

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Insulin degludec (neues AWG)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. Juli 2015  
von 10.03 Uhr bis 11.06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Niemeyer

Frau Dr. Thiele

Frau Schröder

Herr Dr. Schaaf

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

Herr Dr. Gabler

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

Herr Dr. Bartmus

Herr Garbaciok

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

Herr Simang

Frau Dr. Kneidl

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

Herr Prof. Dr. Gallwitz

Herr Prof. Dr. Danne

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zu unserer heutigen Anhörung im Stellungnahmeverfahren zu Tresiba<sup>®</sup>, Insulin degludec mit neuem Anwendungsgebiet.

Dem Stellungnahmeverfahren und der heutigen mündlichen Anhörung liegt die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Mai 2015 zugrunde, zu der eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind, die wir heute erörtern müssen jenseits der in der vergangenen Woche angekündigten, möglicherweise vom pharmazeutischen Unternehmer zu treffenden oder getroffenen Entscheidung, das Produkt und den Wirkstoff aus der Versorgung, jedenfalls in der Bundesrepublik Deutschland, zu nehmen. Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG haben genommen zum einen Novo Nordisk, dann die Deutsche Diabetes Gesellschaft, der Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, Dr. Wurm und Professor Schwab vom Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Diabetologie, des Universitätsklinikums Freiburg, die Forschergruppe Diabetes e. V. um Herrn Professor Schnell, dann Boehringer Ingelheim, MSD Sharp & Dohme, Novartis sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung zunächst Herrn Dr. Gabler von Boehringer, dann Herrn Professor Gallwitz und Herrn Professor Danne von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, dann Herrn Dr. Bartmus und Herrn Garbaciok von MSD Sharp & Dohme, Herrn Dr. Niemeyer, Frau Dr. Thiele, Frau Schröder und Herrn Dr. Schaaf von Novo Nordisk sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Jetzt erscheinen die beiden Vertreter von Novartis, Frau Dr. Kneidl und Herr Simang. – Okay. Damit ist die Anwesenheit festgestellt.

Ein Hinweis zum Verfahren, den Sie ja schon kennen: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte das Mikrofon benutzen, jeweils Name, Unternehmen oder entsprechende entsendende Institution bzw. Organisation nennen.

Wir werden uns heute sicherlich schwerpunktmäßig mit der Fragestellung beschäftigen müssen, ob es sachgerecht ist, wenn Unterschiede festgestellt und bewertet werden bezogen auf die Gruppen der jungen Mädchen. Wir werden uns – das ist von den Fachgesellschaften adressiert worden – mit der zVT beschäftigen müssen, wobei ich an der Stelle sagen möchte, dass es durchaus so ist – darauf ist die Studie ja auch getriggert –, dass hier schnell wirkende Insulinanaloge als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gekommen sind. Die Frage ist da, was dann bei einem möglicherweise nicht festzustellenden Zusatznutzen der Preisanker für spätere Verhandlungen ist. Es geht aber weniger um die Fragestellung, ob es per se eine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie sein kann. Darüber hinaus sind sicherlich auch noch eine Reihe von anderen Fragen, die in den Stellungnahmen adressiert worden sind, zu erörtern.

Ich schlage vor: Zunächst beginnt der pU mit einer kurzen Einführung, beziehend auf das, was er schriftlich vorgetragen hat, und auf das, was er zur Nutzenbewertung des IQWiG zu sagen hat, und dann würden wir in eine Frage-Antwort-Runde eintreten. – Frau Thiele, bitte schön.

**Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Vielen Dank für die Einleitung. Uns ist unter anderem von den eben angesprochenen Punkten noch wichtig, Herr Professor Hecken, den patientenrelevanten Endpunkt „Hyperglykämien mit Keto-se“ darzustellen. Da hatte ja das IQWiG leider keinen Zusatznutzen festgestellt. Wir sehen hier einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das IQWiG hatte sich auf die reine Symptomatik bezogen. Wir haben Ketonkörpermessungen im Blut vorgenommen, haben aber jetzt, nachdem das IQWiG das bemängelt

hat, trotzdem auch eine Analyse nachgeliefert, die sozusagen die Symptomatik auswertet. Dazu wird Herr Dr. Schaaf gleich, wenn Sie erlauben, etwas genauer ausführen, weil das für uns ein sehr wichtiger Punkt für Tresiba® gerade bei der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist.

Als Zweites würden wir gerne zu dem Punkt Nebenwirkungen, schwere unerwünschte Nebenwirkungen insbesondere bei Mädchen, Stellung nehmen. Auch hierzu wird Herr Dr. Schaaf, wenn Sie erlauben, Ausführungen machen.

Das wäre im Grunde das, was wir gerne besprechen würden. Sie hatten jetzt noch andere Punkte aufgeführt. Dazu hatten wir in unserer Stellungnahme schriftlich unsere Meinung und unseren Standpunkt niedergelegt. Selbstverständlich sind wir auch bereit, dazu weiterführende Fragen zu beantworten und eventuell weitere Ausführungen, wenn gewünscht, zu machen. – Wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, würde ich gerne das Wort an Herrn Dr. Schaaf weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön.

**Herr Dr. Schaaf (Novo Nordisk Pharma):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Die Gelegenheit, die ich gerne annehme, möchte ich nutzen, um zwei Punkte inhaltlich aus medizinischer Sicht etwas zu vertiefen.

Zunächst zur Patientenrelevanz des Endpunktes „Hyperglykämien mit Ketose“: Hyperglykämien und Ketosen sind die pathophysiologischen Konsequenzen eines Insulinmangels. Hyperglykämien und Ketosen sind die Leitsymptome beim Typ-1-Diabetes, speziell bei Kindern und Jugendlichen, und sie führen zu erheblichen Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalt. Sie können zu einer diabetischen Ketoazidose führen. Diese stellt die wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität bei Kindern mit Typ-1-Diabetes dar. Das Risiko liegt in der Größenordnung von 1 pro 100 Patienten pro Jahr.

