

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Dapagliflozin (D-760)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 25. April 2022
von 12:01 Uhr bis 12:34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Shekarriz

Frau Dr. Laing

Frau Rohwedder

Herr Schulze

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD):**

Herr Prof. Dr. Neu

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

Frau Dr. Engelking

Frau Dr. Mehlig

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

Herr Dr. Görgens

Frau Dr. Bocuk

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

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, wir machen Anhörungen zu Verfahren nach § 35a SGB V. Nun haben wir ein neues Anwendungsgebiet für Dapagliflozin, konkret Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen. Basis der heutigen Anhörung ist das entsprechende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die sich hierauf beziehende Bewertung des IQWiG vom 10. März dieses Jahres. Dazu hat der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca Stellung genommen. Es gibt eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie, der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie sowie der Forschergruppe Diabetes e. V. München. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und Lilly Deutschland GmbH Stellung genommen. Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller hat uns ebenfalls eine Stellungnahme vorgelegt.

Ich muss zunächst, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen, damit das entsprechend protokolliert werden kann. Für AstraZeneca sind Frau Shekarriz, Frau Dr. Laing, Frau Rohwedder und Herr Schulze sowie von der Deutschen Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Gallwitz zugeschaltet. Herr Professor Dr. Neu von der AGPD ist noch nicht eingeloggt, jedoch von Boehringer Ingelheim Frau Dr. Engelking und Frau Dr. Mehlig, von Lilly Herr Dr. Görgens und Frau Dr. Bocuk sowie vom vfa Herr Bussilliat.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zur Erweiterung des Anwendungsgebietes zu adressieren. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Shekarriz, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Danke. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, heute Stellung zu nehmen. Ich möchte die Teilnehmer seitens AstraZeneca kurz vorstellen. Wir sind hier mit zwei Kolleginnen aus der Medizin, Frau Rohwedder und Frau Laing, sowie Herrn Schulze und mir aus dem Bereich Market Access. Heute sind wir hier aufgrund der Nutzenbewertung zu Dapagliflozin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes ab 10 Jahren. In meinen Eingangsworten möchte ich auf folgende Punkte eingehen: erstens den ungedeckten medizinischen Bedarf beim Diabetes im pädiatrischen Setting und wie Dapagliflozin diesen Bedarf deckt. Zweitens möchte ich auf zwei Punkte aus der IQWiG-Bewertung eingehen, nämlich die Unterteilung der Patientenpopulation und die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Zulassungsstudie, hier kurz 017 genannt, sowie den Evidenzübertrag.

Wir alle kennen Dapagliflozin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes sowie für die Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und zur Behandlung der Niereninsuffizienz. Für diese Patientengruppen hatte der G-BA bereits in vorherigen Bewertungen einen Zusatznutzen festgestellt. Seit dem 15. November 2021 ist Dapagliflozin auch für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes zugelassen. Wir sprechen hier von einer Erkrankung, die zwar primär bei Erwachsenen auftritt, jedoch ist es innerhalb der letzten Jahrzehnte durch zunehmenden Bewegungsmangel, häufig in Kombination mit einem veränderten Ernährungsverhalten, zu einem Anstieg von Übergewicht und Adipositas im Kindesalter gekommen, was parallel mit einer Zunahme der Typ-2-Diabetes-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen einherging.

Das Leitsymptom des Typ-2-Diabetes ist bei Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen identisch und durch die Hyperglykämie, also ein chronisch erhöhter Blutzuckerspiegel, gekennzeichnet. Die Manifestation der Erkrankung im frühen Kindesalter und die daraus resul-

tierende langjährige, über mehrere Jahrzehnte andauernde Krankheitsexposition ist mit einem mindestens vergleichbar hohen Risiko für das Auftreten von Begleit- bzw. Folgeerkrankungen wie bei den erwachsenen Patienten assoziiert. Der ungedeckte medizinische Bedarf und das Langzeitrisiko für Diabeteskomplikationen bei Kindern und Jugendlichen wird zusätzlich durch die limitierten Behandlungsmöglichkeiten verschärft. Im Gegensatz zur adulten Typ-2-Diabetes-Population mit einer differenzierten Therapielandschaft steht dem Patientenkollektiv der Kinder und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes nur eine sehr begrenzte Auswahl an Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Seit der Zulassung von Insulin und Metformin in den letzten Jahrzehnten wurden lediglich Liraglutid als Injektionsgabe und jüngst das oral einzunehmende Dapagliflozin für die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen. Grundlage für diese Zulassung sind die Ergebnisse der Studie 017, die bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 24 Jahren durchgeführt wurde. Für das Dossier haben wir die Ergebnisse für die Altersgruppe der 10- bis 17-Jährigen vorgelegt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie mit einer doppelblinden 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo plus jeweils Standardtherapie untersucht wurde. Als Standardtherapie haben alle Studienteilnehmer Metformin und/oder Insulin erhalten.

