschied übrig oder nicht? Da spricht viel Literatur dafür, dass das sehr wahrscheinlich ist. Deswegen wäre unsere Bitte, das im Zweifel für den Angeklagten zu werten und zu sagen: Das stimmt schon; es ist nicht ganz unwahrscheinlich, dass ein Hypoglykämievorteil übrig bleibt. Ich lehne mich nicht zurück und sage: Damit ist das Thema durch. Denn sonst würde nicht gerade diese Studie gegen Bolus-Insulin laufen. Das ist immer hypothesengenerierend. Das muss im direkten Vergleich verifiziert wer-

den. Diese Vergleiche sind unterwegs. Aber der Angeklagte hat eine Pharmakologie. Diese Pharmakologie sagt, dass die Blutzuckersenkung anders ist als bei Insulin. Sie richtet sich in der Stärke nach dem Ausgangs-HbA1c. Das spricht dafür, dass diese 40, 50 Prozent kein Zufall sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Herr Paar, Sie und auch der Wirkstoff sind kein Angeklagter. Sie werden hier freundlicher behandelt als im Strafgericht. Es geht auch nicht um die Frage, ob etwas schlecht ist, sondern es geht um die Frage, ob etwas besser ist als etwas, was ohnehin schon gut ist. Das ist der feine Unterschied. – Herr Gallwitz, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Ich wollte die Argumente von Herrn Häring unterstützen und diesbezüglich daran erinnern, dass es gerade in der ACCORD-Studie, die heute schon erwähnt wurde, nicht so war, dass die Menschen, die einen höheren HbA1c-Wert hatten, weniger Hypoglykämien hatten. Ähnliche Daten wurde dieses Jahr auf einem amerikanischen Diabeteskongress gezeigt, die das untermauern. Eines fand ich eine sehr interessante Studie, ähnlich aufgelegt wie die eine Studie, die jetzt Sanofi noch nachliefert, zur Intensivierung einer Insulintherapie im Vergleich zu einem Basal-Insulin plus GLP-1-Rezeptor-Agonist, die ganz klar gezeigt hat: weniger Hypoglykämien in der Kombinationstherapie GLP-1-Rezeptor-Agonist und Insulin.

Zum Zweiten ist noch aus dem Sulfonylharnstoffarm einer Studie zu berichten, an der ich auch beteiligt war. Das war der Vergleich Linagliptin als Add-on zu Metformin versus Metformin plus Add-on Glimepirid. Hier war es so, dass die Hypoglykämieinzidenz völlig unabhängig vom Ausgangs-HbA1c war und zum anderen unabhängig von der Glimepiriddosis, die eingesetzt wurde. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Gallwitz. – Fragen, Wortmeldungen? – Frau Malack.

**Frau Malack:** Sie hatten angemerkt, dass ein Vergleich einer Zweifachtherapie gegenüber einer Dreifachtherapie einen – so hatten Sie, glaube ich, gesagt – unfairen Vergleich darstellen würde. In ihrer Stellungnahme merken Sie an, dass die alleinige Verwendung von Sulfonylharnstoff im Lixisenatid-arm für Lixisenatid nachteilig wäre. Da stellt sich für mich die Frage, warum ich eine nachteilige Therapie auch in dem Vergleichsarm einsetzen sollte.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Ich glaube, man muss zwei Dinge unterscheiden. Das eine ist die Frage, was medizinisch sinnvoll oder vielleicht weniger sinnvoll ist oder wofür man sich als Arzt entscheidet. Das Zweite ist, wie man methodologisch einen indirekten Vergleich durchführt. Ich kann nur wiederholen: Ich bin von der Ausbildung her Arzt. Ich tue mich bei Lixi plus Met plus SU medizinisch und von der Indikationsstellung her schwer. Ich würde das bei vielen Patienten auch so nicht einsetzen. Aber für den indirekten Vergleich – es wird immer gefordert, Äpfel mit Äpfeln zu vergleichen – haben wir das gewählt. Ich verstehe, dass Sie da einen Widerspruch sehen. Er hängt einfach damit zusammen, dass die medizinische Antwort eine andere sein kann als das methodische Herangehen an einen indirekten Vergleich. Das ist der Grund.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist die Frage aus Ihrer Sicht beantwortet, Frau Malack?