Die Behandlungsleitlinien empfehlen bei Hyperglykämie eine Ketonbestimmung im Blut. Dieser Empfehlung wurde im Protokoll der Zulassungsstudie gefolgt. Die ist als Vorsichtsmaßnahme hinsichtlich der Vermeidung der Entwicklung einer diabetischen Ketoazidose zu verstehen. Die Ketoazidose als akute Stoffwechselentgleisung ist in der Regel von Symptomen begleitet. Die Diagnoseabsicherung erfolgt jedoch über drei objektive biochemische Kriterien: pH-Wert unter 7,3, Blutglukose über 200 mg/dl und schließlich positiver Ketonnachweis im Serum. Zwei dieser drei Diagnosekriterien sind im Endpunkt „Hyperglykämien mit Ketose“ erfasst. Dieser Endpunkt beschreibt also einen subakuten, aber bereits kritischen Zustand und erlaubt auf der Basis einer objektiven, nicht verzerrten Messung im Blut unabhängig von eventuell bereits auftretenden Begleitsymptomen eine Risikoabschätzung und infolgedessen gegebenenfalls eine Intervention. Die Erfassung dieses Endpunktes ermöglicht also eine rechtzeitige Einleitung von Gegenmaßnahmen, um die Vollaussprägung einer diabetischen Ketoazidose zu vermeiden. Dies hat mit dazu beigetragen, dass in dieser Studie Ketoazidosen, abgesehen von zwei infektionsbedingten Fällen, nicht aufgetreten sind.

Der in der Studie verwendete Schwellenwert von 1,5 mmol/l für Ketonkörper wurde mit Bedacht gewählt. Gemäß Leitlinie und Lehrbuch steht der Bereich von 1,5 bis 3 mmol/l für eine wahrscheinliche diabetische Ketoazidose, der Bereich oberhalb von 3 mmol/l für den akuten Notfall einer Ketoazidose mit der Maßgabe einer unverzüglichen Krankenhauseinweisung. Bei den mit degludec behandelten Kindern wurden gegenüber der Vergleichstherapie nach 26 Wochen 64 Prozent bzw. nach 52 Wochen 59 Prozent weniger Ereignisse gezählt, was signifikant ist. Novo Nordisk sieht darin einen Beleg für einen relevanten Vorteil von degludec in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes.

Dieses Ergebnis beruht auf dem besonderen pharmakologischen Profil von Insulin degludec: Eine Wirkdauer von über 42 Stunden, eine im Vergleich zu Insulin glargin deutlich verringerte Variabilität in der Wirkung und die Möglichkeit, vergessene Injektionen innerhalb großer Toleranzen nachzuholen, tragen dazu bei, dass die Basalinsulinversorgung des Patienten in verbesserter Weise sichergestellt wird. Insulinmangelphasen treten hierdurch seltener auf. Die klinische Relevanz dieses besonderen Profils von degludec spiegelt sich in dem hier diskutierten Endpunkt wider.

Die Bewertung der Symptomatik bei Hyperglykämie kann besonders bei Kleinkindern nur von den Eltern vorgenommen werden. Die Klassifizierung nach Symptomen führt zu potenziell hoher Verzerrung. Symptome können, sofern sie vorliegen, fehlgedeutet oder nicht als solche wahrgenommen werden. Eine Fokussierung auf Symptome bei der Festlegung einer Interventionsschwelle würde letztlich das Risiko für die Entwicklung einer Ketoazidose unnötig erhöhen.

Nach Auffassung des IQWiG jedoch sind Hyperglykämien nur dann ein patientenrelevanter Endpunkt, wenn sie mit Symptomen einhergehen. Das IQWiG lässt aus diesem Grund die signifikanten und relevanten Ergebnisse zu Hyperglykämien mit Ketose in der Bewertung von Insulin degludec bei Jugendlichen und Kindern unberücksichtigt. Obwohl Novo Nordisk diese Sichtweise aus den eben ausgeführten Gründen nicht teilt, haben wir für unsere Stellungnahme, wie meine Vorrednerin angedeutet hat, eine Post-hoc-Analyse zu symptomatischen Hyperglykämien mit Ketose durchgeführt und nachgereicht. Im Ergebnis betrug die Rate Ratio für diesen Endpunkt 0,27 nach 26 Wochen bzw. 0,2 nach 52 Wochen auf der Basis von 93 Ereignissen zugunsten von degludec, entsprechend einer Reduktion um 73 bzw. 80 Prozent. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant. Sie bestätigen und bekräftigen die im Dossier beschriebene primäre Analyse zu Hyperglykämien mit Ketose.

Zu diesem Punkt möchte ich zusammenfassend sagen: Wir sehen den Endpunkt „Hyperglykämien mit Ketose“ als patientenrelevant an, weil er Kernelement der Risikokonstellation für das Auftreten diabetischer Ketoazidosen ist. Hinsichtlich dieses Endpunktes ist degludec der Vergleichstherapie signifikant überlegen, nach 26 Wochen und nach 52 Wochen, bezogen auf die Gesamtzahl der Ereignisse und bezogen auf die nur symptomatischen Ereignisse. Dieses Ergebnis belegt den Vorteil von degludec gegenüber anderen lang wirkenden Insulinanaloga hinsichtlich der Vermeidung kritischer Stoffwechsellentgleisungen. Wir sehen hierin einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zum Zweiten möchte ich kurz auf die Subgruppenanalyse SUE, stratifiziert nach Geschlecht, eingehen. SUEs sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zum Beispiel einen stationären Aufenthalt im Krankenhaus zur Folge haben, oder Ereignisse, die den Patienten gefährden und eine medizinische Intervention notwendig machen. Die Beurteilung eines Ereignisses als SUE hängt nicht davon ab, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation wahrscheinlich oder auch nur möglich ist.

In der Gesamtpopulation der Studie 3561 wurden nach 26 Wochen jeweils 15 SUE gezählt bzw. 25 bei degludec vs. 24 bei detemir nach 52 Wochen. Zwischen den Behandlungsarmen sind keine Unterschiede erkennbar. Die Rate der SUE liegt in einem für diese Population üblichen Bereich.

In der IQWiG-Bewertung wird ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Subgruppe der Mädchen zuungunsten von degludec als Hinweis auf einen größeren Schaden durch degludec bei Mädchen gewertet. Das IQWiG erkennt dabei an, dass das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse durch eine auffällig niedrige Ereignisrate im detemir-Arm der Studie getrieben ist. Dennoch leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden durch degludec bei Mädchen ab. Hilfreich bei der rationalen Bewertung einer eventuellen Effektmodifikation ist die Einzelbetrachtung der Ereignisse. Dieses Vorgehen ist sogar notwendig, um eine Verzerrung bei der Beschreibung eines Sicherheitsprofils bei sehr kleinen Fallzahlen zu vermeiden.

