

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Ertugliflozin (D-756)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 11. April 2022

von 14:50 Uhr bis 15:31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Dr. Bartmus

Frau Dr. Nill

Frau Rettelbach

Frau Dr. Tränkl

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Gallwitz

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)**:

Herr Prof. Dr. Lehrke

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)**:

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)**:

Herr Prof. Dr. Galle

Herr Prof. Dr. Wanner

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

Frau Dr. Kuckelsberg

Herr Dr. Lüdtke

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

Frau Böhm

Herr Dr. Henschel

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

Herr Dr. Görgen

Herr Dr. Wagner

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.**:

Herr Dr. Rasch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Entschuldigung, wir haben 20 Minuten Verspätung, weil die vorangegangene Anhörung ein bisschen länger gedauert hat; wir hatten jetzt nur 22 Sekunden zum Umstellen.

Ich begrüße Sie ganz herzlich zur nunmehr sechsten Anhörung am heutigen Tag, Ertugliflozin zur Behandlung des unkontrollierten Diabetes Mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, hier konkret Markteinführung. Basis: Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme Stellung genommen hat und zum anderen als Fachgesellschaften in einer gemeinsamen Stellungnahme die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Stellung genommen haben, außerdem als andere pharmazeutische Unternehmer Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG, Lilly Deutschland GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit überprüfen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, MSD, sind Herr Dr. Bartmus, Frau Dr. Nill, Frau Dr. Tränkl und Frau Rettelbach zugeschaltet. Dann habe ich schon Herrn Professor Gallwitz für die DDG gesehen. Herr Professor Müller-Wieland?

(Herr Prof. Dr. Gallwitz: Er hat gerade ein kleines technisches Problem! Er wählt sich noch einmal aus und kommt gleich wieder rein!)

– Er ist aber grundsätzlich da. Herrn Professor Sauerbruch sehe ich auch. Herrn Professor Lehrke habe ich nicht gesehen – Fragezeichen. Herr Professor Wanner und Herr Professor Galle sehe ich. Frau Dr. Kuckelsberg und Herr Dr. Lütke für Novo Nordisk sind anwesend, ebenso Frau Böhm und Herr Dr. Henschel für Boehringer, sowie Herr Dr. Görgen und Herr Dr. Wagner von Lilly. Bei Ihnen stimmt das irgendwie mit dem Gendern nicht; zwei Männer von einer Firma sind heute schon schwierig. – Herr Dr. Rasch ist immer noch da. Herr Rasch, Sie sind belastbar. – Jetzt frage ich noch einmal nach Professor Lehrke. – Er ist immer noch nicht zugeschaltet; dann versehen wir seinen Namen mit einem Fragezeichen. Herr Müller-Wieland wird ja dann gleich kommen.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einleitend Stellung zu nehmen. Anschließend treten wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde ein. Wir haben hier die Situation, dass wir Probleme mit der Anpassung der Patientengruppen etc. pp. haben, die im Zusammenhang mit der Änderung und Aktualisierung der zVT stehen. Dazu und insbesondere zu der neuen zVT werden wir aber gleich sicherlich auch noch einiges hören. – Bitte schön, das Wort geht an den pU. – Frau Rettelbach.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank, sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, dass wir an dieser Stelle die Möglichkeit haben, kurz unsere Sicht der Dinge darzustellen. Ich möchte, wie das bei uns üblich ist, zunächst meine Kollegen vorstellen. Das ist zum einen Frau Tränkl; sie ist zuständig für die Dossierfragen. Herr Bartmus ist zuständig für den Bereich Market Access, und meine Kollegin Frau Irina Nill kommt aus dem Bereich Medizin. Mein Name ist Anja Rettelbach, und ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Wie Sie eingangs schon erwähnt haben, steht mit Ertugliflozin nun allen Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes Mellitus und einer normalen oder einer leichten bis moderaten Einschränkung der Nierenfunktion unabhängig von der Dauer der Erkrankung, mit Begleitmedikation oder Komorbiditäten inklusive kardiovaskulärer Begleiterkrankungen eine weitere Therapieoption zur Verfügung.

Basierend auf der ersten Beratung in 2018 zu Patientengruppen und zVT hat MSD das Dossier aufgebaut, die bewertungsrelevanten Studien dargestellt und den Zusatznutzen abgeleitet. Nach einer zweiten Beratung Ende Oktober letzten Jahres kam es dann, wie Sie eingangs schon erwähnt haben, zu einer kurzfristigen zVT-Änderung und einer damit verbundenen Änderung der Patientengruppen. Eine Anpassung an diese neuen Patientengruppen war uns aufgrund der neuen Situation und aus zeitlichen Gründen leider nicht möglich. Allerdings steht Ihnen mit der bereits mit dem Dossier eingereichten kardiovaskulären Endpunktstudie VERTIS-CV eine prospektive multizentrische doppelblinde randomisierte Studie mit über 8.000 Patienten zur Verfügung, die aus Sicht von MSD alle klinisch relevanten Fragestellungen für die vom G-BA neu formulierten Patientengruppen und zVT beantwortet und den deutschen Versorgungskontext abbildet.