**Frau Malack:** Ja, sie ist beantwortet. Ich kann aber dem Patienten in der Studie nicht schaden, damit der methodologische Vergleich sauber ist.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Das empfinde ich als eine gewisse Steilvorlage. Es ist ein indirekter Vergleich mit bereits durchgeführten Studien. Einen prospektiven Vergleich – jetzt verstehe ich

Ihre Frage – würde ich so auch nicht durchführen. Das würde bei mancher Ethikkommission wahrscheinlich auch ein Problem geben. Noch einmal: Wir sind in dieser Situation – deswegen habe ich das einleitend gesagt –, das Studienprogramm wurde vor AMNOG geplant. Das ist der Grund, warum wir das jetzt vorgelegt haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Direkt dazu, Frau Kellerer.

**Frau Prof. Dr. Kellerer (DDG):** In diesem Zusammenhang möchte ich anführen, dass ich es eigentlich überhaupt nicht verstehe, warum vom IQWiG die Dreifachtherapie von Metformin, Sulfonylharnstoff und Basal-Insulin als nicht medizinisch sinnvoll angesehen wurde. Das war die Fragestellung 3. Ich möchte nur darauf hinweisen, dass es ohnehin kaum wissenschaftliche Daten gibt. Sie alle kennen das DMP. Im DMP wird primär Metformin, dann Sulfonylharnstoff gegeben. Wenn das nicht ausreicht, ist es gängige Praxis, dass die Ärzte, vornehmlich Hausärzte, Insulin, und zwar vor allem Basal-Insulin, einsetzen, und zwar als Add-on zu Metformin und Sulfonylharnstoff. Das ist gängige Praxis. Wenn wir uns die Verordnungszahlen anschauen, sehen wir: Das ist Behandlungsrealität bei einer großen Gruppe von Typ-2-Diabetikern in Deutschland.

Ganz abgesehen davon ist es so, dass sowohl nationale als auch internationale Leitlinien diese Dreifachtherapien in keiner Weise explizit ausschließen. Ich würde sagen, bis vor kurzem gab es keine Daten dazu, die besagen würden, dass diese Therapie im Zweifelsfall mehr oder weniger sinnvoll als andere Dreifachkombinationen ist. Da – das muss ich ganz ehrlich sagen – kann ich nicht nachvollziehen, warum man in diesem Fall bei der Dreifachtherapie gesagt hat, sie ist medizinisch nicht sinnvoll, auf der anderen Seite scheint Lixisenatid, Sulfonylharnstoff und Metformin als Dreifachtherapie sinnvoll. Da sehe ich ein Ungleichgewicht. Es entspricht auch überhaupt nicht der Behandlungsrealität in Deutschland.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kellerer. – Direkt dazu, Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Wir beziehen uns da auf die aktuelle Leitlinie, die diese Therapie nicht empfiehlt.

Ich möchte vielleicht zu dem Vorschlag von Herrn Paar zurückkommen. Ich würde gerne mit Ihnen den indirekten Vergleich zu der Fragestellung Lixisenatid plus **Basal-Insulin** plus gegebenenfalls Metformin anschauen. Was mir da zunächst nicht klar ist, ist, warum Sie in diesen indirekten Vergleich die Studien, in denen zusätzlich Glitazone gegeben wurden, eingeschlossen haben. Da hätte ich eher als Basis die GetGoal, die Robbins und Fritsche gesehen, einfach von der Vergleichbarkeit der eingesetzten Therapien her.