In der Studie 3561 wurden 16 SUE unter degludec bei 12 Mädchen berichtet. 9 von diesen 16 waren sogenannte isolierte Ereignisse wie Infektionen, Verstopfung, Vergiftung, versehentliche Überdosierung und Krampfanfall im Zusammenhang mit Epilepsie. Abgesehen von der versehentlichen Überdosierung mit einem anderen Medikament wurden alle 9 SUE als „unrelated“, also ohne Bezug zur Studienmedikation degludec, klassifiziert. Keines hat zu einem permanenten Absetzen der Studienmedikation geführt. Die restlichen 7 Ereignisse wurden als Stoffwechselentgleisungen klassifiziert: 2 Hyperglykämien bei einem Mädchen, die sich zu einer schwachen Ketoazidose entwickelten – Hintergrund war eine virale Infektion und Dehydrierung –, weiter 5 Hypoglykämien bei 4 Mädchen – 4 von diesen 5 nach Gabe des Mahlzeiten-Insulins, also des Bolusinsulins Insulin aspart. Unter detemir wurden von 2 Mädchen 6 SUE berichtet, von denen 5 mit Stoffwechselentgleisungen im Zusammenhang stehen. In dieser Kategorie stehen also 7 SUE bei degludec 5 SUE bei detemir gegenüber.

Bei den Jungen haben wir ein entgegengesetztes Bild: 8 SUE bei 6 Jungen unter degludec, 16 SUE bei 14 Jungen unter detemir, davon mit Stoffwechselentgleisungen assoziiert: 5 vs. 7.

7 zu 5 bei den Mädchen und 5 zu 7 bei den Jungen – aus diesen Zahlen Unterschiede ableiten zu wollen, erscheint nicht vertretbar. Uns ist hier in Übereinstimmung mit der IQWiG-Bewertung keine Evidenz für einen geschlechtsspezifischen Effekt von detemir bezüglich SUE bekannt. Für keines der bekannten Insuline, einschließlich degludec, wurde oder wird ein geschlechtsspezifischer Effekt diskutiert. Es existiert keine Rationale für die Ableitung eines solchen Effekts, etwa aus den molekularen Eigenschaften, aus der Pharmakologie, aus den Studiendaten oder aus den Sicherheitsdatenbanken der einzelnen Insuline. Diese Subgruppenanalyse liefert auf der Basis kleiner Zahl ein Ergebnis mit zufälliger statistischer Signifikanz. Die Analyse der einzelnen Fallbeschreibungen widerlegt die Belastbarkeit dieses Befundes.

Zusammenfassend zu diesem Punkt möchte ich sagen: Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation, in der die Ereignisraten und die Anteile der betroffenen Patienten vergleichbar sind. Sie beruhen auf sehr geringen Fallzahlen und sind klar verursacht durch die ungewöhnlich geringe Ereignisrate unter detemir, für die es keine wissenschaftlich belastbare Erklärung gibt. Die gebotene klinische Betrachtung der Fallbeschreibungen liefert ein konsistentes Bild, das eine Ableitung eines möglichen Schadens durch degludec bei Mädchen in keiner Weise rechtfertigen kann. Das Ergebnis der Subgruppenanalyse beruht auf einer zufallsbedingten Interaktion. Wir plädieren dafür, den Blick freizumachen für eine Würdigung der Bedeutung der klinischen Vorteile von degludec, die für die Nutzenbewertung relevant sind. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Ergänzende Bemerkungen, oder war es das? – Dann können wir das so stehenlassen. Fragen, Anregungen, Wünsche? – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank für die Ausführungen. Ich gehe nur kurz auf den letzten Punkt ein, weil dazu ja in den Stellungnahmen ausführliche Informationen enthalten sind. Wir haben in unserem Bericht, wie Sie richtig angegeben haben, auch dargestellt, dass wir von einer geringeren Aussagewahrscheinlichkeit ausgehen als der, von der wir eigentlich ausgehen würden, wenn entsprechende Ergebnisse unter detemir aus der Literatur bekannt wären. Was nicht richtig ist, ist, dass das nur durch die Ereignisse unter Insulin detemir getrieben ist, sondern auch durch die Ereignisse unter Insulin degludec. Dort sehen Sie unter Insulin degludec doch eine deutlich größere Anzahl an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei Mädchen gegenüber denen bei Jungen.

Zwei weitere Punkte, die man nicht vernachlässigen darf: Erstens haben Sie eine konsistente Entwicklung dieser schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zum Nachteil der Mädchen über beide Studienphasen. Sie haben das also sowohl in der ersten Studienhälfte als auch in der zweiten Stu-

dienhälfte. Das ist konsistent. Das verstärkt das Argument dafür, dass es sich um einen wahren Effekt handelt.

Zweitens sehen Sie in einigen Analysen, die Sie zu Hypoglykämien im Dossier vorgelegt haben, eben auch Nachteile für Mädchen, zum Beispiel für die Rate Ratio bei nächtlichen Hypoglykämien nach 16 Wochen; und das sieht man auch bei Mädchen für die nicht schwerwiegenden Hypoglykämien unter 54 mg/dl. Ich sage einmal: So ganz verharmlosen sollte man das nicht.

Ich möchte aber gerne auf den Punkt Ketoazidosen kommen. Es ist, denke ich, gut, dass Sie diese Analysen nachgereicht haben. Sie haben ja auch die Informationen zu den Symptomen erhoben. Das ging aus dem Studienbericht hervor. Insofern war es erst einmal für uns nicht nachvollziehbar, warum Sie das im Dossier nicht schon gemacht haben. Für die Interpretation – einmal ganz unabhängig davon, ob es um die Analysen geht, die Sie ursprünglich im Dossier vorgelegt haben oder die Sie jetzt im Nachgang vorgelegt haben – ist natürlich von ganz entscheidender Bedeutung, mit welcher Sicherheit Sie jetzt diese Ergebnisse erhoben haben. Folgendes: Sie haben ja im Protokoll, wie Sie eben selbst gesagt haben, vorgesehen, dass bei einem Blutzuckerwert über 250 mg/dl Ketonkörper im Blut gemessen werden sollten. Sie haben – und das kann man der Analyse, die Sie im Dossier vorgelegt haben, entnehmen – bei 34.000 Fällen unter Insulin degludec einen Blutzuckerwert über 250 mg/dl festgestellt. Sie haben dies bei 30.000 Fällen unter Insulin detemir festgestellt. Insgesamt sind das gut 60.000 solcher Ereignisse. Wie viele Ketonmessungen haben denn dann stattgefunden? Haben 64.000 Ketonmessungen stattgefunden, und, wenn nein, wie viel Prozent fehlende Werte haben Sie, und wie sind die in den jeweiligen Gruppen verteilt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Es hatten sich Herr Niemeyer und Herr Schaaf gemeldet. Wer möchte beginnen? – Herr Schaaf.

