

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Saxagliptin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 13. Januar 2014  
von 14.49 Uhr bis 15.49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

**Angemeldete Teilnehmer der Firma AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Holler  
Frau Dr. Pahor  
Frau Wilkens

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

Herr Pfeil  
Frau Dr. Herrmann

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

Herr Dr. Schmid

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

Frau Darowsky  
Frau Prof. Dr. Kretschmer

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

Frau Dr. Koch  
Herr Dr. Sauer

**Angemeldeter Teilnehmer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

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

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

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

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14.49 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zu unserem mündlichen Stellungnahmeverfahren im Anhörungstermin Saxagliptin, neues Anwendungsgebiet. Zunächst einmal Entschuldigung für die doch sehr erhebliche Verzögerung. Wir hatten heute Morgen drei onkologische Anhörungen, die sich etwas in die Länge gezogen haben.

Ich will, bevor wir in diese Anhörung einsteigen, eine geschäftsleitende Bemerkung machen. Wir alle wissen, dass es zwischenzeitlich in erster Lesung das 14. Gesetz zur Änderung des SGB V gab, das rückwirkend zum 1. Januar in Kraft treten soll und das zur Folge hat, dass Bestandsmarktbewertungsverfahren, soweit sie noch beim G-BA anhängig sind, nicht zu Ende geführt werden, sondern dann endgültig eingestellt werden. In diesem Zusammenhang hatten wir auch pharmazeutische Unternehmen darüber unterrichtet, dass wir alle hier anhängigen Verfahren im Vorgriff auf das rückwirkende Inkrafttreten des Gesetzes vorläufig aussetzen.

Wir haben es jetzt mit einer Fallkonstellation zu tun, die ein bisschen außer der Reihe ist. Das Leben lässt sich niemals in Normen quetschen. Wir sind in der Situation, dass wir für Saxagliptin schon Bewertungen in drei Anwendungsgebieten vollzogen haben, dass hierzu auch bereits ein Verfahren nach § 130b SGB V im Gange ist, das meines Wissens bei der Schiedsstelle liegt oder auch noch im Verhandlungsprozess ist; wo es ist, ist relativ irrelevant. Wir haben es jetzt mit der Situation zu tun, dass wir hier im G-BA die Frage stellen müssen und die Frage stellen werden: Wie passt dieses Verfahren „neues Anwendungsgebiet Saxagliptin“ in die Systematik einerseits Bestandsmarktbewertung rückwirkend zum 1. Januar ab Inkrafttreten des 14. SGB-V-Änderungsgesetzes erledigt, andererseits Preisbildung oder Erstattungsbetragsverhandlungen für ein Produkt, das in drei Anwendungsgebieten schon bewertet worden ist? Wie kann dieser Fall dann am Ende aufgelöst werden? Wir hier im G-BA glauben, dass es dazu noch einer Detailregelung bedarf, die im Ausschussverfahren diskutiert werden muss; denn wir können nach der bundesrepublikanischen Rechtssystematik für ein Arzneimittel nur einen einheitlichen Preis bilden. Die Frage ist eben: Wie könnte man einen Erstattungsbetrag für ein Produkt verhandeln, von dem man in drei Anwendungsgebieten eine Nutzenbewertung durch den G-BA hat, in einem Anwendungsgebiet keine Nutzenbewertung durch den G-BA?

Vor diesem Hintergrund hatten wir am Donnerstag – ich hatte das dem Unterausschuss eben schon zur Kenntnis gegeben – Schriftverkehr mit dem pharmazeutischen Unternehmer, der unter Hinweis auf die 14. SGB-V-Novelle gesagt hat: Eigentlich ist die Anhörung heute obsolet. – Ich hatte den pharmazeutischen Unternehmer dann darum gebeten, an der heutigen Anhörung gleichwohl teilzunehmen, mit Blick darauf, dass man nicht weiß, wie der Gesetzgeber diesen konkreten Einzelfall löst. Wir hatten uns alle darauf vorbereitet, Sie auch. Deshalb, meine ich, ist es klug, dass wir heute diese Anhörung machen und dann im Nachgang zu der heutigen Anhörung schauen, wie der Gesetzgeber diesen Einzelfall dann möglicherweise in den Ausschussberatungen noch löst. Wir würden, wenn die heutige Anhörung vollzogen ist, das Wortprotokoll gefertigt ist, dann von der weiteren Fortführung des Verfahrens absehen, bis wir einen Hinweis durch den Gesetzgeber haben, ob er sagt, hier in diesem Fall muss dieses eine Anwendungsgebiet, soll dieses eine Anwendungsgebiet noch bewertet werden, damit am Ende ein Erstattungsbetrag verhandelt werden kann, weil ansonsten möglicherweise die Folge wäre, dass, wenn ein Erstattungsbetrag nicht zustande käme, der vom Unternehmer selbst gesetzte Preis weiterhin Gegenstand auch der entsprechenden Taxierungen wäre, vielleicht über einen Verordnungsausschluss wegen Unwirtschaftlichkeit im Blick auf andere Gliptine diskutiert werden müsste. Das kann jedenfalls auf den ersten Blick sicherlich nicht im Interesse des pharmazeutischen Unternehmers sein.

Vor diesem Hintergrund der ausdrückliche Hinweis – ich hatte Ihnen das auch zugesagt –, dass mit der Teilnahme an dieser Anhörung der pharmazeutische Unternehmer nicht zum Ausdruck bringt, dass er das 14. SGB-V-Änderungsgesetz auch bezogen auf diesen Fall für nicht anwendbar hält. Also Ihre Rechtsposition ist diejenige, dass sie sagen: Das, was wir heute machen, dürfte eigentlich gar nicht mehr stattfinden mit Blick auf das, was im 14. SGB-V-Änderungsgesetz und in den nachfolgenden Klarstellungen durch den G-BA erfolgt ist, sodass dieser Anhörung bezogen auf ihre Rechtsposition keine präjudizierende Wirkung beizumessen ist. – Ich glaube, ich habe das so wiedergegeben, wie es auch Stand des Schriftverkehrs war.

Ich kann dann einführen. Grundlage des heutigen mündlichen Anhörungstermins ist eine Dossierbewertung, die das IQWiG schon vor der entsprechenden ersten Lesung des 14. SGB-V-Änderungsgesetzes vorgenommen hatte, das dann Gegenstand eines schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde. Das IQWiG kommt in der Dossierbewertung zu dem Ergebnis: kein Zusatznutzen, im Wesentlichen wegen einer schlechten Studienlage. Wir haben nach Auffassung des IQWiG eben keine Erkenntnisse, aus denen sich ein Zusatznutzen ableiten lassen könnte. Es fehlen noch Vergleiche zu Sulfonylharnstoffen. – Das ist aus meiner Sicht besonders erwähnenswert, weil das in anderen Bereichen auch zu positiven Bewertungen geführt hat.

Stellungnahmen haben abgegeben Bristol-Myers Squibb und AstraZeneca, selbstverständlich die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Novartis, Boehringer, Lilly und der vfa.