Der G-BA hat bisher den Stellenwert kardiovaskulärer Endpunktstudien für die Nutzenbewertung gewürdigt; fünf wurden zur Bewertung von Zusatznutzen herangezogen, eine, um eine neue zweckmäßige Vergleichstherapie zu etablieren. Daher liegt mit VERTIS-CV auch für die neuen Patientengruppen und zVT die bestverfügbare Evidenz für eine umfassende und lückenlose Nutzenbewertung vor, um eine abschließende Beurteilung zu ermöglichen.

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zeigen eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Morbidität bei patientenrelevanten Endpunkten. Insbesondere wollen wir hier die statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten von Ertugliflozin bei der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz hervorheben. Darüber hinaus entwickelten weniger Patienten eine schwere Herzinsuffizienz, und es kam zu weniger Hospitalisierungen wegen Angina pectoris. Es traten signifikant weniger Hypoglykämien auf, und auch die Nierenfunktion wurde positiv beeinflusst, und all das bei einem für die Substanzklasse bekannten Nebenwirkungsprofil.

Daher ergibt sich in der Gesamtschau aus Sicht von MSD gegenüber der neuen zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ertugliflozin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stellen uns nun gerne der Diskussion und Ihren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach, für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde: Wer möchte beginnen? – Als Erstes sehe ich Herrn Professor Sauerbruch, der sich gemeldet hat.

Herr Prof. Dr. Sauerbruch (DGIM): Vielleicht kann ich für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin als Dachgesellschaft nur einen kurzen Kommentar abgeben. Dieses Prinzip der Hemmung des Natrium-Glukose-Cotransporters in der Niere für Patienten mit Diabetes Mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen hat sich in den letzten Jahren als ein übergreifendes Therapieprinzip etabliert. Das ist sehr wichtig für die Allgemeininternisten. Insofern sollte man diesen SGLT2-Hemmer gerade der allgemeinen inneren Medizin zugänglich machen.

Bezüglich der spezifischen Fragestellung verweise ich dann auf die Kommentare zu den Schwerpunkten. Wie üblich kreist die Diskussion hier wieder einmal um die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aber ich möchte jetzt von der allgemeinen inneren Medizin auf die Schwerpunkte verweisen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Sauerbruch. – Ich stelle fest, Herr Müller-Wieland ist auch jedenfalls zu sehen; er hört uns auch. Dann können wir das im Protokoll noch nachtragen. – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, erste Frage.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Auch unsere neue Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der nationalen Versorgungsleitlinie geschuldet, die den SGLT2-Inhibitoren und auch den GLP-1-Analoga bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen einen hohen Stellenwert einräumt. Da wollte ich noch einmal die Frage stellen: Wenn man sich jetzt die VERTIS-CV-Studie anguckt, dann waren SGLT2-Inhibitoren in der Studie eigentlich ausgeschlossen, also zumindest in der Vergleichstherapie, was vom Wirkmechanismus sicherlich erklärbar ist, weil

es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Aber auf der anderen Seite gab es nur zu 5,3 Prozent bei der Abschlussvisite den Einsatz von GLP-1-Analoga. Das ist ja etwas, was eigentlich jetzt die NVL – sie ist jetzt ja schon seit einem Jahr draußen – spiegelt, und letztendlich hat sich das auch schon in der europäischen Leitlinie so angedeutet. Von daher sollte man primär schon einfach eine Kombination aus einem SGLT2-Inhibitor oder eben einem GLP-1-Analogen plus Metformin bei diesen Patienten einsetzen.

Da möchte ich jetzt trotzdem noch einmal fragen, wie Sie als Kliniker dazu stehen, ob Sie wirklich mit dieser neu festgelegten zVT, wo diese SGLT2-Inhibitoren und die GLP-1-Analoga auch bei uns eben eine so große Rolle spielen, tatsächlich einen Zusatznutzen dieses neuen Medikamentes gegenüber der von uns neu festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Gallwitz, Sie haben sich als Erster gemeldet. Herr Professor Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Danke, Frau Bickel, für Ihre Anmerkungen und Ihre Frage. – Ich denke, der Umstand, dass relativ wenig Patienten in der VERTIS-CV-Studie GLP-1-Rezeptor-Agonisten hatten, ist einfach der Tatsache geschuldet, dass die Studie ja schon vor einiger Zeit durchgeführt wurde und es ja immer klar ist, dass sozusagen, bis die Studie fertig und ausgewertet ist, Zeit voranschreitet.