**Herr Dr. Schaaf (Novo Nordisk Pharma):** Es ist richtig, dass nicht bei 100 Prozent der Patienten, bei denen eine Blutglukose über 250 mg/dl im Blutzucker bestimmt wurde, Ketonkörpermessungen durchgeführt wurden. Es waren, wenn ich es recht erinnere, knapp 90 Prozent. Das hängt damit zusammen, dass bei Kindern mit Typ-1-Diabetes, auch bei Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes, solche Blutzuckerwerte durchaus Teil ihrer Normalität sind und dass sie die Brisanz von Blutzuckererhöhungen nicht in allen Fällen erkennen. Insofern ist der im Protokoll verankerte Aufruf, Ketonkörper bei einem Wert von über 250 mg/dl zu bestimmen, in manchen Fällen offensichtlich mit einer gewissen Laxheit behandelt worden.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Sie haben jetzt gesagt: etwa 90 Prozent; das heißt, es gibt etwa 10 Prozent fehlende Werte. Ist das sicher, oder haben Sie das in Erinnerung? Denn das ist natürlich für die Interpretation wichtig. Insbesondere ist auch wichtig – das hatte ich ja auch noch nachgefragt –, ob es zwischen den Gruppen Unterschiede gibt. Darauf sind Sie jetzt nicht eingegangen. Man muss eben sehen, dass Sie, wenn man jetzt nur auf die ursprüngliche Auswertung geht, die Sie im Dossier vorgelegt haben, die nicht mit Symptomen verknüpft ist, lediglich bei etwa 0,2 Prozent der Werte über 250 mg/dl tatsächlich einen Ketonkörper festgestellt haben. Und dann führen natürlich wenige fehlende Werte dazu, dass das Ergebnis überhaupt nicht mehr interpretiert werden kann. Insofern ist es wichtig, das zu wissen; denn 10 Prozent fehlende Werte bei einem Unterschied von 0,1 Prozent, bezogen auf die eigentliche Anzahl der Hyperglykämien, ist natürlich ein Problem. Man muss es zur Kenntnis nehmen, dass die Kinder und Jugendlichen so damit umgegangen sind, aber man muss sich dann natürlich auch fragen, ob diese Werte überhaupt noch interpretierbar sind.

Ich habe noch eine andere Frage, und zwar: Sie haben im Stellungnahmeverfahren Ihre Analysen jetzt auf eine Grundgesamtheit von etwa 130 Patienten in beiden Armen bezogen. Sie haben in beide Arme der Studie etwa 175 Patienten eingeschlossen. Uns ist völlig unklar – sowohl aus den Stellungnahmen als auch aus den beigefügten Unterlagen –, warum Sie eine Analyse durchgeführt haben, die etwa ein Viertel der Patienten aus der Bewertung ausschließt.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Ich nehme erst einmal Bezug auf Ihren ersten Punkt, in dem Sie auf die Unsicherheit der Interpretation der Ergebnisse anspielen. Also, noch einmal: Es ist nicht per se in der Routine verankert, dass Ketonkörper gemessen werden. Das heißt, es kann natürlich in beiden Armen zu einer Abweichung kommen. Zu der ist es auch gekommen. Es liegen uns keine Anhaltspunkte vor, dass das irgendwie unterschiedlich zwischen Insulin-detemir-Arm und Insulin-degludec-Arm gehandhabt wurde. Das ist uns nicht bekannt; dafür gibt es auch keine Anzeichen. Das heißt, zwischen den Armen sollte es vergleichbar sein, und es sollten damit auch keine unsicheren Interpretationen laufen.

Darüber hinaus, was die von Ihnen als fraglich dargestellte Interpretation bzw. die Ergebnissicherheit angeht: Die Studie ist so aufgesetzt gewesen, dass zu diesem Endpunkt die statistische Power vorgelegen hat. Man hat sich also überlegt: Wie müssen wir die Studie aufsetzen? Wie viele Ergebnisse reichen uns, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu produzieren? Und das ist in diesem Fall auch eingetroffen. Auch wenn die Anzahl der Ereignisse im Vergleich zu normalen Hyperglykämien, wie mein Kollege, Herr Schaaf, schon ausgeführt hat, die ja Bestandteil des Diabetes mellitus sind, geringer ist – und das sollte ja Gott sei Dank auch so sein, dass es weniger Hyperglykämien mit Ketosen gibt als Hyperglykämien –, dann ist es immer noch ein signifikantes und klinisch relevantes Ereignis oder Ergebnis. – Für den zweiten Teil übergebe ich an meinen Kollegen, Herrn Schaaf.

**Herr Dr. Schaaf (Novo Nordisk Pharma):** Wir haben es hier noch einmal nachgeprüft. Ich sagte eben: knapp 90 Prozent. Letzten Endes fehlten 16 Prozent Ketonkörperbestimmungen bei Patienten mit Blutglukose über 250 mg/dl. 84 Prozent haben es also gemacht. Wir erkennen kein Muster, wie mein Kollege andeutete, zwischen den beiden Behandlungsarmen in Bezug auf das Nichtmessen der Ketonkörper. Insofern halten wir diese Unterschiede in der Analyse für belastbar.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Könnten Sie Ihren zweiten Punkt noch einmal wiederholen?

**Herr Dr. Kaiser:** Der zweiten Punkt war: Sie haben in der Stellungnahme eine Analyse zu Hyperglykämien mit Symptomen vorgelegt, die sich auf eine Grundgesamtheit von etwa 130 Patienten je Studienarm bezieht, während Ihre Studie 175 Patienten je Studienarm eingeschlossen hatte. In den Unterlagen findet sich aber keine Erklärung, warum Sie so vorgegangen sind.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Das ist zum einen dadurch bedingt, dass nicht alle Patienten mit Hyperglykämien mit Ketosen Symptome hatten. Zum anderen beziehen sich die Werte, die wir ausgewertet haben, auf die Woche 52. Es sind natürlich nicht unbedingt alle Patienten, die am Anfang der Studie mitgelaufen sind, am Ende der Studie auch noch dabei gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Kaiser?

**Herr Dr. Kaiser:** Erstens ist das natürlich kein Argument, weil Sie das trotzdem auf die Grundgesamtheit beziehen müssen. Zweitens kann das nicht richtig sein, weil Sie in Ihren Analysen auch

nach Woche 26 besagte 130 Patienten eingeschlossen haben. Es ist völlig unklar, was Sie an der Stelle gemacht haben.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Ich würde vorschlagen, dass wir das noch einmal nachschauen, um mit Ihnen über die Details dann zu diskutieren. Ist das in Ordnung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Noch eine Nachfrage von Herrn Kaiser, dann Frau Müller dazu und dann Herr Professor Danne.