Wir haben heute in der mündlichen Anhörung Herrn Dr. Holler, Frau Dr. Pahor und Frau Wilkens für AstraZeneca, Herrn Pfeil und Frau Dr. Herrmann für Bristol-Myers, Herrn Dr. Schmid für Boehringer, Frau Darowsky und Frau Professor Kretschmer für Lilly, Frau Dr. Koch für Novartis, Herrn Professor Mühlbauer für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herrn Professor Matthaei und Herrn Professor Müller-Wieland für die Deutsche Diabetes Gesellschaft und dann die heute Morgen schon durchgängig anwesenden Herren Dr. Dintsios und Dr. Rasch für den vfa.

Wir führen Wortprotokoll. Das kennen Sie alles schon. Deswegen bitte jeweils Namen, Institution oder Unternehmen nennen, wenn Sie sich zu Wort melden.

Wer möchte kurz einleitend Stellung nehmen zu den wesentlichen Kritikpunkten an der Dossierbewertung des IQWiG? Hier auch wieder der Hinweis: nicht alles vortragen, das kennen wir in großen Teilen, auch haben wir alle es gelesen. – Herr Holler, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Holler (AstraZeneca):** Herr Vorsitzender! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Erst einmal herzlichen Dank für die Erteilung des Wortes und auch für die Zusammenfassung des Schriftverkehrs aus der letzten Woche, der unsere Rechtsposition noch einmal sehr klargemacht hat. Ich würde jetzt einfach direkt in die inhaltlichen Aspekte einsteigen.

Wir haben eine umfangreiche Stellungnahme zu den Detailaspekten der IQWiG-Bewertung vorgelegt. Zwei Aspekte hieraus sind aus unserer Sicht in der heutigen Anhörung von besonderer Bedeutung. Der erste Aspekt ist, dass im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens laut Verfahrensordnung des G-BA insbesondere Gesichtspunkte diskutiert werden sollen, die sich nach Einreichung des Dossiers ergeben haben. Relevante Änderungen der Rahmenbedingungen für dieses Verfahren sind durch den Beschluss des G-BA zu den DPP-4-Hemmern erfolgt. Für Sitagliptin ist ein Zusatznutzen in der heute zu diskutierenden Indikation festgestellt worden. Aus Sicht von AstraZeneca/BMS hat dies Implikationen auf die Auswahl der zVT im vorliegenden Verfahren.

Zum zweiten Punkt. Das IQWiG hat erneut sämtliche Evidenz aus Zulassungsstudien und indirekte Vergleiche aus formalen Gründen zurückgewiesen. Dies ist aus unserer Sicht nicht mit den Vorgaben

der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung im Sinne einer notwendigen Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz vereinbar. Aus Sicht von AstraZeneca und BMS sind deshalb die vorgelegten Daten für die Verwendung im Rahmen der Nutzenbewertung geeignet. Beide Aspekte werden wir im Rahmen der jeweiligen Tagesordnungspunkte gerne noch einmal in der gebotenen Kürze, jedoch mit etwas mehr Details erläutern. Wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender, würde ich mit dem ersten Punkt beginnen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie ruhig durch. Wir gehen querbeet.

**Herr Dr. Holler (AstraZeneca):** Ja, alles klar, wunderbar. – Dann zum ersten Aspekt, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wie schon kurz angesprochen, aus unserer Sicht haben sich die Rahmenbedingungen für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren geändert. Am 1. Oktober wurde im Rahmen der Bestandsmarkt看wertung für Sitagliptin ein geringer Zusatznutzen in der Monoindikation durch den G-BA bestätigt. Gemäß den G-BA-Vorgaben zur Bestimmung der zVT sind die maßgeblichen Kriterien für Sitagliptin überzeugender. Zum einen lässt sich natürlich feststellen, dass Sitagliptin und Saxagliptin das gleiche Anwendungsgebiet haben. Gemäß Verfahrensordnung des G-BA ist als Vergleichstherapie bevorzugt auf solche Arzneimittelanwendungen abzustellen, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. Für Sitagliptin wurde der patientenrelevante Zusatznutzen anhand evidenzbasierter Kriterien festgestellt. Für Sulfonylharnstoffe ist bislang keine Nutzenbewertung erfolgt. Nach Nr. 4 des entsprechenden Absatzes der Verfahrensordnung ist Sitagliptin zu wählen, da dies nach dem Beschluss der Therapiestandard im Anwendungsgebiet ist. Durch den Nachweis der Reduktion von Nebenwirkungen durch Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen ist ein regelhafter Vorrang des DPP-4-Hemmers bei der Therapie im Indikationsgebiet gegeben.

Weiterhin wird Sitagliptin im Anwendungsgebiet bereits breit eingesetzt und wird wahrscheinlich durch die Bestätigung des Zusatznutzens weitere Marktanteile gewinnen. Aus unserer Sicht müsste Sitagliptin deswegen konsequenterweise als zweckmäßige Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation festgelegt werden, da die Sachlage zum Zeitpunkt des Beschlusses relevant ist. Im Dossier wurde bereits ein Vergleich zu anderen DPP-4-Hemmern präsentiert, unter den damaligen Voraussetzungen als alternative Vergleichstherapie bezeichnet. Dieser Vergleich ist unter den genannten veränderten Rahmenbedingungen von besonderer Relevanz und sollte bei der Bewertung Berücksichtigung finden. – Dies also zum Aspekt der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nun zum Punkt Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Aus unserer Sicht ist bei der Ableitung des Zusatznutzens die beschriebene Änderung der Sachlage zu berücksichtigen. Wird die zVT auf Basis der aktuellen Sachlage nun angepasst, so ist der indirekte Vergleich zwischen Saxagliptin und Sitagliptin relevant. Dieser ist im Dossier ausführlichst dargestellt. Der indirekte Vergleich beruht auf den Zulassungsstudien und belegt, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit oder Verträglichkeit zwischen den beiden Wirkstoffen gibt. In der Folge ist der gleiche Nutzen, jedoch kein Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber Sitagliptin festzustellen. Wird allerdings die historisch gewählte und aus Sicht von AZ/BMS nicht mehr sachgerechte zVT Sulfonylharnstoff gewählt, dann lässt sich ein Zusatznutzen für Saxagliptin ableiten. Die maßgeblichen Argumente nun in einer kurzen Zusammenfassung.

Es existiert keine direkt vergleichende Studie zwischen Saxagliptin und einem Sulfonylharnstoff in der Monoindikation, weshalb gemäß den Vorgaben der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung auf einen indirekten Vergleich zurückgegriffen wird. Die Basis des Vergleichs sind die Zulassungsstudien, die in einer Population durchgeführt wurden, für die auch Metformin eine Therapieoption war. Die

EMA hat die zugelassene Indikation auf Patienten eingeschränkt, die eine Unverträglichkeit für Metformin haben. Dies ist der Hauptgrund des IQWiG, die Studien aus der Bewertung auszuschließen. Dies ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht, und zwar, weil die Einschränkung des Labels aufgrund der generellen Präferenz der EMA für Metformin durch die vorliegenden Outcomedaten und nicht aufgrund der Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Saxagliptin erfolgte.