Im Rahmen dieser Zulassungsstudie konnten unter Dapagliflozin positive Effekte hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle, gemessen durch den HbA1c-Wert, beobachtet werden. Das Sicherheitsprofil ist bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes vergleichbar dem in Studien mit Erwachsenen. Das positive Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Dapagliflozin aus der Zulassungsstudie wird durch einen von der Europäischen Arzneimittel-Agentur im Rahmen dieser Indikationserweiterung vorgenommenen Evidenztransfer gestützt. Die EMA stellte demnach fest, dass die nachgewiesene Wirksamkeit von Dapagliflozin aus den Studien bei Erwachsenen insbesondere auf der Grundlage eines vergleichbaren Krankheitsbildes, Wirkmechanismus und gleichgerichteter Effekte auf die pädiatrische Population übertragbar ist.

Das bringt mich zu den letzten beiden Punkten, die ich ansprechen möchte, nämlich zur IQWiG-Bewertung. Erstens zieht das IQWiG die relevante Zulassungsstudie nicht zur Bewertung heran, da keine Unterteilung der Patientenpopulation in Insulin-naive und Insulin-erfahrene Patienten vorgenommen wurde und gleichzeitig Patienten regelhaft auf Insulin hätten eskaliert werden sollen. Zweitens bleibt der Evidenzübertrag im Rahmen der Bewertung unberücksichtigt.

Zum ersten Punkt. Eine Unterteilung der Patientenpopulation in Insulin-naive und Insulin-erfahrene Patienten sowie eine regelhafte Therapieeskalation ist vor dem Hintergrund der Leitlinienempfehlungen und der Praxis der Versorgung der pädiatrischen Population in Deutschland nicht zielführend. Gemäß der S3-Leitlinie der DDG sowie der S1-Leitlinie wird Metformin in der Regel als Mittel der ersten Wahl bis zu einem HbA1c-Wert von 9 Prozent als Erstlinientherapie empfohlen. Ein Einsatz bzw. eine Eskalation der Insulintherapie wird nicht regelhaft empfohlen und wird erst insbesondere bei langfristig erhöhtem Blutzuckerspiegel, also einem HbA1c-Wert von ≥ 9 Prozent, oder spontaner Hyperglykämie und bei Zeichen eines absoluten Insulinmangels empfohlen. Gemäß einer Real-World-Datenauswertung der Studie TODAY mit pädiatrischen Patienten sehen wir, dass mehr als die Hälfte der Patienten mit Metformin allein, 12 Prozent mit Insulin und circa 25 Prozent mit einer Kombination von Metformin und Insulin erfolgreich behandelt wurden. Metformin als Monotherapie führte bei einem Großteil der Patienten zu einer dauerhaften Kontrolle des Blutzuckerspiegels. Diese Zahlen decken sich mit den Anteilen, die wir in der Studie 017 sehen. Ein Großteil der Patienten erhielt zu Studienbeginn eine Behandlung mit Metformin, nämlich 47,2 Prozent. Alle weiteren Patienten wurden mit Insulin allein oder einer Kombinationstherapie aus Metformin plus Insulin behandelt. Sofern es in der Studie unter der Therapie zu einer anhaltenden Hyperglykämie kam, wurde die Behandlung mit Insulin initiiert oder hoch-

titriert. Somit wurde in der Studie zu Dapagliflozin das umgesetzt, was wir in den Leitlinien und in der Versorgung sehen. Die Ergebnisse der pädiatrischen Studie sind damit grundsätzlich bewertungsrelevant.