**Herr Dr. Kaiser:** Nicht zu dem Punkt – es ist sicherlich sinnvoll, da noch einmal nachzuschauen –, sondern zu dem ersten Punkt. Sie haben gerade gesagt: 16 Prozent, und Sie erkennen kein Muster. Wie sind denn die Raten der fehlenden Werte der Ketonkörperermittlung zwischen den beiden Behandlungsarmen genau, wenn Sie jetzt schon genau 16 Prozent aus der Studie haben?

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Damit ich das genau verstehe: Worauf beziehen Sie sich gerade? Die Rate an was?

**Herr Dr. Kaiser:** Sie haben eben gesagt, Sie haben bei 84 Prozent der Patienten Ketonkörper gemessen und bei 16 Prozent der Patientinnen und Patienten keine Ketonkörper gemessen. Das bezieht sich jetzt auf die gesamte Studie. Meine Frage ist: Wie viele Prozent sind es jeweils in den Studienarmen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, schauen Sie nach. Sobald Sie die Antworten haben, können Sie sie bringen. – Jetzt Frau Müller, dann Herr Professor Danne. Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte bei zwei Punkten, die eben angesprochen wurden, noch einmal kurz nachhaken. Die erste Frage bezieht sich auf die nachgereichten Daten zu symptomatischen Hyperglykämien mit Ketose. Da wurde ja eben schon kurz angesprochen, dass es sich nicht auf die Grundgesamtheit bezieht. Sie hatten als Argument angeführt, dass Sie die Woche 52 ausgewertet hätten und da eben nicht mehr alle Patienten dabei waren. In der Tabelle, die Sie in der Stellungnahme eingereicht haben, haben Sie bei „N“ die gleiche Anzahl zu Woche 26 und zu Woche 52. Jetzt ist meine Frage: Haben Sie vielleicht auch zu Woche 26 dann nur die Patienten ausgewertet, für die zu Woche 52 Daten vorgelegen haben? Das wäre für mich die einzige Erklärung dafür.

Zweiter Punkt. Sie hatten eben bei der Frage nach den Missing Values bei Patienten mit einem BZ über 250 mg/dl für die Ketonkörper im Urin, die ja, wie inzwischen dargestellt wurde, immerhin 16 Prozent ausmachen, damit argumentiert, dass beispielsweise bei pubertierenden Jugendlichen sozusagen die Bereitschaft, sich da entsprechend protokollgerecht zu verhalten, nicht so groß ist. Sie haben zugleich gesagt, Sie sähen da kein Muster. Meine Frage ist jetzt: Sind diese Missing Values hauptsächlich generiert durch die Altersgruppe der Jugendlichen ab etwa 12, 14 Jahren, bzw. was wissen Sie darüber? Da könnte man das ja erwarten, und das würde Ihre Argumentation stützen.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Zu Ihrem ersten Punkt schauen wir gerade in den Auswertungen nach, um Ihnen das zu erklären. Zu Ihrem zweiten Punkt liegt uns meines Wissens nach keine individuelle Analyse vor, in welcher Frequenz, in welcher Altersgruppe genau wie oft gemessen wurde. Das Protokoll sah vor, dass es regelhaft gemessen werden sollte. Aber natürlich ist ein Faktor, warum es vielleicht nicht durchgeführt wird, einmal, dass es in der Routineversorgung nicht regelhaft gemacht wird, zum anderen die vielleicht schlechtere Compliance von pubertierenden Kindern. Aber natürlich kann es genauso gut auch bei kleinen Kindern der Fall sein, dass die Eltern

das nicht immer regelhaft durchführen, um dem Kleinkind nicht noch eine weitere Messung im Blut zuzumuten. Eine genaue Auflistung jedes einzelnen sozusagen Nichterfüllens des Protokolls gibt es in der Form also nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Danne, dann Herr van Poppel.

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Vielen Dank. – Ich lade gerne jeden ein, einmal in meine Sprechstunde zu kommen, um sich anzugucken, wie das mit Jugendlichen ist. Ich kann Ihnen nur sagen: Jeder, der Kinder hat – meine Tochter ist heute Nacht irgendwann zwischen 2 und 4 Uhr gekommen; genau weiß ich das nicht, ich habe nicht auf die Uhr geguckt; und sie schläft jetzt, wie Sie sich ja vorstellen können, wahrscheinlich noch –, weiß, wie das mit einer Insulin-Therapie in diesem Alter ist. Für diejenigen von Ihnen, die nicht so richtig verstehen, worüber wir hier reden: Im Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes steht, dass über 50 Prozent der Kinder im Alter von 10 bis 24 Jahren – die Kindheit und die Pubertät gehen lange – das Stoffwechselziel nicht erreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bei manchen endet die Pubertät nie.

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** So muss man es leider sehen, Herr Hecken. Da sind wir völlig einer Meinung. – Dass wir es trotz aller Bemühungen schaffen, dass der HbA1c sich um 0,03 Prozent pro Jahr verbessert, ist eine schöne Sache. Die Rate der schweren Unterzuckerungen verbessert sich ebenfalls laut Gesundheitsbericht. Was sich nicht verbessert, ist die Rate der Ketoazidosen; sie bleibt unverändert. Wir haben eine sehr gute Auflistung seit 1995 durch das DPV-System und können deutlich sagen: Die Ketoazidose ist in Deutschland ein ungelöstes Problem. Und wer bekommt die Ketoazidose? Natürlich die, die große Schwierigkeiten haben, regelmäßig zu leben, also zum Beispiel meine Tochter, wenn sie denn Diabetes hätte; zum Glück hat sie es nicht.

Vor diesem Hintergrund ist dieses Insulin etwas völlig Neues. Es spielt nämlich keine große Rolle, wann genau man es denn spritzt. Sie hätte es also heute Nacht um 3 oder 4 Uhr spritzen können – es wäre in Ordnung –, oder an einem anderen Abend um 8 Uhr. Das bedeutet natürlich, dass gerade die Jugendlichen sehr leicht in eine Hyperglykämie mit Ketose kommen. Deshalb ist das sehr relevant, eben auch für deutsche Kinder. Wir haben es sogar geschafft, als es noch nicht erhältlich war, dass wir von einzelnen Medizinischen Diensten der Krankenkassen einen Off-Label-Use erlaubt bekommen haben. Auch ich habe verschiedene Fälle in meiner Sprechstunde, wo sich Patienten mit diesem Insulin deutlich verbessert haben, weil es nämlich zu ihrem chaotischen Leben sehr gut passt und sie endlich einmal Insulin haben, was sie problemlos nehmen konnten, während sie es sich sonst normalerweise nicht getraut haben, weil sie einfach zu oft durcheinandergelassen sind.