Zum zweiten Punkt. Die EMA hat im EPAR konstatiert, dass kein Hinweis für eine unterschiedliche Wirksamkeit oder Verträglichkeit von Saxagliptin in der Studien- und der Zulassungspopulation existiert, und hat deshalb die gültige Zulassung auf Basis dieser Daten erteilt.

Schließlich ist gemäß den Vorgaben der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung eine Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz vorgesehen, das heißt, dass ein Ausschluss des vorgelegten indirekten Vergleichs uns nicht gerechtfertigt erscheint. Anhand dieses indirekten Vergleichs aus den Zulassungsstudien kann ein patientenrelevanter Zusatznutzen durch Vermeidung von therapieinduzierter Gewichtszunahme nachgewiesen werden. In der Stellungnahme haben wir ausführlich dargestellt, dass die Vermeidung von therapiebedingter Gewichtszunahme patientenrelevant ist. Empirisch lässt sich dies aus Präferenzuntersuchungen ableiten, und es ist ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Gewicht und erhöhter Morbidität bzw. Mortalität nachweisbar. Die Vermeidung der Gewichtszunahme ist in zahlreichen Leitlinien, zum Beispiel der Nationalen Versorgungsleitlinie, als Therapieziel implementiert. Das IQWiG hat in den Berichten zu Exenatide und den Glitazonen eine Gewichtszunahme bereits als patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Entgegen den Ausführungen des IQWiG im aktuellen Verfahren ist die therapiebedingte Gewichtszunahme durch die Sulfonylharnstoffe auf den Wirkmechanismus dieser Substanzklasse zurückzuführen und kein generelles Phänomen einer antidiabetischen Therapie. Weiterhin ist von Bedeutung, dass die Fachinformation der Sulfonylharnstoffe und zahlreiche Leitlinien auf die therapiebedingte Gewichtszunahme und die Auslösung von Hypoglykämien hinweisen. Diese Nebenwirkungen sind aufgrund der Datenlage in der Fachinformation von Saxagliptin nicht ausgewiesen.

Wir sehen auf Basis der vorgelegten Daten einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen. In der Gesamtschau existieren somit eine Reihe von Argumenten, die eine Einordnung von Saxagliptin in der Monotherapie analog zu Sitagliptin bedingen. – An dieser Stelle möchte ich pausieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Holler. – Frage: Gibt es Fragen zum Vortrag? – Herr Müller.

**Herr Müller:** Also ist es richtig, dass Sie für das Produkt jetzt in der Monotherapie tatsächlich gar keine aktiv kontrollierte Studie haben, also weder gegen einen Konkurrenten aus der Gruppe der Gliptine noch für den Sulfonylharnstoffbereich?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Pahor.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Ja. Die meisten Studien sind letztendlich versus Placebo gelaufen. Letztendlich gab es auch Untersuchungen, die Metformin als einen Arm mitgeführt haben. Aber die Studien sind gegen Placebo gelaufen, das stimmt.

**Herr Dr. Holler (AstraZeneca):** Auf Basis der regulatorischen Vorgaben durch die EMA.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Zunächst einmal möchte ich auf eine Aussage eingehen, die sich immer wiederholt. Auch ich kann dann nicht anders, als es zu wiederholen. Das sind keine formalen, sondern inhaltliche Gründe. Das ist schon mehrfach diskutiert worden. Es geht nicht um ein formales Kriterium, sondern um eine inhaltliche Unterschiedlichkeit. Die Beschlüsse des G-BA und die Wortprotokolle sind veröffentlicht, in den bisherigen Bewertungen auch ausführlich diskutiert worden. Es ist hier keine neue Situation.

Was bei Sitagliptin der Fall gewesen ist, ist, dass gerade dort ganz explizit in der Monotherapie Studien vorhanden waren – das hatte nichts mit direktem oder indirektem Vergleich zu tun –, bei denen die Patienten innerhalb der Zulassung behandelt worden sind. Es waren eben Patienten mit einer leichtgradigen Niereninsuffizienz, für die dann eben Metformin nicht infrage kam und deswegen das auch genau die Indikation betraf. Solche Studien haben Sie nicht durchgeführt. Auch Ihr Vergleich mit Sitagliptin, wenn ich das richtig interpretiere, ist kein Vergleich in dieser Indikation, sondern ein Vergleich mit Ihren Zulassungsstudien mit Patienten wieder außerhalb der zugelassenen Indikation. Insofern, denke ich, können Sie diesen Vergleich – unabhängig von der Frage: Ist Sitagliptin eine relevante Vergleichstherapie, ja oder nein? – auch nicht für dann genau diese Fallkonstellation, den Vergleich mit Sitagliptin innerhalb der Zulassung, heranziehen. Das fehlt also.

Sie haben in den Stellungnahmen dargestellt, dass Sie die alternative Vergleichstherapie im Gegensatz zu der Ausführung des IQWiG stringent verfolgt hätten. Das ist nicht der Fall. In dem Dossier haben Sie gesagt, es gibt eine bestimmte Patientengruppe, für die Sie Sitagliptin als relevante Vergleichstherapie ansehen, also Patienten, für die Insulin noch nicht infrage kommt, für die Sulfonylharnstoffe nicht infrage kommen. Ihre Suche und Ihre Studie schränken Sie aber auf diese Patienten überhaupt nicht ein, sondern Sie ziehen alle Studien heran, die irgendwie in dieser Monotherapie durchgeführt worden sind. Das meinen wir natürlich mit „das ist nicht stringent durchgeführt worden“. Das können Sie auf Seite 9 der Bewertung noch einmal nachlesen. Irgendwie alle Studien zu nehmen, ohne dass man sich der Fragestellung tatsächlich widmet, ist kein stringentes Durchführen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? – Frau Pahor.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Sie haben natürlich völlig recht, dass diese Studien nicht an den Patienten durchgeführt wurden, die eine Kontraindikation zu Metformin aufweisen. Es ist aber tatsächlich so, dass das die einzigen Studien sind, die zur Zulassung geführt haben. Das heißt, die EMA sieht diese Studien als eine adäquate Evidenzlage, um eine Zulassung zu erteilen, und die Nichtbetrachtung dieser Studien widerspricht diesem. Es gibt keinen Grund zu der Annahme, dass sich letztendlich die Ergebnisse unterscheiden würden, wären sie explizit in der von Ihnen genannten Indikation durchgeführt. Aber ja, wir haben keine Daten dazu.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich bezweifle, dass die EMA das genau so geschrieben hat, wie Sie es beschrieben haben. In den Stellungnahmen findet sich auch das Zitat dazu. Was die EMA sagt, ist, dass man nicht von der grundsätzlichen Übertragbarkeit ausgehen kann, dass sich aber keine grundsätzlichen Zweifel an der Wirksamkeit von Saxagliptin ergeben. Das ist etwas ganz anderes. Das wird mit dieser Bewertung auch nicht infrage gestellt. Wir stellen nicht infrage, dass Saxagliptin den Blutzucker senkt. Das ist aber hier nicht die Fragestellung, sondern die Fragestellung hier ist diejenige des Zusatznutzens. Diese Frage hat die EMA weder im EPAR noch an anderer Stelle beantwortet. Das heißt, die Aussage der EMA zur grundsätzlichen blutzuckersenkenden Wirksamkeit heranzuziehen, damit kann man die Studien gebrauchen, ist schlicht nicht sachgerecht.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Das ist richtig. Aber tatsächlich leiten wir den Zusatznutzen aus dem indirekten Vergleich her und nicht aus den Studien, die wir direkt zur Zulassung letztendlich eingereicht haben. Aber mit diesen Studien führen wir den indirekten Vergleich, der halt nicht anerkannt wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Jetzt haben Sie sich aber gerade ganz widersprochen, ehrlich gesagt. Am Anfang haben Sie gesagt, das sind doch die Zulassungsstudien, die müssen Sie berücksichtigen. Jetzt haben Sie gesagt, wir haben doch gar nicht die Zulassungsstudien genommen, sondern wir haben andere Studien. Zuletzt haben Sie wieder gesagt, aber wir haben dann doch die Zulassungsstudien für den indirekten Vergleich genommen. Sie haben doch die placebokontrollierten Studien, die zur Zulassung geführt haben, in Ermangelung direkt vergleichender Studien für einen indirekten Vergleich herangezogen. Diese Studien sind außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets durchgeführt worden, weil sie bei Patienten durchgeführt worden sind, die Metformin eben vertragen können, denn in diesen Studien wenden Sie regelhaft Metformin als Rescue-Medikation an, also komplett außerhalb des zugelassenen Bereichs.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Das ist gar keine Frage, ja, machen wir. Aber genau mit diesen Studien haben wir die Indikation von der EMA bekommen, mit keinen anderen.