Zweiter und letzter Punkt. Für die vorliegende Bewertung haben wir einen Evidenztransfer der Studie für Erwachsene, nämlich die DECLARE-Studie, für die wir einen Zusatznutzen erhalten haben, herangezogen. Unter besonderer Berücksichtigung des von der EMA im Rahmen der Kinderzulassung vorgenommenen Evidenztransfers sehen wir das Vorgehen als sachgerecht an. Auch wenn naturgegeben Kinder erfreulicherweise noch keine Hochrisikopopulation darstellen, wie sie in der DECLARE-Studie abgebildet wurden, besteht bei Kindern ein mindestens vergleichbar hohes Langzeitrisiko wie bei Erwachsenen, dass kardiovaskuläre Ereignisse früher eintreten. Das sehen wir zum Beispiel anhand der Daten aus der Real-World-Studie TODAY. Diese zeigen, dass als Spätfolgen des juvenilen Typ-2-Diabetes mikrovaskuläre Erkrankungen wie Retino-, Nephro- oder Neuropathien bei circa 50 Prozent der Patienten nach 9 Jahren und bei bis zu 80 Prozent nach 15 Jahren auftreten. Bereits im Alter von 40 Jahren können Ereignisse wie die koronare Herzkrankheit bei circa 13 Prozent, Schlaganfälle bei circa 4 Prozent oder sogar Tod bei circa 11 Prozent auftreten. Das Ziel der Behandlung von Kindern mit Typ-2-Diabetes soll sein, genau diesen Verlauf zu verhindern. Deshalb sehen wir den Evidenztransfer der DECLARE-Studie als relevant an. Kurz zur Erinnerung: Die DECLARE-Studie zeigte eine signifikante Verringerung des Risikos von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, für das Auftreten von schweren Herzinsuffizienzen sowie das Fortschreiten von Nierenerkrankungen bis zur Niereninsuffizienz.

Somit kommen wir schlussendlich zu dem Ergebnis eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens von Dapagliflozin bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes. – Vielen Dank. Damit möchte ich das Wort zurück an Sie, Herr Hecken, geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Shekarriz, für diese Einführung. – Ich stelle fest, dass Herr Professor Dr. Neu seit 12:06 Uhr zugeschaltet ist. – Meine erste Frage geht an die beiden Kliniker, Herrn Gallwitz und Herrn Neu. Fangen wir mit dem Ende des Vortrages von Frau Shekarriz an. Sie haben darauf abgestellt, dass die EMA ihren Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder vorgenommen hat und daraus eine Wirksamkeit und damit die Zulassung abgeleitet hat. Inwieweit unterscheiden sich Erwachsene von pädiatrischen Patienten mit Typ-2-Diabetes, oder gibt es keine signifikanten Unterschiede? Wir müssen natürlich berücksichtigen, dass wir bei Kindern Gott sei Dank noch nicht diese Hochrisikopopulation haben, die wir bei den Erwachsenen gesehen haben, wo wir die massiven Vorteile bei den kardiovaskulären Risikopatienten hatten. Gibt es beim normalen Diabetesverlauf signifikante Unterschiede, oder ist das, was die EMA getan hat, die Evidenz zu transferieren, aus ihrer Sicht etwas, was sachgerecht ist?

Zweiter Komplex, ins praktische Behandlungsgeschehen einsteigend. Welche Kriterien werden im Versorgungsalltag bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen herangezogen? Wie sieht insbesondere eine Therapieeskalation in praxi bei Nichterreichen des Therapiezieles aus? Was ist in der klinischen Praxis der ausschlaggebende Faktor, um mit einer Insulintherapie zu beginnen? Denn die stellt einen massiven Einschnitt dar.

Das wären zwei Fragenkomplexe, die mich interessieren würden. Herr Professor Neu, Sie haben den Fehler gemacht, zu nicken. Deshalb erhalten Sie als Erster das Wort. Bitte schön, Herr Professor Neu.

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Gerne, Herr Hecken. – Herr Hecken, entschuldigen Sie bitte mein spätes Eintreffen; es gab technische Probleme. – Ich gehe sehr gerne auf diese beiden Fragen ein.

Erstens, zum Evidenztransfer. Wir sprechen über die Altersgruppe der 10- bis 17-Jährigen. Das heißt, wir sprechen nicht über kleine Kinder, die eine spezielle Kinetik und spezielle The-

rapieführung erfordern. Wir sprechen über präpubertäre, pubertäre und postpubertäre Patienten, die wir in dieser Hinsicht durchaus den Erwachsenen gleichsetzen können. Das heißt, der Evidenztransfer ist absolut korrekt für diese Altersgruppe.