Sie können sich vorstellen, wie ich als Senior-Autor dieser Arbeit, in der steht, wir haben keine Sicherheitsunterschiede gefunden, zu dem IQWiG-Bericht stehe, in dem – ich lese es einmal kurz vor, wenn Sie es nicht vor sich haben – steht: „Deswegen wird die Ergebnissicherheit von Hinweis auf Anhaltspunkt herabgestuft“, also bei den schweren Nebenwirkungen, und weiter: „Daher wird die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht für diesen Endpunkt im Folgenden nicht weiter betrachtet.“ Das ist der Originaltext aus dem IQWiG-Bericht, und dazu kommt dann noch die Presseerklärung, wo schon in der Überschrift steht: „Mehr schwere Nebenwirkungen bei Mädchen mit Typ-1-Diabetes“, und dann: „Anhaltspunkt für einen größeren Schaden in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.“

Mich haben die Leute auf der Straße angesprochen und haben gesagt: Sage mal, du hast doch diese Studie gemacht. Ist dir das nicht aufgefallen? – Da ist ein Riesenunterschied zwischen dem Bericht, der geschrieben worden ist, und der Presseerklärung, die da rausgegeben worden ist. Ich muss Ihnen

ganz ehrlich sagen: Das ist ein Klima, in dem es sich für einen Kinder- und Jugend-Diabetologen nicht gut arbeiten lässt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei wir hier nicht bei Klimabetrachtungen sind, sondern bei der Frage, wie das Dossier des IQWiG zu bewerten ist. – Herr Kaiser dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Nur so viel, weil Sie hier eine Falschdarstellung gemacht haben: Diese Sachen sind ja alle veröffentlicht. Die Textpassage, die Sie gerade gelesen haben, stammt aus dem Endpunkt „nicht schwerwiegende Hypoglykämien“. Es macht also Sinn, genau hinzugucken, ebenso in der eigenen Studie genau hinzugucken, was da an Ergebnissen ist. Die Pressemitteilung bezieht sich ausschließlich auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Genauso ist in dem Bericht auch ausschließlich bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von einem Unterschied die Rede. Die Textpassage, die Sie erwähnt haben, bezieht sich, wie gesagt, auf einen ganz anderen Endpunkt. So kann man natürlich schlecht argumentieren.

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Herr Kaiser, wie wollen Sie denn erklären, dass Mädchen mehr Blinddarmentzündungen bekommen mit einem bestimmten Insulin?

**Herr Dr. Kaiser:** Das ist doch eine ganz andere Frage. Ich möchte nur feststellen, dass Sie hier mit Fehlbehauptungen argumentieren, und ich kann Ihnen nur sagen: Es hilft, genauer hinzugucken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist etwas, was man auf alle Fälle protokollieren könnte, dass es immer hilft, genauer hinzugucken. – Herr van Poppel, bitte.

**Herr van Poppel:** Ich habe eine Verständnisfrage bezogen auf den kombinierten Endpunkt Ketose und symptomatische Hyperglykämien. Wenn ich das richtig mitbekommen habe, sehen Sie für diesen kombinierten Endpunkt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Endpunkt ist aus Ihrer Sicht patientenrelevant aufgrund der Risikoreduktion, die bewirkt werden kann, also als eine Art Vorsichtsmaßnahme zur Vermeidung von Ketoazidosen, wenn ich das richtig verstanden habe. Für mich stellt sich da die Frage: Wie erklären Sie, dass, wenn die Ketoazidosen selbst ausgewertet werden, numerisch sogar ein Nachteil für Insulin degludec vorhanden ist? Wie passt das zusammen?

**Herr Dr. Schaaf (Novo Nordisk Pharma):** Es gab in der Studie zwei Ketoazidosen, beide im degludec-Arm; das ist richtig. Beide sind in den Fallbeschreibungen eindeutig als infektsbedingt klassifiziert worden.

Zu der anderen Frage. Ich hatte eingangs gesagt, dass diese Empfehlung zur Messung der Ketonkörper bei Hyperglykämie, die auf Leitlinien beruht und im Studienprotokoll verankert ist, auch wenn sie nicht bei 100 Prozent der Patienten befolgt wurde, sicherlich nach unserer rationalen Einschätzung dazu beigetragen hat, dass bei einem Großteil der Patienten zu einem früheren Zeitpunkt sozusagen interveniert werden konnte; denn in praxi sind Ketonkörpermessungen, obwohl es Empfehlungen gibt, als Standardmessung noch nicht so etabliert. Wir glauben also, dass dadurch die Rate der diabetischen Ketoazidosen in dieser Studie im Verhältnis zu dem, was wir aus anderen Studien oder aus epidemiologischen Untersuchungen kennen, verringert ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht Ihnen das, Herr van Poppel?

(Herr van Poppel nickt)

– Okay. Danke schön. Weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte doch noch einmal kurz auf den Punkt mit den Jugendlichen eingehen, der eben diskutiert wurde. Herr Professor Danne, Sie haben ja sehr genau dargelegt, warum Jugendliche einen besonderen Vorteil haben könnten. Das wurde ja so nicht nachgewiesen. Das klingt für mich völlig plausibel, und ich möchte vielleicht auch ergänzen, da Sie es angesprochen hatten: Ich habe auch drei Kinder durch die Pubertät gebracht. Ich denke, ich habe da ein bisschen Erfahrung und fühle mich da nicht als Laie. Die Frage ist nur: Warum haben Sie das dann in der Studie nicht in dem Maße speziell für Jugendliche untersucht? Dann hätte man das, was eben wirklich plausibel postuliert wurde und auch plausibel klingt, ja eigentlich zeigen können. Das stand hinter meiner Frage, kein Zweifel, ob es da möglicherweise in dieser Altersgruppe Probleme gibt.

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Frau Müller, ich bin mit Ihnen vollkommen einer Meinung, dass eine solche Studie gemacht werden muss. Es handelt sich ja um eine Zulassungsstudie, eine Nichtunterlegenheitsstudie, die zum Ziel hatte, sozusagen als Treat-to-Target-Trial das gleiche HbA1c-Ergebnis zwischen einer etablierten Therapie und einer anderen zu erzielen. Das andere war ein sekundärer Endpunkt, weil man sich gesagt hatte, das ist sozusagen etwas, was in der Größe auch machbar ist. Wenn man den Endpunkt Ketoazidose nehmen würde – wir haben ja gerade diskutiert: es sind ja nur zwei Ketoazidosen aufgetreten –, würde man letztendlich mit der Größe und der Dauer dieser Studie nie nachweisen können, dass man mit degludec Ketoazidosen verhindern kann.