**Herr Dr. Kaiser:** Ja. Aber nochmals der Hinweis: Die EMA sagt, wir stellen die blutzuckersenkende Wirksamkeit nicht infrage. Das stellen auch wir nicht infrage. Die Frage ist die des Zusatznutzens, nicht die der Blutzuckersenkung.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Unabhängig davon haben Sie genau damit letztendlich den Nutzen gezeigt, und wir haben den indirekten Vergleich mit diesen Studien durchgeführt, um den Zusatznutzen zu zeigen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Holler.

**Herr Dr. Holler (AstraZeneca):** Ich darf hier vielleicht kurz ergänzen. Auf Seite 43 des EPAR Saxagliptin liest man, dass – ich übersetze jetzt einmal frei – die Resultate, die in den Studien gesehen wurden, möglicherweise nicht 100-prozentig auf die Zielpopulation übertragbar sind, aber es besteht kein Grund für Zweifel, warum dies in irgendeiner Weise die Wirksamkeit beeinträchtigen sollte. Die EMA hat sich also konkret zur Studienpopulation und zur Zulassungspopulation geäußert. Noch einmal: Die EMA hat sich auch dazu geäußert, dass die Einschränkung auf die Patienten mit einer Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation darauf fußen, dass Metformin durch die EMA als die Therapie der ersten Wahl aufgrund der Outcomedaten gesehen wird. Das hat nichts mit der Wirksamkeit oder der Sicherheit von Saxagliptin zu tun.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Mühlbauer, ich habe gesehen, Sie hatten gerade Zweifel artikuliert, gestisch, mimisch. Darf ich Ihnen das Wort erteilen.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich habe den Kopf nur geschüttelt, weil wir diese Diskussion einfach schon häufig geführt haben. Ich denke, wir müssen sie auch heute nicht in extenso wiederholen. Nach wie vor ist die Position der AkdÄ, dass wir hier eine Substanzgruppe haben, die von ihrem Wirkmechanismus und ihrem pharmakologischen Profil durchaus interessant aussieht, dass aber letztendlich nichts an der Tatsache zu ändern ist, dass wir keine patientenrelevanten Endpunkte mit

diesen ganzen Studien, mit diesen ganzen Substanzen, unter anderem auch Saxagliptin, haben. Das Einzige, was wir im Moment haben: Wir wissen von dieser Substanzgruppe, dass sie den Blutzucker senkt. Das wissen wir von einigen oralen Antidiabetika. Wir wissen mit Sicherheit mit unterschiedlicher Evidenzlage, aber doch ein bisschen mehr, als wir es für die Gliptine haben, von Metformin und Sulfonylharnstoffen, dass sie auf die Dauer dem Patienten auch etwas Gutes tun, neben der Blutzuckersenkung, und wir haben aus dem Sommer eine Studie – auch sie ist allen bekannt –, das ist die SAVOR-TIMI-53-Studie, da wurde an ungefähr 16.500 Patienten – ich runde die Zahlen ein bisschen ab – verglichen, was die Addition von Saxagliptin zu einer bestehenden oralen Antidiabetikatherapie bei unbefriedigender Blutzuckereinstellung gebracht hat. Sie hat in nüchternen Worten nichts gebracht. Es gab keine Veränderung des primären Outcomes – das war ein kombinierter Endpunkt, den ich, glaube ich, auch nicht wiederholen muss –, aber es waren patientenrelevante Endpunkte. Aber sie hat tatsächlich mit einer Signifikanz gezeigt, dass es vermehrt Einweisungen für Patienten gab, die unter Herzinsuffizienz litten. Dementsprechend nährt das noch einmal den Zweifel an der wirklich therapeutischen Vorteilhaftigkeit dieser Substanz, wir, die AkdÄ, sagen: der gesamten Substanzgruppe, aber heute reden wir über Saxagliptin.

Das heißt, wir haben nach wie vor das Problem, wir kennen keine Verbesserungen der patientenrelevanten Endpunkte. Ich darf noch einmal wiederholen – da habe ich eben vielleicht am meisten den Kopf geschüttelt –: Die EMA, wir und das IQWiG und niemand zweifelt den Effekt der Blutzuckersenkung der Gliptine an. Aber was wir wissen möchten, ist: Was bringt es den Patienten am Ende des Tages, wie es ein schöner amerikanischer Kollege von mir formuliert? Da braucht man eben Langzeituntersuchungen. Wir haben ganz wenige davon. Das ist zum Beispiel eine, die ich zitiert habe. Die ist sicher nicht als eine Studie für den direkten Therapievergleich zu werten, auch das muss man einschränkend sagen, aber immerhin haben wir hier keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen. Das ist eben das Problem dieser gesamten Substanzgruppe.