Frage zwei, die Therapie und die Therapieeskalation. Wir starten üblicherweise mit einer Monotherapie Metformin und sind relativ schnell genau da, wo wir mit dieser Altersgruppe nicht hinwollen, beim Insulin. Denn bekanntermaßen passen 10- bis 17-Jährige und Insulintherapie nicht zusammen. Gerade in dieser Altersgruppe ist die Therapieführung extrem schwierig. Wir tun alles, aber wir haben nicht viele Instrumente zwischen Metformin und Insulin. Zusätzliche Bausteine sind sinnvoll und wünschenswert, um nicht so rasch an die Insulintherapie zu kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Neu. – Herr Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich möchte ergänzen, dass aus Erwachsenensicht der Evidenztransfer, den die EMA vorgenommen hat, nachvollziehbar und richtig ist. Das Entstehen von Gefäßschäden und Diabeteskomplikationen passieren in einem zeitlichen Kontinuum immer mit den gleichen pathophysiologischen Grundlagen. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, schon relativ früh die richtige Therapie einzuleiten und keine künstliche Einteilung zwischen pädiatrischen und Erwachsenenpopulationen zu machen. Das rechtfertigt, SGLT2-Hemmer wie das Dapagliflozin auch bei Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes relativ früh einzusetzen. Herr Neu hat klargemacht, wie in der praktischen klinischen Umsetzung Schwierigkeiten bestehen bei alternativen Therapien wie zum Beispiel der Insulintherapie, die nicht die protektiven Effekte auf makrovaskuläre und mikrovaskuläre Veränderungen hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gallwitz. – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Vielleicht könnten Sie mir sagen, wie der Stellenwert von Liraglutid in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen ist. Dann würde mich interessieren, wie häufig Metformin-Unverträglichkeit vorkommt. Denn das ist die Zulassungsvoraussetzung für die Anwendung von Dapagliflozin.

Eine Anmerkung an den pharmazeutischen Unternehmer, weil Sie gesagt haben, dass es die Versorgungsrealität abbildet, wie die Studie abgebildet ist. Wenn über 50 Prozent der Patienten in Ihrer Studie Metformin hatten, dann kann ich mir fast nicht vorstellen, dass in der Realität bei über 50 Prozent eine Metformin-Unverträglichkeit auftritt. Vielleicht können die Kliniker dazu etwas sagen.

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

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich kann weniger für pädiatrische Populationen sprechen. Bei Erwachsenen gehen wir davon aus, dass Metformin-Unverträglichkeit, die dauerhaft ist, bei maximal 10 bis 20 Prozent der Patienten tatsächlich liegt. Hier ist entscheidend, dass man eine Metformin-Therapie mit einer einschleichenden niedrigen Dosierung am Anfang wählt und dann versucht, das Metformin auf die Standarddosierung hochzutitrieren. Manchmal macht es Sinn, das Präparat zu wechseln.

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

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Ich würde das gerne ergänzen. Die Unverträglichkeit in der pädiatrischen Population, in dieser Altersgruppe, liegt etwa gleich hoch, aber die Konsequenzen sind entscheidender, weil die Therapieadhärenz in dieser Altersgruppe außerordentlich schwierig ist. Wenn da solche Unverträglichkeiten auftreten, wird eine Therapie viel schneller abgebrochen, unterbrochen oder nicht wieder eingeleitet als im Erwachsenenalter.

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

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich wollte auf die zweite Frage von Frau Bickel Bezug nehmen, auf die sehr berechtigte Frage des Einsatzes von GLP-1-Rezeptor-Agonisten, zum Beispiel von Liraglutid. Da ist es sicher so, dass in der pädiatrischen Population – das kann Herr Neu vielleicht noch konkretisieren – der Unterschied ist, dass wir es mit einer injektiblen Therapie zu tun haben, die auch gastrointestinale Nebenwirkungen hat. Ich kann mir vorstellen, dass es da in der pädiatrischen Population eher zu Problemen der Therapieadhärenz kommt im Vergleich zur Gabe einer täglich einmal einzunehmenden Tablette.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Neu.