Auf der anderen Seite ist der Anteil an 5,3 Prozent Patienten, die einen GLP-1-Rezeptor-Agonisten haben, im Grunde genommen in einer etwa ähnlichen Dimension, wie wir es in der Realität bei uns auch sehen. Insofern würde ich nicht kritisieren, dass in der Studie zu wenig Patienten einen GLP-1-Rezeptor-Agonisten hatten. Ich möchte auch noch einmal klar darauf hinweisen, dass die VERTIS-CV-Studie vom Design her und auch von der Durchführung her der EMPA-REG-Outcome-Studie sehr ähnlich war, der der G-BA einen Zusatznutzen zugewiesen hat. Gut, ich gebe zu, dass wir immer dieses Manko haben, dass wir nicht für alles ganz zeitnahe Evidenz haben, aber wir müssen mit der Evidenz leben, die wir haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber die Frage von Frau Bickel – ich will da nur mal nachhaken, Herr Gallwitz – war doch: Okay, wir betrachten das jetzt versus der alten zVT; da haben wir eben die Studie. Aber wir haben ja jetzt eine brandaktuelle neue zVT. Es ist egal, ob sie jetzt in der Studie umgesetzt ist oder nicht. Das ist jetzt so ein bisschen Bauchevidenz oder versorgungspraktische Erfahrung.

Die Frage von Frau Bickel war doch: Bezogen auf die brandaktuelle neue zVT, bei der wir eben die kardiovaskulären Outcomes berücksichtigt haben, bei der wir die Produkte und den neuen Wirkstoff hineingenommen haben, schreiben Sie ja alle gemeinsam, beträchtlicher Zusatznutzen und super toll, was ja alles gegenüber der alten zVT richtig sein kann. Aber kann man das so auf die neue, aktualisierte zVT übertragen? Dann hätten wir wahrscheinlich einen Fehler gemacht, oder Sie hätten jetzt wirklich einen Game Changer, wobei ich das Wort „Game Changer“ nicht in den Mund nehme, weil das ja nur die pharmazeutische Industrie in den Mund nimmt. Also müsste ich sagen, dann haben wir jetzt eine Sprunginnovation gegenüber der justament geänderten nationalen Versorgungsleitlinie. Da müssten Sie doch schon dransitzen und müssten doch da jetzt schon die zVT und alle Therapieschemata anpassen, wenn das so wäre.

Ich frage das jetzt bewusst einmal so überspitzt, weil das ja der klassische Fall der überholenden Kausalität ist. Wir waren auch ein bisschen stolz darauf, dass wir von Ihnen gelernt haben. Wir haben uns lange Jahre immer wieder kritisieren lassen, wir seien zu langsam. Jetzt waren wir eigentlich in dem Glauben, wir würden den Goldstandard abbilden. Und dann sagen Sie, beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber dem Goldstandard? Das ist ein bisschen schwierig. Das war einfach unser Problem. – Herr Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Gut, ich kann Ihren Kritikpunkt verstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das war keine Kritik; das war nur eine Frage, ganz einfach eine Frage am Montagnachmittag, denn ich habe ja auch ein bisschen Stolz, und da habe ich mir halt so Gedanken gemacht. – Entschuldigung.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich denke, dass Ertugliflozin jetzt nicht unter den SGLT2-Inhibitoren herausragt und ganz besondere zusätzliche Eigenschaften hat, sondern ich denke, es gehört einfach zu dieser Substanzklasse mit dazu und hat gegenüber den anderen klassischen Antidiabetika die Vorteile, und das haben wir in unserer Stellungnahme auch dargelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. Danke schön. – Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Frau Bickel, Sie haben natürlich eine völlig berechtigte Frage, und Sie, Herr Hecken, dass es kein Game Changer ist. Die Frage ist – und das ist es, was uns natürlich grundsätzlich bewegt –, wie man den jetzt selbstverständlich langwierigen Prozess von klinischen Studien dennoch sinnvoll und natürlich auch medizinisch plausibel rational mitträgt in dem AMNOG-Verfahren, was letztlich am Ende im zweiten Teil auch mit darüber entscheidet, was die Vergleichstherapie ist.

Wenn wir gemeinsam stolz sind mit der nationalen Versorgungsleitlinie und wir ja auch sehr stolz sind, dass der G-BA da auch in der Entwicklung der zweckmäßigen Vergleichstherapien mitgezogen ist, dann ist erst mal die Situation sowohl für uns wie natürlich für den pharmazeutischen Unternehmer, wenn in der Studie der erste Patient, glaube ich, August 2013 eingeschlossen wurde und wenn Sie verständlicherweise sagen: „Wir haben jetzt aber im Oktober 2021 eine neue Messlatte“, und das Verfahren im Januar beginnt, die Unterlagen eingereicht werden – natürlich, das ist ja alles berechtigt –, ein bisschen so, wie wenn die Regeln zehn Minuten, bevor das Fußballspiel zu Ende ist, geändert werden. Also, zunächst einmal muss man diesen Aspekt auch berücksichtigen.

Und deswegen würden wir schon sagen: Für uns ist es relevant und ein beträchtlicher Vergleich. Das heißt: Natürlich ist das ein neuer SGLT2-Hemmer, aber die Leitlinien und die Empfehlungen – und das steht auch drin, und das ist schon ein Unterschied – besagen, dass die SGLT2-Hemmer verwendet werden sollten mit – mit! – der entsprechenden Evidenz in den kardiovaskulären Outcome-Studien, und das müsste aus unserer Sicht auch für Ertugliflozin analog berücksichtigt werden. Das ist unser Punkt.