Wir verweisen ebenfalls noch einmal, auch wenn es in dieser Studie nicht zutage trat, sondern aus den Registern, auf Signale für Pankreasentzündungen und Pankreaskarzinome. Auch das liegt pharmakologisch ein bisschen nahe, weil inkretin- und exkretinsteigernde Wirkung ziemlich nahe beieinanderliegen. Das heißt, der Wirkungsmechanismus dieser möglichen Nebenwirkung ist plausibel. Es kann sehr gut sein, dass sie so selten ist, dass wir sie eben nicht sehen. Aber wir wissen einfach – da beißt keine Maus einen Faden ab – über den therapeutischen Nutzen für den Patienten mit Endpunkten, die ihn wirklich interessieren, über die Gliptine Bescheid. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Darf ich vielleicht noch eine Zusatzfrage stellen, Herr Mühlbauer? Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert, die richtige zweckmäßige Vergleichstherapie hätte Sitagliptin sein müssen, und er habe durch einen indirekten Vergleich jetzt belegt, dass hier ein gleichartiger Wirkmechanismus bestünde und insofern zwar kein Zusatznutzen gegenüber Sitagliptin bestünde, aber doch ein gleichartiger Nutzen. Die Frage, die sich für mich daraus ableitet, die ich dann auch an das IQWiG stellen würde: Unterstellt, man hätte Sitagliptin als zVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmt, würde dieser indirekte Vergleich, würden die Daten, die hier vorgelegt worden sind, ausreichen, um die Schlussfolgerung des pharmazeutischen Unternehmers einer absoluten Vergleichbarkeit, einer absolut gleichen Wirksamkeit in der Monotherapie der beiden Produkte bestätigen zu können oder nicht? Dies ist, glaube ich, eine relativ wichtige Frage, die sich jenseits der Frage, wie es sich mit Blick auf Sulfonylharnstoffe verhält, ergibt.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Da würde ich ganz klar den Pharmakologenhut aufsetzen und würde dem ganz scharf widersprechen. Das heißt, als Hypothese ist es auf jeden Fall akzeptabel. Es gibt genügend Beispiele in der Pharmakologie vieler Jahrzehnte, dass Substanzen aus Wirkgruppen,

die sich chemisch, biochemisch und auch physiologisch, pathophysiologisch und dann im Pharmakomechanismus sehr ähnlich sind, sich erstaunlicherweise doch sehr unterschiedlich in ihrem Nutzen-Risiko-Verhältnis erwiesen haben. Ich glaube, nein, ich glaube nicht, ich kann als Pharmakologe auf jeden Fall sagen, dass die Hypothese gerechtfertigt ist, dass zunächst einmal eine Ähnlichkeit dieser Substanzen in ihren Profilen herrscht, aber das müsste man erst einmal durch eine vernünftige vergleichende Studie beweisen. Ich denke, gerade wenn es um Feinheiten geht, wie wir sie hier bei den Gliptinen haben, um zarteste mögliche Nutzenvorteile bezüglich einer Nebenwirkung, ohne wirklich zu wissen, was am Ende des Tages nach mehreren Jahren der Therapie für den Patienten herauspringt, taugt das nicht mehr als eine Hypothese und keineswegs als ein Beweis. Ich finde – Herr Kaiser hat es eben schon zitiert –, man merkt es der sehr vorsichtigen – Sie haben es, Herr Holler, eben noch einmal vorgelesen – Formulierung der EMA an, dass zunächst einmal die gleiche Wirksamkeit oder ähnliche Wirksamkeit nicht in Zweifel gezogen wird. Aber Wirksamkeit, Wirkung, Effektivität und Patientennutzen sind natürlich unterschiedliche Paar Schuhe. Wirksamkeit ist in diesem Fall nichts anderes als die Senkung des Blutzuckers, und den zweifelt überhaupt niemand an.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Aus meiner Sicht sind die vorgelegten Daten dazu nicht geeignet. Der Hintergrund ist insbesondere der, den ich eben schon erwähnt habe. Der Zusatznutzen bei Sitagliptin hat sich in der Monotherapie dadurch ergeben, dass ganz explizit in der Zulassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz Studien durchgeführt worden sind, die einen Vorteil gegenüber Sulfonylharnstoffen gezeigt haben. Solche Studien hat der Hersteller von Saxagliptin nicht durchgeführt, sondern er führt eben wieder solche Studien an, die außerhalb der Zulassung gelaufen sind. Insofern kann man die Vergleichbarkeit mit solchen Studien in dem Gebiet, in dem Sitagliptin zulassungskonform angewandt wird, überhaupt nicht untersuchen. Die Daten sind dafür also ungeeignet.

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

**Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG):** Einmal, Herr Mühlbauer, zu Ihrer Umschreibung von „zarten Vorteilen“. Wenn Sie den Pharmakologenhut jetzt einmal ablegen und sich den Hut des Klinikers aufsetzen und sich die 15.000 Patienten anschauen, die zur Zeit Saxagliptin in der Monotherapie einnehmen, so haben die schon einen Vorteil, dass die eine sichere Blutzuckersenkung haben ohne das Risiko einer schweren Unterzuckerung, wie es bei Sulfonylharnstoffen nicht so selten ist, zum Teil auch mit letalem Ausgang. Das empfinden diese Patienten nicht als zarten Vorteil, sondern zum Teil als Überlebensvorteil. – So viel zur Definition von „zart“.

Weiterer Punkt, den wir uns alle in dieser Runde vielleicht einmal vergegenwärtigen müssen: SAVOR-TIMI 53 war nicht angelegt, um eine Überlegenheit zu zeigen, sondern war eine Sicherheitsstudie. Die FDA hat im Jahr 2008 nach der Rosiglitazon-Story festgelegt, jede neue Substanz braucht Sicherheitsdaten. Es war also eine reine Sicherheitsstudie über zwei Jahre bei einem Kollektiv mit elfjähriger Diabetesdauer. Von daher war gar nicht zu erwarten, dass sich irgendein Benefit darstellen würde. Die Sicherheit wurde bewiesen. Wenn Sie Vorteile zeigen wollten, müssten Sie in der ganz frühen Phase einsetzen mit Menschen mit neu manifestiertem Typ-2-Diabetes, so wie es beim UKPDS Post Trial Monitoring gemacht wurde. Dann haben Sie auch Effekte auf Gesamtmortalität und Myokardinfarkt. Dazu war SAVOR-TIMI 53 nicht angelegt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Matthaei. Wir sind uns einig, dass „zart“ in keiner Nutzenbewertungsverordnung irgendwie definiert ist, genauso wie „der schöne

Kollege aus Amerika“, der sicherlich der Bekannte oder sonstige war, aber was damit gemeint ist, ist klar. – Herr Kaiser, bitte schön.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich möchte insbesondere auf den Punkt eingehen, was das „zart“ angeht, auch wenn es keine Kategorie ist. Hier ist gerade in den Raum gestellt worden, dass es einen Vorteil bezüglich schwerer Hypoglykämien gäbe. Das ist nicht Gegenstand des Ergebnisses bei Sitagliptin gewesen. Das ist völlig unklar. Die schweren Hypoglykämien traten genau in dem gleichen Ausmaß auf. Also das zu behaupten, ist, muss man sagen, nicht datengestützt.