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Das kann ich nur bestätigen. Noch einmal der Hinweis: Wir haben die Altersgruppe präpubertär, pubertär und postpubertär, das heißt, schlechthin die Altersgruppe in der Pädiatrie, die am allerschwierigsten zu führen ist, wo wir die Therapie-schwellen so niedrig wie möglich halten müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weil Sie das schon in Ihrer ersten Bemerkung angesprochen haben, Herr Professor Neu: Präpubertär, pubertär, postpubertär, schlimmer geht nimmer, was Therapieführung angeht. Das ist die Gruppe, bei der vernünftige Argumente und Warnungen auf die Zukunft wie in vielen anderen Lebensbereichen relativ ungehört verhallen. Das haben wir alle durchlebt. – Frau Rohwedder vom pU, bitte schön.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Ich wollte ganz kurz verdeutlichen, wo die Zulassung liegt, nicht dass Missverständnisse hinsichtlich der Metformin-Unverträglichkeit aufkommen. Im Bereich des Typ-2-Diabetes haben wir die gleiche Zulassung bei Erwachsenen wie bei Kindern ab dem Alter von 10 Jahren. Das heißt, nur für die reine Monotherapie gilt: Wenn Metformin unverträglich ist, ist das erlaubt. Ansonsten sind dort sämtliche Kombinationen offen. Wie wir in der Studie gesehen haben und aus der klinischen Praxis gehört haben, ist das der häufigste Fall. Die Patienten bekommen Metformin als Ersttherapie und würden dann zusätzlich Dapagliflozin oder auch in Kombination mit Insulin bekommen können. Für die wenigen Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit wäre die initiale Monotherapie auch angezeigt. Generell ist auch hier wieder die Kombination gerade mit Metformin anzusehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Daraus resultieren die 50 Prozent, die eben Frau Bickel infrage gestellt hatte. Die sind gemeinsam betrachtet worden; ich habe die Studiendaten nicht vorliegen. Das heißt, die 50 Prozent waren nicht nur Monotherapiepatienten, sondern auch die Kombinationspatienten?

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, Frau Bickel?

Frau Bickel: Ich habe das IQWiG so verstanden, dass es über 50 Prozent in der Monotherapie waren. Es hieß da:

So erhielten 58 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm als antidiabetische Therapie eine Monotherapie mit Metformin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das passt dann nicht zu den 20 Prozent.

Frau Bickel: Genau. Das ist das, was ich sagen wollte. Wenn ich das richtig verstanden habe, durfte die Monotherapie auch nicht eskaliert werden. Das war das Studiendesign. Die mussten quasi stabil gehalten werden. Wenn 58 Prozent eine Monotherapie mit Metformin bekommen haben, dann passt das nicht zu dem, was die Kliniker gesagt haben, dass 10 bis 20 Prozent eine Unverträglichkeit aufweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Absolut richtig. – Frau Rohwedder.

Frau Rohwedder (AstraZeneca): Ich kann das gerne noch einmal kommentieren. Generell war eine Eskalation während der Studie möglich anhand von vorselektierten Kriterien, wie wir das typischerweise in den Diabetes-Studien sehen. Das heißt, wenn über längere Zeit eine Hyperglykämie vorlag, war immer die Möglichkeit einer Initiierung oder Eskalierung von

Insulintherapie da, wie es die normale Versorgungssituation vorsieht, die anhand von spezifizierten Risikokriterien während der Studie immer niedriger wurden und am Anfang über den Nüchternblutglukosewert HbA1c vorgegeben waren. Das heißt, dort wurde, wenn die glykämische Kontrolle zu weit auseinanderging, auch während der Studie angepasst. Die Monotherapie mit Metformin lag initial vor. Dort gab es die Kombination mit Dapagliflozin in der randomisierten Behandlung. Der andere Anteil waren die Patienten, die schon zu Beginn der Studie Metformin und Insulin bekommen haben. Patienten, die nur Monotherapie mit Dapa bekommen haben, gab es nicht, weil alle Patienten schon vorththerapiert waren. Das heißt, das wären die, für die die Metformin-Unverträglichkeit relevant wären: die Dapa als Monotherapie bekamen. Das gab es nicht. Alle waren vorbehandelt, entweder Metformin oder Metformin plus Insulin, und haben zusätzlich das Dapagliflozin bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rohwedder. – Frau Preukschat vom IQWiG.