Wenn Sie dann sagen, die Spielregeln haben sich geändert, und deswegen gucken wir aus formalen Gründen VERTIS-CV gar nicht an, dann verlieren wir viele Daten für die Patienten, die in den Studien schon eingeschlossen worden sind; das ist, denke ich, diskussionswürdig. Und deswegen ist unser Anliegen: Ja, es geht um die SGLT2-Hemmer, es geht um die Substanzen. Und damit wäre es ein SGLT2-Hemmer mit kardiovaskulärem Benefit, was in den Leitlinien berücksichtigt ist. Dazu müsste man natürlich diese Studie entsprechend bewerten. Dann, glaube ich, ist es gar nicht das Thema, aber eine in dem Sinne vergleichbare Behandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, wir müssen da nicht mehr zurück zu Sulfonylharnstoff und Metformin?

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Herr Hecken, Sie wissen, was ich meine. Mir geht es schon erst – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, mir geht es auch ernsthaft darum, weil – –

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Wir wollen das gezielt in dem Prozess haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Wenn man plötzlich sagt, ob es acht verschiedene Vergleichstherapien im Gegensatz zu anderen Verfahren sind, dann sagen wir: In den Leitlinien steht SGLT2-Hemmer mit belegter Evidenz; und unser Anliegen wäre, dass diese belegte Evidenz auch entsprechend berücksichtigt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Wortmeldungen oder Anmerkungen dazu? – Nein. Dann Frau Bickel noch mal.

Frau Bickel: Sie haben eben das Verfahren zu Empagliflozin angesprochen, das ja nun schon 2016 durchgeführt wurde. Also, wir sind jetzt sechs Jahre später. Die europäische Leitlinie besteht schon länger, die eben den Stellenwert der GLP-1-Analoga als SGLT2-Inhibitoren hervorgehoben hat, und seit Anfang des Jahres 2021 gilt dies auch für die NVL, die das eben ganz stark nachgezogen hat. Vielleicht wirklich noch einmal, worum es geht: Der Zusatznutzen, der jetzt gezeigt werden muss, ist gegenüber anderen SGLT2-Inhibitoren, in dem Fall entweder Dapagliflozin oder Empagliflozin oder eben gegenüber Liraglutid, zu sehen. Da habe ich Sie jetzt so vernommen, dass Sie das nicht als „Game Changer“ sehen, sondern Ihnen wäre es nur wichtig, die Evidenz abzubilden. Das habe ich jetzt richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Evidenz abbilden – so habe ich es verstanden – im Vergleich zu den Komparatoren, an denen die anderen gemessen worden sind. Derjenige, der auf einmal die komplett neue zVT hat, der zeigt dann eben keinen Zusatznutzen, die anderen haben in bestimmten Subpopulationen beträchtlichen Zusatznutzen gehabt. Aber da hatten wir lange die Praxis, dass wir dann parallel dargestellt haben – das ist logisch, ist verstanden –, damit eben bei flüchtigem Lesen nicht der Eindruck aufkommt, dass der Leser sagt: Ja, die anderen hatten ja einen beträchtlichen, und der hat keinen, obwohl er sich jetzt gegen welche mit beträchtlichem Zusatznutzen verglichen hat. – Das ist logisch.

Also, Herr Müller-Wieland – so habe ich ihn verstanden – sagt: Man sollte zumindest die Daten darstellen, die der pharmazeutische Unternehmer hier generiert hat, um zu zeigen, dass es keine Unterlegenheit gegenüber den anderen in dieser Substanzklasse gibt. – Das war, kurz gesagt, das, was ich bei Ihnen vernommen hatte, Herr Müller-Wieland. Also nicht zurück zu Metformin und zu Sulfonylharnstoff, sondern – Ja, okay. – Frau Bickel noch einmal.

Frau Bickel: Ich habe tatsächlich eine weitere Frage, die Sie auch gestellt bzw. die Sie in Ihrer Stellungnahme aufgeworfen haben. Wir sind tatsächlich so vorgegangen, dass wir uns auch die Therapiekaskade der NVL angeschaut haben. Da haben wir auch mitgenommen, dass Insulin in der Therapiekaskade deutlich nach hinten gerückt ist. Das haben wir eigentlich in unseren Patientengruppen auch abgebildet.

Ich habe aber in Ihrer Stellungnahme auch festgestellt, dass Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe 1 kritisiert haben. Da haben wir ja eine patientenindividuelle Therapie aus verschiedenen Wirkstoffen bestimmt, die sich doch deutlich unterscheiden. Wir haben einmal eine Kombination von Metformin mit Sulfonylharnstoffen – und da sind ja die Sulfonylharnstoffe mit einem deutlichen Hypoglykämierisiko verbunden –, haben aber in der zVT jetzt erstmalig als Teil der patientenindividuellen Therapie eine Kombination mit Sitagliptin aufgenommen, weil das eben auch einen Zusatznutzen hat, und dann, um eben auch der NVL gerecht zu werden, eine Kombination von Empagliflozin und Liraglutid.