Dann taucht das Problem auf, dass wir die Populationen nicht für hinreichend vergleichbar halten. Wir sehen die Unterschiede in den Ausgangs-HbA1c-Werten. Jetzt wurde daraufhin gewiesen, dass das nicht so relevant ist, weil es wenig Einfluss auf die Hypoglykämien hat. Dann ist mir allerdings nicht klar, warum in den Vergleichsgruppen zum Beispiel von GetGoal und Robbins so unterschiedliche Hypoglykämieraten auftauchen. Wir haben in GetGoal 22 Prozent in der Kontrollgruppe und in Robbins 48 Prozent Hypoglykämien in der Kontrollgruppe. Das sind doch relevante Unterschiede. Vielleicht können Sie dazu nochmals Stellung nehmen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Dippel.

**Herr Dr. Dippel (Sanofi-Aventis):** Vielleicht kann ich ein bisschen Struktur in die Diskussion bringen. Wir haben insgesamt drei indirekte Vergleiche eingereicht. Es besteht momentan die Gefahr, dass wir die Einzelheiten dieser drei indirekten Vergleiche vermischen. Die muss man alle für sich separat be-

trachtet analysieren. Ich würde erst einmal aufgreifen, was meine Vorrednerin, Frau Kellerer, gesagt hat. Zunächst einmal gilt es die Frage zu klären: Warum wurde der indirekte Vergleich im Teilanwendungsgebiet 3 vom IQWiG nicht inhaltlich bewertet? Er wurde deswegen nicht inhaltlich bewertet, weil das IQWiG der Meinung war, wir hätten die zweckmäßige Vergleichstherapie verfehlt. Wir haben aber gerade festgestellt, dass die Kombination aus Metformin, Sulfonylharnstoff und Insulin, in diesem Fall Basal-Insulin, eine versorgungspolitisch relevante Therapie ist, dass sie von mehreren Leitlinien unterstützt wird, dass es große Interventionsstudien gibt wie beispielsweise die 4T-Studie oder die APOLLO- und die LAPTOP-Studie, die alle von Ethikkommissionen genehmigt wurden, wo diese Dreifachtherapie gegen einen Komparator getestet wurde. Vielleicht sollten wir der guten Ordnung halber erst einmal mit diesem Teilanwendungsgebiet 3 fortfahren und die Frage klären: Warum wurde das nicht inhaltlich bewertet?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Weil es nicht der Vergleichstherapie entspricht.

**Frau Dr. Wieseler:** Genau. Das entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, und wir konnten der Argumentation des Herstellers hier nicht folgen, dass diese Dreifachtherapie eine relevante Therapie ist, unter anderem auch, weil sie in den Leitlinien nicht empfohlen ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dippel dazu.

**Herr Dr. Dippel (Sanofi-Aventis):** Dann würde ich zunächst darum bitten, zu sagen: In welcher Leitlinie wird diese Therapie nicht empfohlen? Das sollte man hier schon benennen. Es gibt, wie gesagt, eine Reihe von Leitlinien, die das empfehlen. Das haben wir in unserer Stellungnahme gesagt. Wir streiten nicht ab, dass die Therapie NPH plus Metformin plus Sulfonylharnstoff nur eine von mehreren möglichen Vergleichstherapien ist. Aber es ist eine relevante und in der Versorgungsrealität gelebte Therapie. Natürlich könnte man auch gegen andere Vergleichstherapien prüfen, aber Herr Paar hat auch schon gesagt, es gibt einen Strauß von Möglichkeiten, nach OAD-Versagen weiterzutherapieren. Es ist fast unmöglich, als Hersteller alle diese Prüfungen durchzuführen und dann auch noch in direkten Vergleichen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Möchten Sie direkt dazu etwas sagen, Frau Wieseler, oder gehen wir nicht besser der Reihe nach vor? Oder wollen Sie jetzt in eine Privatdiskussion eintreten?

**Frau Dr. Wieseler:** Nein. Ich denke, wir haben das in unseren Bericht geschrieben. – Vielleicht zu den Leitlinien. Es war die Nationale Versorgungs-Leitlinie und die der amerikanischen und europäischen Diabetes-Associations.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich will nur feststellen, wir haben eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Wir haben das beraten. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie ist von uns gesetzt, Punkt. Ob das richtig ist oder nicht, kann man an geeigneter Stelle diskutieren. Insofern braucht sich das IQWiG für eine von uns gesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht zu rechtfertigen. – Nur damit das, bei aller Freundschaft, in der Diskussion hier steht. Ob das richtig ist oder nicht, ist eine Frage, die wir faktisch immer zu beantworten haben.