Die SAVOR-TIMI-53-Studie ist eine Auflagenstudie für die Untersuchung der Sicherheit gewesen, sie ist aber im hierarchischen Testen sowohl für die Frage der Nichtunterlegenheit als auch der Überlegenheit angelegt worden. Genauso ist auch die Fallzahl durchgeführt worden. Das heißt, selbstverständlich war die Studie in der Lage, etwaige Vorteile nachzuweisen, so sie denn vorhanden wären. Also, man kann doch nicht das ursprüngliche Protokoll hier ignorieren. Das ist veröffentlicht, und selbstverständlich war es auf Überlegenheit angelegt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Auch ich möchte nicht alle Punkte beziehend auf vorherige Anhörungen wiederholen und will nur drei Aspekte vorsichtig hervorheben; das haben wir auch in unserer Stellungnahme betrieben. Wenn man sich die Studien ansieht, so stellt man selbstverständlich fest, dass es keine Vergleichsstudie gibt, ebenso keinen direkten Datenzusammenhang, er ist vom pharmazeutischen Unternehmer auch nicht hinterfragt worden. Die Frage für uns von der Deutschen Diabetes Gesellschaft – das haben wir auch in anderem Rahmen erörtert – ist natürlich, ob es zu einer wissenschaftlich plausiblen Schlussfolgerung und Bewertung kommt. Denn entweder muss man dann feststellen, dass man diese Frage im Moment nicht bewerten kann, weil man keine klinischen Daten dazu hat, und ob man dann die Best Evidence nimmt, ist eine ganz andere Frage. Aber von unserer Seite her wäre es dann die Frage: Entweder kann man diese Frage nicht beurteilen, oder man stellt dann eben doch fest, dass es neben den reinen zulassungsbezogenen klinischen integrativen Studien dennoch die Hinweise gibt, pharmakologisch, auf den Wirkmechanismus bezogen. Von den Kombinationsstudien gibt es natürlich das Thema der Hypoglykämiesicherheit. Auch das haben wir in diesem Kreis bei den DPP-4-Hemmern, glaube ich, umfangreich diskutiert. Ich denke dennoch, dass man von einem generellen Konsens ausgehen kann, dass das ein wesentlicher Punkt bei der Bewertung des Zusatznutzens ist. Für uns ist es eigentlich verwunderlich, wie dann, wenn das der wesentliche auch wissenschaftlich basierte, vielleicht nicht spezifisch studienindikationsmäßig bezogene Aspekt ist und man den auch in der Kombination bewertet, in der Monotherapie plötzlich davon ausgegangen wird, dass dieser nicht mehr besteht, also die Best Evidence. Das würde heißen, dass bei den Kombinationspräparaten der Gag das Metformin gewesen ist. Das führt für uns, auch wenn die Argumentation in sich schlüssig ist, zu einem – vorsichtig formuliert – absurden Ergebnis. Also, wenn ich alle Kriterien wähle und den Tisch messe, dann stelle ich fest, dass der Tisch flach ist, aber dennoch ist die Welt rund. Ich kann das ja nicht ändern.

Der zweite Punkt ist die Aussage, für Sulfonylharnstoffe ist belegt, dass sie einen Zusatznutzen haben bzw. günstig sind. Was Sulfonylharnstoffe bisher zeigen, ist, dass sie über viele Jahre viel eingesetzt worden sind, dass es, seitdem sie eingesetzt werden, Diskussionen über die kardiovaskuläre Verträglichkeit gibt, und diese wird robust überhaupt nicht getestet bzw. hinterfragt.

Der nächste Punkt ist, dass Sulfonylharnstoffe bei der Niereninsuffizienz nicht eingesetzt werden können. Dann gibt es verschiedene Ansatzpunkte, wie man bei Niereninsuffizienz behandeln kann. Deshalb ist es schon begrüßenswert, wenn es – im Gegensatz vielleicht zu anderen Substanzen –

neue Möglichkeiten gibt. Dennoch, aus der wissenschaftlichen Fachgesellschaft her begrüßen wir erst einmal, dass man überhaupt – weil es nicht selbstverständlich ist – bei Niereninsuffizienz im Vergleich zu Placebo belegt, dass das Therapiekonzept funktioniert. Das ist gar nicht selbstverständlich. Bei der – das haben wir in unserer Stellungnahme dargelegt – konstruierten Metforminunverträglichkeit haben wir irgendwie den Eindruck, hier wird ein neues Krankheitsstadium oder eine Krankheitssubgruppe definiert. Auch das haben wir in verschiedenen Anhörungen diskutiert. Es bleibt aus unserer Sicht dabei: Es ist eine klinisch kaum fassbare Patientenkohorte, umso schwerer ist es, hierüber, wenn überhaupt möglich, eine klinische Studie durchzuführen.

Letzte Anmerkung zu der SAVOR-Studie und den SAVOR-Daten. Man muss, glaube ich, da ein bisschen fair sein. Wir haben bei diesen Substanzgruppen die Frage der Pankreatitis und des Pankreaskarzinoms umfangreich diskutiert. Ich glaube, wir haben auch gelernt, zu unterscheiden zwischen dem, was denkbar ist, und den Dingen, die wirklich als Fakten und Daten daliegen. Wenn man meint, anhand der SAVOR-Studie über Pankreatitis oder Pankreaskarzinom sprechen zu müssen, dann sollte man entweder das Thema belassen oder fairerweise auch sagen, dass die absolute Zahl der Pankreaskarzinome in dieser Studie in der Saxagliptin-Gruppe im Vergleich zu der Vergleichsgruppe natürlich deutlich niedriger gewesen ist, und dann sollte man sich vielleicht auch die Daten zur Mikroalbuminurie ansehen, die auch deutlich geringer gewesen sind. Das ist jetzt nicht Gegenstand der Frage, aber wir sollten das vorsichtig formulieren.

Das Design von SAVOR ist wirklich schwierig zu verstehen. Der Punkt ist: Ja, Noninferiority, aber es ging darum, möglichst eine vergleichbare HbA1c-Senkung in der Verumgruppe verglichen mit der Usual Therapy zu haben, also wirklich spezifisch zu fragen, ob diese Substanzgruppe unabhängig von der HbA1c-Senkung einen Unterschied in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko hat. Das war die primäre Fragestellung, die innerhalb von zwei Jahren „kein Nachteil“ ergeben hat, nicht mehr und nicht weniger. Deswegen sollte sie, glaube ich, weder in die eine noch in die andere Richtung überinterpretiert werden. Wir hatten schon häufiger darüber gesprochen, ob sie bei diesen zulassungsspezifischen Fragestellungen zu dem besten Ergebnis kommt. Als Deutsche Diabetes Gesellschaft sehen wir keinen Grund, von der Einschätzung, auch bei der Kombinationstherapie, abzuweichen, dass es weiterhin einen geringen Zusatznutzen gibt, definiert als eine hypoglykämiesichere, blutzuckersenkende Therapie. Egal wie man den Tisch dreht, aber für uns bleibt die Welt rund. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Müller-Wieland. Nur der guten Ordnung halber für das Protokoll, weil wir hier sehr auf Evidenz bedacht sind: Nicht die Welt ist rund, sondern die Erde ist rund, und zwar kugelförmig. Wie die Welt aussieht, wissen wir nicht, weil wir nicht alle Kosmen kennen. Dieser Tisch mag flach sein, aber ob alle flach sind, weiß ich nicht. Dies war aber nicht ernst gemeint. – Herr van Poppel.