Ich denke, dieser Hinweis „Hyperglykämien mit Ketose sind signifikant geringer unter degludec“ würde mich als Wissenschaftler dazu bringen, zu sagen: Okay, dann müssen wir halt eine große Studie machen, und es muss eine großangelegte Studie sein, um nachzuweisen, ob damit tatsächlich Ketoazidosen vermieden werden können. – Dann hätten wir auch für die Kinder und Jugendlichen in Deutschland einen signifikanten Zusatznutzen für ein ungelöstes medizinisches Problem, was uns sehr belastet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller, oder okay?

(Frau Müller nickt)

Dann danke schön, Herr Professor Danne. – Herr Niemeyer, bitte.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Wir sind noch einmal der Frage nachgegangen, die Frau Müller und Herr Kaiser aufgebracht haben, nämlich warum bei der symptomatischen Hyperglykämie die Endzahl geringer ist. Es ist eine geringere Patientenzahl, da eben nicht für alle Fälle in der Bewertung eine Symptomatik vorgelegen hat. Das ist der Grund, warum die Endzahl niedriger ist.

Dazu, ob die Raten bei den fehlenden Ketonkörpermessungen in den beiden Armen unterschiedlich sind: Das können wir unseren Unterlagen gerade nicht entnehmen. Das ist im Appendix des CTR. Da müssten wir in die einzelnen Fälle gucken. Der CTR war in Modul 5; wir gucken da gerne noch einmal rein. Herr Kaiser hat ja auch den Zugang zu Modul 5. Wir können das gerne noch diskutieren. Wir reichen es auch gerne nach, wenn das aus Ihrer Sicht relevant ist.

Aus unserer Sicht ist aber noch einmal zu betonen: Wir reden hier über einen Endpunkt, der, wie Herr Danne auch schon gesagt hat, dafür da ist, dass wir eine Ketoazidose vermeiden. Dieser ist signifikant geringer unter Insulin degludec, und das sehen wir auch als hochrelevant an.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine kleine Rückfrage zu den Endzahlen. Die Frage war jetzt neben der Frage, ob das geringer ist, weil nicht alle symptomatisch waren – das ist ja plausibel –, warum die Zahlen zu Woche 26 und zu Woche 52 identisch sind. Das ist mir noch nicht klar geworden.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Die genaue Aufsplittung müssten wir Ihnen nachliefern. Ich hatte gesagt: Wir liefern sie Ihnen gerne nach, wenn das relevant sein sollte. Wenn Sie das gerne haben möchten, machen wir das. Warum das jetzt in Woche 26 zu Woche 52 genau die gleiche Endzahl ist, ob sich die durch die Patienten, die in der Extension weitergeführt sind oder nicht, ausgleicht, kann ich jetzt aus den Unterlagen nicht ersehen. Aber, wie gesagt, wir reichen das gerne nach, wenn das für Sie relevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Daran haben wir auf alle Fälle Interesse, dass die Daten nachgereicht werden; denn sie sind ja relevant. Wenn wir die bewerten wollen, brauchen wir natürlich die Information.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu waren ja eben zwei Fragestellungen. Zum einen, wieso so viele aus der Studie raus waren. Sie hatten ursprünglich erklärt, dass sei der Woche 52 geschuldet. Das ist aber nicht plausibel mit Blick auf die Zahl in Woche 26. Da hatte Frau Müller als Argumentationshilfe gebracht, dass Sie möglicherweise bei den 26-Wochen-Daten nur die berücksichtigt hätten, die bis zum Ende, bis Woche 52, fortgeführt worden sind. Die zweite Frage, die noch offen ist, ist, wie sich die 16 Prozent auf die beiden Arme verteilen.

Herr Kaiser, Sie hatten noch eine Frage.

**Herr Dr. Kaiser:** Ja. Ich habe noch zwei Punkte. Das mit den 52 Wochen – ich habe es in der Kürze der Zeit auch gerade nachgeguckt – kann nicht stimmen, weil es in der einen Gruppe mehr Patienten sind, die die Woche 52 beendet haben, und in der anderen Gruppe weniger, die die Woche 52 beendet haben. Insofern bleibt nur die Erklärung, die Sie gerade geliefert haben, dass Sie nur Patienten eingeschlossen haben, die auch Symptome festgestellt haben. Das ist keine sinnvolle Auswertung. Sie lassen ja einfach 25 Prozent der Patienten weg. Sie müssen doch insgesamt sehen, wie viele Patienten von denen, die Sie eingeschlossen haben, Symptome haben, und nicht, wie viele Patienten von denen, die Symptome haben, Symptome haben. Das macht überhaupt keinen Sinn. Sie haben das bei Hypoglykämien mit Symptomen ja auch nicht anders gemacht. Da haben Sie das auch nicht auf 150 Patienten normiert, sondern selbstverständlich die gesamten Patienten für die Hypoglykämieauswertung genommen. Also das, was Sie da gemacht haben, ist nicht sinnvoll.

Ich habe noch eine Frage zur Interpretation der Ketonkörper: Sie haben in der Vergleichsgruppe Insulin detemir angewandt – Insulin detemir kann man ja ein- oder zweimal am Tag geben – und haben eben beschrieben, dass die Sicherung des Basalinsulins durch die lange Wirkdauer von Insulin degludec von Ihnen als potenzieller Vorteil gesehen wird. Ein ähnlicher Punkt kann natürlich auch bei dem Unterschied zwischen Insulin detemir – ein- oder zweimal am Tag – in die Diskussion kommen. Sie haben die Entscheidung, ob man ein- oder zweimal detemir geben kann, den lokalen Gegebenheiten überlassen. Haben Sie Auswertungen dazu, ob in den Zentren, in denen es lokale Gegebenheit war, zweimal am Tag statt einmal am Tag zu geben, die Ergebnisse anders sind? Haben Sie dazu also Effektmodifikationsanalysen?

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Ich fange mit der zweiten Frage an: Haben wir nicht. Die Fachinformation des globalen Labels von Insulin detemir sieht vor, dass es einmal oder zweimal täglich gegeben werden kann. Wir sehen, dass es in der Studie 64 Prozent der Patienten zweimal

täglich gegeben wurde. Es gibt aber keinerlei Auswertungen, ob es in Zentrum A, B, C oder D eine Effektmodifikation aufgrund dieser zweimal oder einmal täglichen Gabe gibt. Das sieht auch in der Fachinformation, auch in der klinischen Realität – dazu können die Experten hinter mir sicherlich auch noch Stellung nehmen – – dass es einen Unterschied, einen klinischen Effekt gäbe, der darauf schließen ließe.