Wir gehen jetzt der Reihe nach weiter vor. Frau Schäfer.

**Frau Schäfer (BPI):** Meine Punkte wurden schon genannt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dann kommt her Bretzel dran.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bretzel (Uniklinikum Giessen):** Ich möchte die Argumentation von Frau Kellerer und Herrn Dippel unterstreichen. Es ist absolute Realität. Man stelle sich den praktischen Arzt vor. Er hat nach Leitlinie in der Regel die erste Option zu wählen. Das ist das Metformin. Wenn mit Metformin das Ziel-HbA1c nicht erreicht wird, greift er zu einer zweiten Substanz mit mehr prandialer Wirkung. Das ist der Sulfonylharnstoff. Wenn das ausgereizt ist, geht er zur dritten Option und nimmt ein Basal-Insulin. Es macht natürlich keinen Sinn, das vom IQWiG in der Regel favorisierte Mischinsulin zu geben, sondern es macht nur Sinn, ein Basal-Insulin zu geben, idealerweise ein Basal-Insulin-Analogon.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Kellerer. – Ich möchte allerdings davor warnen, dass wir jetzt eine verbandsintern zu führende Leitliniendiskussion beginnen. Das können wir nicht. Wir können vielleicht als Windfall Profit in den Tragenden Gründen neue Diabetesbehandlungsleitlinien definieren.

**Frau Prof. Dr. Kellerer (DDG):** Vielleicht darf ich noch ergänzen, Herr Hecken, der guten Ordnung halber, zumal ich auch Leitlinienbeauftragte der DDG bin. Frau Wieseler, es ist explizit nicht so, dass die Dreifachtherapie ausgeschlossen wird. Wie sinnvoll oder wenig sinnvoll etwas ist, darüber kann man sicher lange diskutieren. Aber sie ist weder im ADA/EASD-Statement explizit ausgeschlossen noch in der NVL, die derzeit gar nicht als offizielle Version vorliegt. Auch letzten Oktober, als Sie sich darauf bezogen haben, war sie nicht explizit ausgeschlossen.

Alles Für und Wider ist differenziert diskutiert worden, für welche Patienten usw. usf. Da kann man sicher lange diskutieren, aber es ist Behandlungsrealität, und es ist eine relevante Gruppe. Deswegen würde ich diesen Vergleich schon heranziehen. Dass es medizinisch nicht sinnvoll ist, geben, mit Verlaub, die Leitlinien nicht wieder. Das fällt unter individualisierte Therapie. In Deutschland ist es eine ganz erhebliche Gruppe, die diese Dreifachtherapie noch hat, nicht zuletzt auch wegen der DMPs. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herr Paar, wollen Sie unmittelbar dazu etwas sagen? Ich habe noch einige andere Wortmeldungen vorliegen, aber wenn Sie unmittelbar dazu replizieren möchten, würde ich Sie vorziehen.