**Herr van Poppel:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pU bezüglich der Zulassungsstudie, die in dem indirekten Vergleich verwendet wurde. Ich meine die placebokontrollierten Studien D1680-C00005 und -8. Alle Patienten im Verumarm sind mit einer Tagesdosis von 5 mg Saxagliptin behandelt worden. Laut Fachinformation Saxagliptin sollte bei Patienten mit mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz die Saxagliptindosis auf 2,5 mg einmal täglich reduziert werden. Meine Frage ist: War für diese beiden Studien das Vorliegen einer mäßigen oder schweren Niereninsuffizienz ein Ausschlusskriterium?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Pahor.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Die beiden Studien haben nicht auf niereninsuffiziente Patienten abgezielt. Das waren also nierengesunde Patienten. Es gibt natürlich speziell durchgeführte Studien bei nierenkranken Patienten. Dort wurden letztendlich 2,5 mg eingesetzt, und dort wurde die Effektivität von Saxagliptin natürlich auch bei den Patienten mit Niereninsuffizienz gezeigt. Diese Studie wurde hier aber nicht betrachtet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr van Poppel, eine Nachfrage, oder?

**Herr van Poppel:** Eine kurze Nachfrage zur Sicherstellung. Sie sagen, die Patienten waren normale, nierengesunde Patienten. Kann man sagen, dass Patienten mit einer Niereninsuffizienz ausgeschlossen sind?

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

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Schauen Sie gleich nach, und dann sage ich Ihnen Bescheid.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dann würde ich jetzt weitermachen. Herr Professor Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Bei mir geht es ganz kurz. Ich dachte eigentlich, dass ich nicht alle Argumente noch einmal vortragen muss, aber wenn die Argumente wie schon in den vorherigen Verfahren noch einmal genannt werden, dann müssen sie halt auch heute in dieser Sitzung genannt werden.

Noch einmal zur SAVOR-TIMI-53-Studie. Herr Kaiser hat es völlig korrekt beschrieben. Dieses Design wäre geeignet gewesen, eine Überlegenheit zu zeigen. Ich finde eigentlich, das ist die Situation, wie wir sie gerne hätten, um den Zusatznutzen eines Medikaments zu sehen. Das Einzige, was meines Wissens wirklich ein signifikanter Unterschied war, und zwar zugunsten von Saxagliptin – ich muss hier wiederholen –, war, dass mehr Patienten wegen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz ins Krankenhaus eingewiesen werden mussten, und das ist das, was die Patienten wirklich interessiert. Das heißt, diesen Patienten ging es unter dieser Therapie schlechter als unter der Vergleichstherapie. Ich akzeptiere, dass das natürlich nicht das Design war, wie wir es uns gewünscht hätten, also ein Direktvergleich mit Gliptin oder Metformin. Auch das wäre sicherlich spannend, und es ist richtig, dass es eine Auflagestudie gibt. Aber ich bitte, es sich noch einmal auf der Zunge zergehen zu lassen: Diese Medikamente setzen wir nicht ein, um den Blutzucker zu senken, sondern um die Patienten vor kardiovaskulären Komplikationen zu bewahren. Dass es für Substanzen nun eine Sicherheitsstudie als Auflage gibt, um nachzuweisen, dass sie in dieser Funktion nicht schlechter sind, das heißt, den Patienten herzkranker machen oder gefäßkranker machen, ist wirklich eine sehr spannende Situation. Sie haben es vorhin schon erwähnt, das ist alles noch unter dem Eindruck der Glitazone passiert, bei denen wir zehn Jahre lang Patienten wunderbar HbA1C-eingestellt haben, also Blutzucker gesenkt haben, und irgendwann feststellen mussten, dass es den Patienten – ich wiederhole es – am Ende des Tages, also nach langer Laufzeit, doch schlechter ging.

Als letztes Argument, Herr Matthaei: Wenn man diese Studie sozusagen früher eingesetzt hätte, also bei Patienten im früherem Krankheitsstadium, so kann ich das als pharmakologische Hypothese – aber es ist zunächst einmal eine Hypothese – akzeptieren, die erst zu beweisen wäre. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlbauer. – Frau Dr. Faber, bitte.

**Frau Dr. Faber:** Ich kann im Wesentlichen Herrn Dr. Mühlbauer unterstützen. Hier läuft eine Argumentation über eine sehr große Patientengruppe, die der jahrzehntelangen Therapie bedarf, und es

wird so getan, als ob es für diese Patientengruppe überhaupt noch nichts gäbe, kein einziges Antidiabetikum, mit dem man diese Patienten behandeln könnte. Jeder weiß, dass das nicht so ist. Ich weiß nicht, ob mit dem Hinweis darauf, dass die Welt rund ist, implizit gemeint ist, dass hier welche sitzen würden, die denken würden, dass die Erde eine Scheibe wäre. Ich weiß bloß, dass Patienten einen Anspruch darauf haben müssen, dass mit Arzneimitteln therapiert wird, für die Studien vorgelegt werden und für die der Zusatznutzen durch Studien belegt ist. Alles andere ist spekulativ, und das können wir nicht akzeptieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Faber. – Herr Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** Frau Pahor, Sie haben gerade gesagt, Sie haben eine Studie mit niereninsuffizienten Patienten und 2,5 mg. Das wären die Patienten, die Metformin und Sulfonylharnstoff nicht vertragen. Aber wo ist die Studie? Genau darum geht es heute gerade. Genau das fehlt uns.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Die Studie wurde letztendlich im Vergleich zu Placebo an Patienten durchgeführt, die nicht nur in Monotherapie waren. Die Gruppe der Monotherapiepatienten war ziemlich klein. Die wurde hier nicht im Rahmen des Anwendungsgebiets dargestellt.

Wenn ich hier schon dran bin, dann vielleicht noch kurz eine Rückmeldung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Die Beantwortung der noch offenen Fragen.

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Die Patienten mit leichter Niereninsuffizienz waren noch erlaubt, mit mittelschwerer bis schwerer dann nicht mehr.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Schwabe, bitte.

**Frau Dr. Schwabe:** Ich habe eine Nachfrage. Herr Mühlbauer, Sie haben gesagt, das Einzige, was in der SAVOR-TIMI-53-Studie, über die wir jetzt diskutieren, signifikant unterschiedlich war, waren die Herzinsuffizienzen. Mir ist noch etwas anderes aufgefallen, und ich wollte nachfragen, weil es immer als der eigentliche Vorteil der Gliptine dargestellt wird. In dieser Studie ist meines Wissens auch die Hypoglykämierate unterschiedlich gewesen, und zwar zuungunsten von Saxagliptin. Insofern ist der Vorteil in dieser großen Studie noch nicht einmal belegt worden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte?

**Frau Dr. Pahor (AstraZeneca):** Die erhöhte Hypoglykämierate war ausschließlich bei Patienten, die add-on SU waren, also in Kombination mit Sulfonylharnstoffen. Das ist eine Nebenwirkung, die bei Metformin genauso bekannt ist wie für alle anderen oralen Antidiabetika. Wenn man zu einer SU-Therapie ein weiteres Antidiabetikum gibt, dann ist das Risiko, eine Hypoglykämie zu erleiden, wesentlich höher. Das ist der Fall.