Aber Sie haben trotzdem in Ihrer Stellungnahme gesagt, dass das nicht korrekt sei. Vielleicht könnten Sie das noch mal erläutern. Also, aus unseren Versorgungsdaten sehen wir, dass die Sulfonylharnstoffe noch eine Rolle spielen – es ist also nicht so, dass sie jetzt komplett weg sind –, und das war ja auch die Position der AkdÄ in der NVL.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Bartmus.

Herr Dr. Bartmus (MSD): Das kann ich gerne beantworten. – Frau Bickel, Sie haben recht, wir haben in unserer Stellungnahme adressiert, dass die neue zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie eben mit VERTIS-SU – das ist unsere Studie, die wir im Dossier dargestellt haben – nicht mehr adressiert werden kann, weil in VERTIS-SU alle Patienten im Kontrollarm ausschließlich Metformin plus Glimepirid bekommen haben.

Insofern ist die Studie zwar geeignet gewesen, gegenüber der alten, initialen zVT einen Zusatznutzen abzuleiten. Wir können aber den Einwand des IQWiG verstehen, dass aufgrund der neuen, aktuellen zVT diese Studie nicht mehr passgenau ist, die zVT nicht adäquat umgesetzt werden kann und somit leider VERTIS-SU nicht mehr in der Lage ist, die hier zugrunde liegende, kurzfristig geänderte Fragestellung zu beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Wir haben es ja auch in der gemeinsamen Stellungnahme der Fachgesellschaften zumindest angemerkt. Ich will einfach noch einmal ergänzen, weil uns das schon in der Diskussion ein bisschen bewegt hat – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Achtung, Achtung!

(Zwischenrufe, weil jemand nicht stummgeschaltet ist)

Wer redet hier? – – So, Herr Müller-Wieland, noch mal, neuer Versuch.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Wir hatten diesen Punkt ja auch aufgegriffen, Frau Bickel und Herr Hecken, in unserer gemeinsamen Stellungnahme; wir haben ihn auch intensiv diskutiert, und er hat uns durchaus bewegt, denn es ist natürlich auch eine Schwierigkeit. Natürlich ist es sinnvoll: Wir haben diese nationale Versorgungsleitlinie, das zu machen.

Jetzt ist noch die Frage: Wie setzen wir das um, und was ist machbar? Jetzt kann man zumindest auch berücksichtigen, dass ein pharmazeutischer Unternehmer – und im Wesentlichen legen wir diese Innovation in Deutschland nun einmal in die Hände der pharmazeutischen Unternehmer – verständlicherweise durchaus erst einmal sehen will, ob eine gewisse Effizienz und Sicherheit besteht, und es dann auch gerne auf einen Zusatznutzen anlegt.

Der Zusatznutzen, die Vergleichstherapie ist natürlich, wenn man das so nennt, alles national, was alles kein Argument ist. Jetzt kommen wir aber an den Punkt „Oktober 2021“: Wir haben das neu gemacht, und Sie haben das berechtigterweise angemerkt. Da gibt es zwei Komponenten.

Der erste Punkt ist, und das ist allerdings das, was das IQWiG zumindest aus unserer Sicht in den letzten Verfahren immer häufiger benennt: Sozusagen per Design sollte es möglichst festgelegte Eskalationen des medizinischen Standards geben. – Da sagen wir ja immer: Der medizinische Standard ist das, was im Moment umgesetzt wird.

Jetzt kann man vielleicht darüber philosophieren, warum der nicht zu 100 Prozent umgesetzt wird; aber das ist der medizinische Standard in der Versorgungsrealität. Und es wäre eine völlig andere Studie, nämlich eine Therapiestrategiestudie, wenn man sagte, man eskaliert den Standard im Übrigen nicht so, wie er in der medizinischen Versorgung ist.

Der zweite Punkt ist aber – das war schon besonders deutlich jetzt bei diesem Verfahren –, Frau Bickel, dass wir insgesamt jetzt auf acht verschiedene Patientenpopulationen kommen; ich weiß es nicht mehr genau. Und gerade, wenn Sie auch die erste Gruppe nehmen und sie individuell ist, kommen wir auf viele, viele verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien. Und mit Verlaub, einige bei den Fachgesellschaften haben doch sehr viel Erfahrung, nicht nur über klinische Studien zu reden, sondern sie auch zu konzipieren und durchzuführen.

Das kann man gerne wollen, aber dann muss es irgendwo in irgendeinem Verfahren, und sei es im Methodenpapier, nachvollziehbar sein, wie man eine Studie mit acht verschiedenen zweckmäßigen Vergleichstherapien durchführen soll, und dies dann noch so, dass sie wissenschaftlich evaluierbar ist, und das in einem Zeitraum, der relativ kurz ist. Deswegen nur noch mal: Der Punkt ist ja zu Recht gemacht, aber im Anlegen des gesamten Verfahrens sollten wir natürlich einen Weg finden, der zumindest machbar ist und – so würden wir bei den Leitlinien sagen – auch die Transformation in die Praxis finden kann. Da waren wir schon überrascht.