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Herr Hecken, Sie haben recht, wenn Sie uns mahnen, wir sollten den Ball flach halten. Es war auch nicht gemeint, dass wir die Setzung einer Vergleichstherapie kritisieren. Es ist schon völlig klar, dass das so passiert. Ich glaube aber auch, wenn man sich das rational anschaut, stellt man fest, dass das bei Diabetes nicht ganz einfach ist. Es gibt unheimlich viele verschiedene Optionen; wenn Sie sich die aufmalen, sind es sehr viele Kästchen. Auch in den Dokumenten von Ihnen nach der Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und denen im Internet gibt es gewisse Modifikationen. Denn es ist einfach schwierig. Man wird dort einmal ein „gegebenenfalls mit“, einmal ein „gegebenenfalls ohne“ finden. Wir wollen das nicht kritisieren. Mir ist ganz wichtig, dass Herr Theobald gleich noch methodisch etwas zu der Frage von Frau Wieseler sagt; denn das steckt letztendlich dahinter: Vergleichen Sie bei den unterschiedlichen Hypoglykämieraten nicht Äpfel mit Birnen? Herr Theobald kann das besser ausdrücken als ich. Aber ich glaube, er wird wieder darauf kommen, dass wir Odds Ratios vergleichen und im Prinzip genau das der indirekte Vergleich ist. Er kann das besser erklären. Aber noch einmal: Wir akzeptieren natürlich, dass Sie eine Vergleichstherapie setzen. Aber wann sollen wir es noch einmal diskutieren, wenn nicht heute? Das hat vielleicht unser Engagement gerade bei Herrn Dippel etwas befördert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wir schätzen Ihr Engagement. Wir kennen uns lange genug, dass wir uns wechselseitig im Engagement bremsen. Dass es schwierig ist, ist klar. Wenn man sich allein die Diagramme anschaut, die in diesem Dossier sind, dann merkt man einfach, dass es nicht simpel ist. – Als nächstes spricht Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich fasse mich ganz kurz, weil Sie das schon etwas entschärft hatten. Ich wollte nur noch darauf hinweisen, dass wir natürlich die zweckmäßige Vergleichstherapie überprüfen – das ist klar –, aber auch darauf hinweisen, dass die Frage, ob etwas in der Praxis angewendet wird, wenn das überhaupt belegt werden kann, nicht das Entscheidende sein kann. Denn es werden auch Dinge angewandt, die nicht evidenzbasiert sind, wie Sie sicher wissen. Die Frage, ob etwas in der Leitlinie explizit ausgeschlossen wurde, kann gar kein Kriterium sein. Danach könnte man alles nehmen, was in der Leitlinie nicht erwähnt wird. Uns hilft es natürlich, wenn wir auf Punkte hingewiesen werden, die wir vielleicht nicht berücksichtigt haben. Aber auf dieser Ebene hilft es nicht weiter.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Müller. – Herr Dintsios.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Ganz schnell zwei Kommentare. Frau Wieseler hat auf den Verlauf der Hypoglykämien hingewiesen, wie sie sich in den Studien gestalten, auch auf das Phänomen, dass sie vor allem am Anfang gehäuft auftreten. Das mag sein. Aber es gab auch Fälle – ich erinnere an die Linagliptin-Bewertung, wo es eine bimodale Verteilung gab und wir nach etlichen Wochen noch einmal das Phänomen hatten. Deswegen würde ich es nicht dabei belassen; denn sonst entsteht der falsche Eindruck, dass alle Hypoglykämien gleich beim Intensivieren bzw. Titrieren entstehen. Das wäre dann interventionsbezogen. Das möchte ich schon richtigstellen.

Herr Hecken, ich bin Ihrer Auffassung, dass Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie setzen. Das ist rechtlich auch so vorgesehen. Nichtsdestotrotz gab es in der Vergangenheit Fälle, wo das IQWiG sie anders operationalisiert hat. Ich nenne ein Beispiel: Rilpivirin. Da haben Sie etwas gesetzt. Das IQWiG hat das nicht voll übernommen, hat die Diskussion etwas modifiziert, etwas anders operationalisiert. Das heißt, einen gewissen Gestaltungsfreiraum sehe ich schon in der Empirie, so wie ich sie hier angetroffen habe.