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

**Herr Prof. Dr. Matthaedi (DDG):** Das ist der eine Punkt. Ich möchte ihn gern noch verstärken. Wann immer Sie eine Substanz dabei haben, die Hypos machen kann – das ist ein Learning von SAVOR –, müssen Sie das entsprechend anpassen. Es ist für die Ärzte wichtig, zu wissen, wann immer sie SU an Bord haben, dass eine Gefahr für die Erzeugung von Hypos da ist.

Ohne jetzt zu lange über die Pathophysiologie des Gefäßschadens bei Typ-2-Diabetes reden zu wollen, Herr Mühlbauer: Wenn Sie eine Diabetesdauer von elf Jahren haben, meistens sechs Jahre un-

erkannt, so sprechen wir von 17 Jahren Hyperglykämieeffekten auf das Gefäßbett. Wenn Sie dann den HbA1c über zwei Jahre um 0,3 verbessern, was erwarten Sie? Wir wissen von VADT, ACCORD, ADVANCE, dass nach acht, zehn oder zwölf Jahren der Effekt einer Verbesserung sich nicht mehr entsprechend auswirkt. Das heißt, Sie müssen ganz früh einsetzen. Genau da ist die Substanzgruppe von DPP-4 gefragt, nämlich dort, worüber wir gerade sprechen, in der frühen Phase sichere, nachhaltige Einstellung. 15.000 Patienten sind zurzeit in der Monotherapie eingestellt. Die Kostenträger sind gut beraten, dieses Klientel weiterhin zufrieden draußen behandeln zu lassen. Sie werden langfristig auch Geld sparen.

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

**Herr Dr. Holler (AstraZeneca):** Danke schön. – Einige Punkte sind schon genannt worden. Mir ist aufgefallen, dass die Diskussion auch gerade über SAVOR vielleicht auf eine falsche Bahn gekommen ist. Um einen Punkt herauszugreifen: Einer der Parameter, der tatsächlich statistisch signifikant gegen Saxagliptin war, war die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Bei den tatsächlichen kardiovaskulären Ereignissen gab es keinen Unterschied. Was dabei genau herauskommt und warum das so war, warum die Hospitalisierung gegebenenfalls so oder so berichtet wurde, ist, wie Sie gerade gesehen haben, Gegenstand der Untersuchungen und wird auch diesem Gremium dann im Rahmen der Neubewertung sehr detailliert zum Review gegeben. – Das war ein Punkt, bei dem es wichtig war, ihn noch einmal klarzumachen.

Das Zweite bezieht sich auf die Studienpopulation. Ich möchte vielleicht auf eine Frage zurückgehen, die Sie, Herr Hecken, in der Mitte der Diskussion stellten. Es geht um den Vergleich zu Sitagliptin. Ja, wir haben wieder die Zulassungsstudien für den indirekten Vergleich verwendet. Aber hier ist wirklich wichtig, zu sehen, dass diese Zulassungsstudien zuerst da waren, dann hat die EMA aufgrund ihrer Präferenz für Metformin eine Einschränkung vorgenommen. Zur Übertragbarkeit ist, glaube ich, einiges reviewed worden. Das heißt, wir haben uns dort auf Basis dieser Daten Wirksamkeit und Unverträglichkeit angeschaut und denken, im Sinne einer bestverfügbaren Evidenz kann dort auch eine Nichtunterlegenheit gegenüber Sitagliptin festgestellt werden. – Dies war mir noch einmal wichtig zu sagen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wir haben eben sehr lang – Herr van Poppel hatte die Frage gestellt – über die Frage der Vergleichbarkeit insoweit gesprochen, als diskutiert worden ist, welche Daten hier für Patienten mit Niereninsuffizienz und für Patientengruppen konkret vorliegen, die am Ende den Ausschlag dafür gegeben haben, dass Sitagliptin mit dem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen herausgekommen ist. Das wird wirklich eine spannende Frage sein – Herr Rodewyk hat es adressiert –, die aus meiner Sicht nach dem bisherigen Stand der Anhörungen, jedenfalls für mich, noch nicht abschließend beantwortbar ist.

Ich frage in die Runde: Weitere Wortmeldungen zu diesen Themenkomplexen? – Keine. Zu anderen Themenkomplexen, Zahlen, Patientengruppen? – Alles eigentlich klar. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers noch Punkte, die angesprochen werden sollten? Ich meine, die wesentlichen Punkte sind durchdiskutiert. Es geht eben um die Frage: Was ist am Ende die richtige zweckmäßige Vergleichstherapie, und was ist dann eben auf der Basis eines dann möglicherweise auch indirekten Vergleichs an Evidenz zu generieren? Die Argumente ansonsten hinsichtlich der allgemeinen Fragestellung kennen wir schon aus allen anderen Anhörungen, die wir hier geführt haben. Keine weiteren Fragen oder Wortmeldungen mehr? – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zusammenfassend kurz darzustellen, wie er den Verlauf der Anhörung und die Ergeb-

nisse und die Diskussionsbeiträge bewertet. Herr Holler, Sie müssen nicht, aber Sie können wiederholen.

**Herr Dr. Holler (AstraZeneca):** Gerne nehme ich das Angebot an. – Lassen Sie mich zum Abschluss der Anhörung kurz festhalten: Aus unserer Sicht ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Monotherapie auf Basis der Bewertung des G-BA vom 1. Oktober Sitagliptin als neuer Therapiestandard in diesem Medikationsgebiet. Aufgrund der Ausführungen der EMA und der Vorgaben der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sind die Studienpopulationen in der Zulassungsstudie für die Verwendung in beiden indirekten Vergleichen und für die Nutzenbewertung geeignet. Sollte der historische Standard Sulfonylharnstoff als zVT erhalten bleiben, dann stellt die Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber Sulfonylharnstoffen einen Zusatznutzen für Saxagliptin in der Monotherapie dar. Lassen Sie mich noch einmal sagen: Gerade was die Auswertung der SAVOR-TIMI-53-Studie angeht, ist wichtig, noch einmal festzuhalten, dass die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz einer der Marker, der Endpunkte ist, die genau untersucht werden. Es gab keine Unterschiede in den kardiovaskulären Ereignissen. – Herzlichen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Holler, ganz herzlichen Dank an alle, die an der Anhörung heute teilgenommen haben. Wir werden das selbstverständlich im Rahmen der Möglichkeiten zu bewerten haben, wenn denn eben im Rahmen des 14. SGB-V-Änderungsgesetzes Klarheit geschaffen wird, wie mit diesem Spezialfall verfahrenstechnisch umzugehen ist. Noch einmal ganz herzlichen Dank, dass Sie unter Aufrechterhaltung Ihrer Rechtsposition, aber Hintanstellung möglicher Bedenken gegen eine Teilnahme an der heutigen Anhörung bereit waren, hierherzukommen. Dann haben wir das abgearbeitet, egal wie es am Ende weitergeht. Das werden wir sehen. Danke, dass sie hier waren und dass Sie Verständnis für das lange Warten hatten, aber es ist halt manchmal so.

Einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15.49 Uhr