Ich verstehe das, und das liegt jetzt an der nationalen Versorgungsleitlinie. Aber acht verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien, was grundsätzlich heißen würde, dass man fordert,

acht verschiedene Arme und diese im direkten Vergleich zu haben, das finden wir außergewöhnlich. – Aber Herr Wanner, glaube ich – wir haben darüber auch viel geredet –, kann das vielleicht noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne. – Herr Wanner, bitte.

Herr Prof. Dr. Wanner (DGfN): Das wäre ein deutschlandspezifisches Design, weil man ansonsten nur mit Schwierigkeiten auf die Weltbühne gehen kann oder diese Vergleichstherapien vom Design her auch zur Verfügung stellen müsste.

Wenn es ein deutschlandspezifisches Design in der Zukunft sein muss, was pharmazeutische Unternehmen machen müssen, dann wären das Studien mit mehreren Armen. Sodass man dann keinen harten Endpunkt wählen könnte, sondern einen Surrogatendpunkt nehmen müsste, weil das dann von der Gruppengröße her nicht bewältigbar wäre. Also, es ist interessant, wie man das in Zukunft diskutiert.

Man kann es jetzt hier nicht anwenden, denn vom Design her begann man mit VERTIS-CV wohl damit, dass man 2011 nachgedacht hat, um dann 2013 zu starten. In der VERTIS-SU-Studie weiß ich es nicht. – Also, kurzer Kommentar; danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wanner. – Sonstige Wortmeldungen dazu? – Nein. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Wenn Sie erlauben, würde ich dazu gerne einen Kommentar abgeben. Wir haben uns zumindest als KBV eigentlich auch immer dafür eingesetzt, diese kardiovaskulären Endpunktstudien auch anzugucken. Das war dann auch immer patientengruppenübergreifend. Das heißt, man hat es ja gar nicht mehr auf die Patientengruppen heruntergebrochen, sondern man hat sich quasi diese Studie angeguckt: Ist eigentlich die Anpassung der Therapie im Vergleichsarm adäquat gelaufen, ja oder nein?

Was man hier allerdings sieht, ist: Wir haben nur zu 5,3 Prozent überhaupt die GLP-1-Analoga eingesetzt, die SGLT2-Inhibitoren gar nicht. Also, da braucht man sich auch gar nicht diese ganze Studie anzugucken, weil die zVT da nicht umgesetzt ist. Das muss man einfach so sehen. Nichtsdestotrotz würden wir uns als KBV, wenn noch einmal so eine Endpunktstudie vorgelegt wird und dann aber auch die GLP-1-Analoga und die SGLT2-Inhibitoren, so wie es unsere zVT vorgibt, adäquat eingesetzt würden, dann immer dafür einsetzen, die Studie auch anzuschauen, unabhängig von den Patientengruppen. Aber hier ist das aus unserer Sicht ziemlich klar, weil die zVT, nämlich das, was primärer Bestandteil der zVT ist, eigentlich fast gar nicht eingesetzt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Wanner.

Herr Prof. Dr. Wanner (DGfN): Sie müssen ja regelrecht den SGLT2-Hemmer verbieten, weil Sie ja auch Angst haben, dass es sonst einen Drop-in in der Placebogruppe gibt, was die Studie zerstören würde. Also, das dürfte man nicht machen. Wenn Sie jetzt GLP-1-Rezeptor-Agonisten vom Design her einführen, dann müssten Sie das gegenwärtig zur Verfügung stellen und bei kardiovaskulär erkrankten Patienten obligatorisch machen, weil Sie sonst – die Aufsättigung in Deutschland liegt jetzt erst, glaube ich, bei 7 Prozent – die Studie nicht möglich machen können, weil die Ärzte das nicht nachvollziehen bzw. die Rekrutierung mit so wenigen Patienten nie enden würde. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Vielen Dank. – Frau Bickel, nur ganz kurz; ich will das auch nicht vertiefen. Wir haben das ja bereits ausgetauscht.

Der erste Punkt ist: Das kann man sehen, wie man möchte. Natürlich brauchen wir eine placebokontrollierte Effizienzstudie erst mal zur Effektivität und Sicherheit, und dann besteht berechtigterweise der Wunsch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das wäre eine separate

Studie. Dann wird es, wie Herr Wanner schon sagte, sicherlich keinen kardiovaskulären Endpunkt geben, und/oder man sollte sich dies im Verfahren überlegen, wenn man das komplett auszuschließen versucht.

Und das Zweite ist, Frau Bickel: Zum einen – ich glaube, das sehen Sie auch so – sollten wir uns schon alle Daten angucken und nicht von vornherein ausschließen. Und mir ging es – das war mein erster Punkt – darum, dass man sie nicht ausschließt, sondern um die vergleichende Akzeptanz der Werte. Ich komme auf diesen Punkt zurück.