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

**Herr Theobald (Sanofi-Aventis):** Es geht um die Frage von Frau Wieseler. Es war jetzt allerdings ein anderes Teilanwendungsgebiet, nämlich Lixi plus Basal. Ausgangspunkt war, dass in der GetGoal-Studie die HbA1c-Werte sowohl bei Lixi plus Basal als auch bei Basal alleine bei 8,4 lagen, in der Robbins-Studie bei Mischinsulin bei 7,8 und bei Basal auch bei 7,8. Die HbA1c-Senkungen waren in beiden Fällen etwa gleich. Das heißt, Lixi plus Basal -0,7, Basal -0,4. In der Robbins-Studie war Mischinsulin -0,7 und Basal auch -0,4. Die Hypoglykämieraten waren in beiden Studien unterschiedlich. Die waren in der GetGoal-Studie mit einem höheren Ausgangswert bei Lixi 28 Prozent und bei Basal-Insulin 22 Prozent. Bei Robbins waren sie bei Mischinsulin 52 Prozent und Basal-Insulin 49 Prozent; das Niveau war einfach höher. Aber bei indirekten Vergleichen betrachte ich den Effekt und nicht die absoluten Häufigkeiten. Das heißt, das Odds Ratio, das Chancenverhältnis, war bei GetGoal bei 1,4 und bei Robbins 1,12. Das heißt, Lixi war etwas schlechter gegenüber Basal-Insulin als Mischinsulin gegen Basal-Insulin, sodass insgesamt ein Odds Ratio, das ich sozusagen betrachte, von 1,25 herauskommt. Es ist eben die Frage, ob dieses Ergebnis anders gewesen wäre, wenn die HbA1c-Ausgangswerte näher beieinander gelegen hätten. Das ist eine subjektive Einschätzung. Man be-

trachtet bei indirekten Vergleichen die Effekte und nicht die absoluten Häufigkeiten zum Beispiel von Hypoglykämien; der Unterschied jeweils in den Studien wird fortgesetzt.

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

**Frau Dr. Wieseler:** Das ist vollkommen richtig, das ist uns auch klar. Es ging hier nur darum, dass wir das als Indikation dafür sehen, dass die Populationen unterschiedlich sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es noch Anmerkungen, Fragen, weitere erörterungsbedürftige Punkte? – Der entscheidende Punkt ist: Indirekter Vergleich, ja oder nein, hopp oder topp? – Herr Gallwitz.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Wenn es bei „Anmerkungen“ noch um andere Themen geht, würde ich gern noch einen patientenrelevanten Punkt ins Spiel bringen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, gern. Ich mache jetzt die Diskussion auf. Sie können im Prinzip andere aus Ihrer Sicht relevante Punkte ansprechen.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (Deutsche Diabetes Gesellschaft):** Ich möchte gern den patientenrelevanten Punkt für die Indikation 4 ansprechen. Wir haben bei Patienten, die schon Basal-Insulin haben, häufig die Schwierigkeit, wenn sie damit nicht gut eingestellt sind: Wie geht es weiter? Wenn man dann die Insulintherapie erweitert und für eine intensiviertere Therapie aufmacht, kommen dafür viele Patienten, gerade ältere Patienten, aufgrund der Schwierigkeit und Schulbarkeit nicht so gut in Frage. Ich denke, dass hier mit der sehr einfachen Kombinationstherapie GLP-1-Rezeptor-Agonist und Basal-Insulin ein Großteil der Patienten doch besser und sicherer behandelt ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Professor Gallwitz. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich hätte eine Frage zu den indirekten Vergleichen. Es wurde schon kurz gesagt. Es ist richtig und wichtig, dass wir das hier diskutieren; das ist eine inhaltliche Frage. Ob ein bestimmter Unterschied ein Indikator für einen Unterschied in der Gruppe ist, darüber muss man reden. Sie sagen, es ist sozusagen ein Indiz. Aber ich denke, es wäre schön, wenn sich die Experten dazu noch äußern. Das ist gerade das, worüber wir Informationen brauchen. – Das nur ganz allgemein.

Jetzt die Frage: Wie groß ist der Unterschied in zwei verschiedenen Gruppen? Sie haben gesagt, es wird nicht der Gesamteffekt betrachtet, sondern der Unterschied, und die beiden werden miteinander verglichen. Aber Sie würden jetzt nicht sagen, es ist unabhängig davon, von wo man ausgeht, ob man nun von einem Wert von 20 oder von 50 ausgehend einen Unterschied von 30 hat? Das könnte durchaus ein Unterschied sein. Oder sehen Sie das anders? Würden Sie jetzt sagen, es ist die Differenz, und es ist egal, wozu?