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich wollte daran anknüpfend auf unser Grundproblem mit der Studie zurückkommen. Das Grundproblem ist tatsächlich der hohe Anteil von Patienten mit Metformin-Monotherapie besonders im Vergleichsarm, die 58 Prozent. Im Anwendungsgebiet handelt es sich um Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes. Wir haben eine Therapie nach bisheriger medikamentöser Therapie, Metformin- bzw. bisheriger Insulintherapie, die zu keiner ausreichenden Blutzuckerkontrolle geführt hat. Das heißt, wir sind nicht in der initialen Erstlinientherapie. Die Fragestellungen beziehen sich vielmehr ganz klar auf vorththerapierte Patienten mit keiner ausreichenden Blutzuckerkontrolle. Da verstehen wir die Leitlinien so, dass bei ausbleibendem Erfolg einer Metformin-Monotherapie recht schnell – so habe ich gerade die Kliniker verstanden, und es wäre meine erneute Rückfrage, ob ich das so richtig verstanden habe – eine Insulintherapie eingeleitet wird. Daraus resultiert die Festlegung der zVT des G-BA, die in beiden Fällen Insulin als Komparator enthält. Das ist in dieser Studie leider nicht gegeben. Deshalb die ausdrückliche Frage an die Kliniker: Ist es richtig, dass bei ausbleibendem Erfolg der Metformin-Monotherapie in dieser Patientengruppe recht schnell – vielleicht können Sie einen Zeitraum oder HbA1c-Werte nennen – eine Insulintherapie angezeigt ist? So verstehen wir die Leitlinien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Professor Neu hat den Kopf bewegt, insofern erhält er als Erster das Wort.

Herr Prof. Dr. Neu (AGPD): Es ist in der Tat so, dass wir relativ rasch in der Insulin-Therapie sind. Wenn Sie nach HbA1c-Grenzwerten fragen: Das sind die Grenzwerte außerhalb des therapeutischen Zielbereichs, je nachdem, welche Leitlinie Sie anlegen, 7,5 Prozent oder nach den ganz neuen Leitlinien 7,0 Prozent. Wenn Sie nach Zeiträumen fragen: Wir sprechen von drei bis sechs Monaten. Das heißt, zweimal ein HbA1c-Wert außerhalb des Zielbereichs, und Sie sind genau da, wohin Sie gerade mit dieser Altersgruppe – Entschuldigung, wenn ich mich wiederhole – nicht wollen, weil Sie genau wissen, mit der Insulintherapie wird es extrem schwierig und auch extrem ineffizient.

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

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich habe keine zusätzlichen Argumente oder Bemerkungen. Herr Neu hat alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank, ja!)

Weitere Fragen? – Keine. Herr Schulze von Astra.

Herr Schulze (AstraZeneca): Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich wollte abschließend etwas zu diesem Thema sagen; es war teilweise schon im Eingangsstatement erwähnt. Wir sehen das, was in unserer Studie hinsichtlich der Anteile der Hintergrundmedikation umgesetzt wurde, genauso im Versorgungskontext. Wenn wir auf Real-World-Daten aus einer Langzeitstudie, der TODAY-Studie, schauen, dann sehen wir, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten Metformin erhält, nämlich nahezu die Hälfte, ähnlich wie es in unserer Studie war, und die restlichen Patientinnen und Patienten mit Insulin als Monotherapie oder in Kombination behandelt werden. Von daher sehen wir die Unterteilung der Patientenpopulation, so wie es vom IQWiG angeführt wird, als schwierig an. Es steht insbesondere nicht im Einklang mit dem, was wir in den Real-World-Daten sehen. Das möchte ich an dieser Stelle kurz erwähnen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schulze. – Möchte darauf jemand replizieren? – Das sehe ich nicht. Weitere Fragen? – Die sehe ich auch nicht. Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, Frau Shekarriz, zusammenzufassen, wenn Sie das möchten.

Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca): Gerne; ich halte mich kurz. – Vielen Dank für den Austausch. Wie erläutert, soll aus unserer Sicht auch aufgrund der besonderen Bedingungen der Studie an Kindern der Evidenztransfer zur Zusatznutzenableitung betrachtet werden. Die EMA hat bestätigt, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin bei Kindern mit der von Erwachsenen vergleichbar ist. Deshalb sehen wir es als sachgerecht an, dass die Daten von Erwachsenen auf die Kinder übertragbar sind und folglich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vorliegt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an den pU und seine Vertreter, Dank an Herrn Gallwitz und Herrn Neu dafür, dass Sie aus der klinischen Praxis Fragen beantwortet haben! Wir werden das, was heute hier besprochen worden ist, in unsere Beratungen einbeziehen. Ich bedanke mich und wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:34 Uhr