Zum anderen muss man sich schon, Frau Bickel, natürlich auch bei der KBV Gedanken machen. Wenn man diese Endpunktstudien haben will – wie gesagt, erster Einschluss August 2013, erste Gedanken dazu 2011 –, dann ist es schwer, eine Vergleichstherapie vom Oktober 2021 aufzunehmen. Nun kann man sagen, das ist eben so, oder man kann versuchen, doch mit dieser großen Investition und dem gedanklichen Gut bestmöglich und auch adäquat im Umfeld umzugehen. Schlichtweg das ist unser Anliegen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will es zurückhaltend ausdrücken: Ich bin ein bisschen irritiert über diese Grundsatzdiskussion, die wir jetzt führen. Das, was wir jetzt diskutieren, ist nicht nur im Felde der Hämatonkologie, sondern im gesamten Feld der Onkologie unser tägliches Brot. Gehen Sie mal zum Wörmann und lassen Sie es sich von ihm sagen: Im Sekundenakt werden hier elementare Veränderungen bei zweckmäßiger Vergleichstherapie auch in frühen Therapielinien vorgenommen. Das ist also nichts, wo man sagen kann: Machen wir mal ganz easy, und das ist ja ohnehin siebte Linie, sechs Monate Leben. Hier wird es akzeptiert von den Fachgesellschaften. Da haben wir gesagt: Okay, wenn es dann eine Studie gibt, die man aus welchen Gründen auch immer, weil eben die zVT überhaupt nicht mehr dem Standard of Care entspricht, die man nicht mehr vernünftig betrachten kann und bei der am Ende gegenüber der neuen zVT kein Zusatznutzen herauskommt, dann ist das *kein* Nachteil für den jeweiligen Wirkstoff.

Hier wird jetzt aus meiner Sicht ein Kampf geführt: Irgendwo muss noch in einer Fußnote irgendwas gesagt werden. Und da bin ich jetzt im Augenblick – und ich sage das bewusst, in dem Wissen, dass das wörtlich protokolliert wird – ein klein wenig irritiert. Das führt dazu, dass man niemals wirklich einmal auf der Basis auch Ihrer nationalen Versorgungsleitlinie, Ihrer Veränderungen, anpassen kann. Da muss ich immer sagen: Alles, was in den letzten 20 Jahren in gutem Glauben auf die Schiene gesetzt worden ist, das gucken wir uns an und ordnen es irgendwo ein.

Wie gesagt, es gibt andere Therapiegebiete, hinsichtlich derer wir die Diskussion nicht führen. Da werden wir von den Fachgesellschaften geprügelt, dass wir eben nicht flott genug anpassen, und da ist das Standard. Und deshalb verstehe ich diese Diskussion jetzt – ich sage es zurückhaltend – nur eingeschränkt. – Aber jetzt hat Herr Gallwitz das Wort.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Nur ganz kurz: Ich wollte im Grunde genommen ähnliche Argumente bringen, wie sie Herr Wanner jetzt schon gebracht hatte, und auch noch einmal darauf hinweisen, dass es sehr schwierig sein wird, für solche Studien zu rekrutieren und auch sozusagen die Patienten im jeweiligen Arm zu behalten, weil das Ganze dann ja auch noch doppelblind stattfinden muss und das sehr schwierig wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gallwitz. – Noch mal Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Herr Hecken, ich glaube schon, dass wir doch Bewegung mit hineingebracht haben, wenn wir versuchen, gemeinsam sinnvoll zur Bewertung auch des Zusatznutzens im Bewertungsverfahren beizutragen. Ich glaube, das hat man über die letzten Jahre auch gesehen.

Der einzige Punkt, den wir eben gemacht haben: Da wäre, wie Sie eingangs ja auch erwähnten, die Frage der Unterlegenheit, und das ist die Frage, wie es kommuniziert wird. Um die Frage mit Herrn Wörmann – Sie wissen, ihn kenne ich bestens – geht es nicht. In der Onkologie –

jetzt müssten wir eine Grundsatzdiskussion führen – ist es ein völlig anderes Feld: was die Endpunkte angeht, was die Zeit angeht, was die Designs angeht. Insofern bitte ich das einfach nicht heranzuziehen. Das ist ein anderer Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann streiche ich Onkologie und nehme Hautkrankheiten etc. pp., wo wir durch Biologika in den letzten drei Jahren 24-mal die zVT geändert haben. Also, dann sind wir jetzt mal weg vom Krebs und sind bei einer chronischen Erkrankung mit längeren Krankheitsverläufen, mit längeren Krankheitsgeschichten, und dann ersetzen wir Wörmann, wobei ich gar nicht Herrn Wörmann nennen will, durch Professor Augustin, wo sich die zVTen überschlagen.