**Herr Theobald (Sanofi-Aventis):** Ich bin Statistiker und kein Mediziner. Es ist auch eine medizinische Frage, ob der Effekt, das Odds Ratio oder Risk Ratio oder was auch immer, zwischen den beiden Gruppen davon abhängt, ob der HbA1c höher oder niedriger lag. Das ist schwierig zu beurteilen; das ist sehr subjektiv.

**Frau Dr. Müller:** Aber Sie würden zustimmen, dass das diskutiert werden muss.

**Herr Theobald (Sanofi-Aventis):** Ja.

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

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage zur Wirksamkeit beziehungsweise zur Sicherheit. Dem EPAR konnte ich entnehmen, dass sich bei der Gabe von Lixisenatid Antikörper bilden. Was hat das für Auswirkungen auf die Therapie?

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Ich würde gern auf die Frage von Frau Müller zurückkommen. Ich muss Ihnen ehrlich sagen, Frau Müller, wir kennen die Antwort nicht. Ich sage das ganz offen. Führen die Unterschiede der Ausgangspopulation dazu, dass ich die Odds Ratio am Ende gar nicht mehr verwenden darf? Das ist genau Ihre Frage. Es wäre völlig unredlich, wenn ich sagen würde: Es ist nicht so. Ich glaube – jetzt kommt ein Glaube, dass das in der Tat ein Confounder ist, also ein Faktor, der stört. Keiner von uns weiß aber, wie groß er ist. Deswegen brauchen wir in diesen Bereichen kontrollierte randomisierte Studien, um das genauer zu beantworten.

Es geht im Moment aber um etwas anderes. Es geht darum: Verwerfe ich – das ist jetzt wieder zu hart, aber Herr Hecken hat es gesagt – diese indirekten Vergleiche komplett, oder schaue ich sie mir unter der Brille an, dass ich sage: Das ist vielleicht ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen? Das ist ja die Grundfrage, die Herr Hecken formuliert hat. Ich glaube, das haben wir jetzt gut herausgearbeitet. Aber es wäre völlig unfair – Frau Wieseler hat genauso geantwortet –; denn keiner von uns weiß das. Es kann auch sein, dass Frau Wieseler komplett recht hat und sagt, der Unterschied in den Ausgangspopulationen ist so groß, dass ich das gar nicht anschauen darf. Ich glaube das nicht. Dafür sind – vielleicht schauen Sie sich das noch einmal genau an – die Hypoglykämieeffekte zu groß. Die haben eine pharmakologische Ursache.

Zu den Antikörpern würde ich gern an Herrn Novakovic übergeben.

**Herr Novakovic (Sanofi-Aventis):** Danke für die Frage. Der EPAR schlüsselt auf der Basis von verschiedenen Studien, die wir in der Zulassung hatten, auf: Was passiert bei Patienten oder Patientinnen, die antikörperpositiv sind, versus -negativ, und hat das einen Einfluss auf die HbA1c-Senkung? – Hat sie nicht.

Das steht im EPAR geschrieben. Bei den positiven sind es 0,81 versus derjenigen, die keine Antikörper hatten, da sind es 0,83, also kein Unterschied. In den weiteren Analysen wurde geschaut: Wie ist das quantifizierbar? Da wir eine unterschiedliche Methodik hatten, um die Antikörper zu analysieren versus den existierenden GLP-1, sind wir noch einmal ins Detail gegangen, Quantifizierungslevels. Ich möchte die Zahlen jetzt nicht im Detail ausführen; sie sind im EPAR aufgeschlüsselt. Es gibt Kohorten, die höhere Antititer haben. Selbst in diesen Kohorten, die positiv sind und höhere Antititerlevel haben, sind die HbA1c-Senkungen immer noch im Bereich dessen, was zur Zulassung reichte. Somit kommt der EPAR, das heißt das CHMP, zu der Schlussfolgerung, dass Antikörpertiter per se kein Prädiktor für Wirksamkeit oder Nebenwirkung ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Gut, die zur Zulassung geführt haben. Das haben Sie gerade ausgeführt. Aber was ist mit den Langzeitdaten?

**Herr Novakovic (Sanofi-Aventis):** Der EPAR bildet die Daten der 24 Wochen ab. Das ist auch das Zulassungskriterium. Wir haben den Zulassungsbehörden Daten zu 76 Wochen geliefert. Wenn Sie sich die Daten anschauen, dann sehen sie, die positiven sind bei 0,7 und die negativen bei 0,96. Es



zieht sich genauso weiter. Das heißt, auf Langzeitdaten gibt es keinen. Das ist abgesehen davon vergleichbar mit den Ergebnissen innerhalb der Klasse.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Kellerer.

**Frau Prof. Dr. Kellerer (DDG):** Ich wollte in Ergänzung noch einmal sagen: Auch bei der Insulintherapie wissen wir seit langem, ungefähr 80 Prozent der Menschen, die wir neu auf eine Insulintherapie einstellen, entwickeln Antikörper. Wahrscheinlich ist es generell so, wenn man eine Peptidtherapie macht. Die Antikörpertiter gehen aber herunter. Bei Insulintherapie sind sie nach zwei Jahren bei höchstens der Hälfte angelangt oder liegen noch niedriger. Es ist kein spezieller Inkretinmimetikaeffekt, sondern wahrscheinlich generell bei Peptid. Wir kennen es sehr wohl von der Insulintherapie. Das sieht man sehr häufig.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Bretzel, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Bretzel (UKMG):** Ich darf die Ausführungen von Frau Kellerer unterstreichen. Unabhängig davon, ob Sie ein Analogon nehmen oder ein natürliches Peptid, es kommt immer zu dieser Bildung. Das ist ein Sockelbetrag, der sich in aller Regel in der Größenordnung unter 10 Prozent bewegt und mit der Zeit sogar wieder nachlässt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? – Das ist nicht der Fall. Wer möchte das Schlusswort sprechen?

**Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis):** Vielen Dank für die Anhörung und für das Ausdiskutieren der Punkte. Ich denke, Sie haben es auf den Punkt gebracht. Die Frage ist: Darf man sich die indirekten Vergleiche nicht doch ein bisschen anschauen? Es ist klar, dass wir heute dafür geworben haben. Das liegt auf der Hand; sie werden nicht jede Frage beantworten. Deswegen laufen randomisierte Studien. Vielleicht nicht ganz vergessen sollte man auch, dass Sie schon einmal wie ich – ich wiederhole das auch – einen medizinisch sehr vernünftigen Therapiehinweis zu einer anderen Substanz aus dieser Klasse geschrieben haben, in dem man eigentlich vom medizinischen Verständnis her Lixisenatid auch ganz gut wiederfinden würde, dass es eben bestimmte Patienten gibt, die nach allem, was man heute weiß, von der Substanz profitieren können. Das sind gerade die, die viel Insulin brauchen, die ein hohes Körpergewicht haben. – Das wäre mein Schlusswort.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich bedanke mich ganz herzlich für die rege Diskussion, für die aus meiner Sicht in Teilen spannende Diskussion. Wir werden jetzt im Lichte dessen, was hier vorgetragen wurde, die Frage zu prüfen haben: „Was beziehen wir in die Bewertung ein, wird es eine Nachbegutachtung geben oder nicht?“, und werden auf dieser Basis eine Entscheidung zu treffen haben, die mit Blick auf anstehende weitere Bewertungsverfahren im Bestandsmarkt, die von ähnlicher Studienlage ausgehen, in gewisser Weise möglicherweise präjudizierende Wirkung hätte. Vor diesem Hintergrund ist es, glaube ich, eine ganz schwierige Diskussion, die wir hier zu führen haben.

Danke für Ihre Beiträge, danke, dass Sie uns hier zur Verfügung gestanden haben. Sie können sich darauf verlassen, dass wir nicht übereilt und überhastet, sondern sorgfältig im Lichte dessen, was hier vorgetragen worden ist, entscheiden. Schönen Tag noch, soweit man das nach einer solchen Anhörung und bei dieser Hitze draußen wünschen kann! Bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 12.48 Uhr