Wir sind jetzt hier im Bereich der Diabetologie Gott sei Dank in einem Bereich, der sich nicht so durch Alleinstellungsmerkmale auszeichnet, sondern hier sehen wir ja wirklich auch signifikante Fortschritte in den Therapieoptionen. Und der Preis eines signifikanten Fortschrittes ist, dass du irgendwann mal sagen musst: Das alte Zeugs kannst du eben in einer bestimmten Art und Weise nicht mehr sehen. Und ich bin da wirklich insoweit darüber angefahren, als wir die zVT ja jetzt auch nicht hier im stillen Kämmerlein geändert haben. Vielmehr gab es da einen langen Prozess und umfängliche Diskussionen. Deshalb bin ich heute mal so ein bisschen grundsätzlich.

Das ist jetzt zwar die sechste oder die siebte Anhörung – ich weiß es gar nicht mehr –, und eigentlich müsste ich jetzt dem Feierabend entgegendümpeln und die nächsten zwei noch machen. Aber das sind Diskussionen, die man irgendwann einmal führen muss, weil man nicht sagen kann: „Okay, wir aktualisieren es“, und dann holt man sich die Prügel ab. Wenn man es nicht aktualisiert, heißt es: Ihr kommt mit uralten Komparatoren. Ja, was machen wir?

Herr Müller-Wieland jetzt noch mal, und dann sollten wir aber auch wieder zu den Fachfragen kommen. Da gibt es ja noch genug. Dieser Grundsatzstreit führt, glaube ich, auch nicht so weit.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich bleibe bei dem ersten Punkt, den wir gemacht hatten – ich glaube, der war nachvollziehbar –, nämlich der Frage, dass ein SGLT2-Hemmer mit kardiovaskulärer Potenz vorliegt. Mehr war nicht unser Wunsch. Das war alles dargelegt, auch alles Methodische.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Nill.

Frau Dr. Nill (MSD): Ich wollte nur auf die Frage zurückkommen, warum SGLT2-Hemmer in der Studie nicht dabei sein konnten: Dies ist dem Protokoll geschuldet. Das war randomisiert, doppelblind; es hätte die Gefahr bestanden, dass SGLT2-Inhibitoren entweder im Placeboarm sind oder aber dass Patienten im Ertugliflozin-Arm zwei SGLT2-Inhibitoren bekommen.

Zu den GLP-1-Analoga gab es aber keinerlei Einschränkungen nur von dem Studienprotokoll. Im Gegenteil, die Ärzte waren angehalten, in regelmäßigen Abständen möglichst genau zu prüfen, dass die Patienten optimal therapiert werden. Die Therapie ist im Verlauf der Studie ja auch intensiviert worden. Das hat vielleicht zahlenmäßig nicht viel gebracht, aber es ist von 3,6 auf 5,1 Prozent der Patienten im Verlauf der Studie tatsächlich intensiviert worden. Das heißt, man hat in dieser Studie im Hinblick auf die GLP-1-Rezeptor-Analoga das getan, was getan werden konnte, und das entspricht auch noch dem heutigen Versorgungskontext in Deutschland, wonach tatsächlich immer noch sehr wenige GLP-1-Hemmer eingesetzt werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nill. – Fragen, bitte! – Keine mehr? – Ich sehe keine Fragen mehr von den Bänken. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht kurz zusammenzufassen. Anschließend könnten wir auch diese Anhörung beenden. – Wer macht das? Wieder Frau Rettelbach?

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank für die konstruktive und meines Erachtens auch sehr wichtige Diskussion. Ich glaube, es ist nochmals deutlich geworden, dass wir hier mit Ertugliflozin eine weitere sehr wirksame Therapieoption für die Patienten mit unzureichend unkontrolliertem Typ 2 Diabetes zur Verfügung haben. Das zeigen vor allem die Ergebnisse dieser kardiovaskulären jetzt viel diskutierten Endpunktstudie VERTIS-CV, deren Stellenwert aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung ebenso gewürdigt werden sollte wie bereits in vielen anderen G-BA-Verfahren geschehen.

Mit VERTIS-CV – meine Kollegin Frau Nill hat es gerade noch einmal deutlich gemacht – können auch viele der neuen Vorgaben des G-BA berücksichtigt und die damit verbundenen Fragestellungen durchaus beantwortet werden. Herr Professor Gallwitz hat anfangs auch noch einmal darauf hingewiesen, dass der Anteil der GLP-1-Analoga in VERTIS-CV wirklich dem entspricht, was im Moment auch im deutschen Versorgungsalltag zu sehen ist.

Deswegen sagen wir, dass man mit VERTIS-CV, wenn man sich die Daten anschaut, für vier der fünf neuen Patientengruppen und zVT durchaus die bestverfügbare Evidenz für eine umfassende und eben auch lückenlose Nutzenbewertung hat, um eine abschließende Beurteilung zu ermöglichen. Daher ergibt sich für uns aus der Gesamtschau sehr wohl ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ertugliflozin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an die Kliniker und auch an den pU, die uns jetzt hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier besprochen worden ist, zu diskutieren haben.

An dieser Stelle beende ich diese Anhörung. Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen. – Danke schön und dann bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 15:31 Uhr