Zu Ihren ersten Ausführungen, ob diese Auswertung, die Sie infrage stellen, sinnvoll ist oder nicht, möchte ich noch einmal betonen: Wir haben diese symptomatische Hyperglykämie-Ketosen-Auswertung als Post-hoc-Analyse nachgeliefert, um Ihren Kommentar der fehlenden Symptomatik zu befriedigen. Nach wie vor sind wir der Überzeugung, dass allein aufgrund von Symptomatik gerade bei Kindern mit einer Hyperglykämie-Ketose nicht gewartet werden sollte, bis sich eindeutige Symptome zeigen. Aus diesem Grund – um damit die Frage auf Frau Müller zurückzuspielen – haben wir in unserer primären Analyse nicht nur symptomatisch ausgewertet, sondern haben, weil wir der Überzeugung sind, dass man nicht ausschließlich auf Symptome warten sollte, auch festgelegt – das sehen ja auch die Leitlinien vor –, das biochemisch im Blut nachzuweisen, um einen objektiven, nicht verzerrten Endpunkt zu erhalten, der genug Spielraum gibt, um akute Komplikationen zu vermeiden. Das ist unser Hauptaugenmerk gewesen. Wir sehen es als kontraproduktiv und gefährlich an, allein auf Symptomatik zu achten und keine Blutmessung durchzuführen. Das erhöht das Risiko für Kinder.

Unsere Primäranalyse zeigt einen signifikanten Vorteil von Insulin degludec. Die Post-hoc-Analyse, die bekanntlich mit Unsicherheiten behaftet ist, wie alle Post-hoc-Analysen im Vergleich zu einer Primäranalyse, bestärkt nur das Bild, das die Primäranalyse ergeben hat. Da sind die Zahlen sogar noch höher. Also noch einmal der Hinweis und die Bitte, auf diese Ergebnisse zu achten und sie auch zu berücksichtigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Niemeyer. Mich hat ein bisschen verwirrt, was Sie zur Problematik der Einmal- oder Zweimalgabe von Insulin detemir gesagt haben, weil auch die EMA das ja sehr stark adressiert und sagt, dass es durchaus, je nachdem, wie die Therapie erfolgt, zu Verzerrungen in den Ergebnissen kommen kann. Aber sei's drum. Ich habe zwei Wortmeldungen, von Herrn Gallwitz und von Herrn Danne. Vielleicht können die Praktiker auch direkt dazu etwas sagen. – Bitte schön, Herr Professor Gallwitz.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Meine Wortmeldung wäre sowieso direkt dazu gewesen. – Ich denke, dass es im Alltag einen ganz großen Unterschied macht, ob man ein Basalinsulin ein- oder zweimal injiziert. Besonders bei Kindern, die ja, gerade wenn sie jung sind, ihre Insulintherapie nicht immer selbst machen können, hat das noch eine ganz besondere Betreuungskonnotation. Es ist ferner so: Wenn ein Basalinsulin nicht wirklich lange wirkt, hat man auch Wirklücken, die eventuell durch die Gabe einer Mahlzeit zusammen mit Bolusinsulin sozusagen überbrückt werden können. Auch das ist im Alltag sehr schwierig, und von daher ist es ganz wichtig, dass man noch einmal herausstellt, dass die einmal tägliche Gabe mit einem Basalinsulin, das dann wirklich lange und verlässlich wirkt, ein ganz wichtiger Punkt ist, der patientenrelevant ist.

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

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Nur ein kurzer Kommentar. Natürlich wissen wir nicht ganz genau, wie viele Kinder tatsächlich wie oft das Insulin gespritzt haben. Insofern sind die 16 Prozent, die Herr Niemeyer hier anführt, das, was wir sozusagen im guten Glauben, dass die Patienten das tatsächlich auch machen, in die Unterlagen eingetragen haben.

Eventuell ist die Gesamtinsulindosis, die verordnet worden ist, ein wesentlicherer Anhaltspunkt. Diese ist im Mittel bei Insulin detemir mit 0,55 Einheiten signifikant höher gegenüber 0,38 Einheiten bei Insulin degludec. Wenn man also davon ausgeht, dass Insulin wirkt und dass man mit mehr Insulin weniger Ketone hat, dann hätte man genau das umgekehrte Ergebnis bei dem Endpunkt „Hyperglykämien mit Ketose“ erwartet, nämlich dass in der Gruppe, wo man weniger Insulin gegeben hat, mehr Ketosen auftreten. Das ist aber nicht so, sondern es ist genau andersherum. Das belegt aus meiner Sicht noch einmal eindrucksvoll, dass dieses Insulin einen Zusatznutzen hat.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Bei Letzterem, Herr Danne, muss man natürlich beachten, dass aus anderen Analysen, zum Beispiel dem Vergleich zu Insulin glargin, schon bekannt ist, dass Insulin detemir eine andere Wirkung je normierter eigentlicher Einheit hat. Sie sehen in den Analysen, die wir in den Jahren 2006 bis 2009 im Vergleich gemacht haben, dass bei vergleichbarer Blutzuckersenkung erheblich mehr Insulin unter Insulin detemir notwendig ist als unter Insulin glargin. Nur zur Interpretation der Unterschiede bei der Insulindosis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Gallwitz und Herr Schaaf.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Als kleiner Advocatus Diaboli aus der letzten Reihe: Wenn man tatsächlich die Vergleichstherapie mit NPH-Insulin genommen hätte, würde sich aber zeigen, dass man deutlich mehr NPH-Insulin im Vergleich zu Insulin degludec braucht.

**Herr Dr. Schaaf (Novo Nordisk Pharma):** Was Sie gerade zur Frage der Dosis gesagt haben, kann ich bestätigen. Es ist allerdings dabei zu beachten, dass – unabhängig vom Insulin – bei zweimal täglicher Gabe generell eine höhere Insulindosis zu verzeichnen ist, unabhängig vom Effekt. Das betrifft übrigens auch Insulin glargin, was bei Typ 1 auch gelegentlich zweimal am Tag gegeben wird. Die Wirkung am Rezeptor ist die gleiche. Allerdings gibt es da offensichtlich in der Bioverfügbarkeit Unterschiede. Der Unterschied in der Dosis degludec vs. Vergleichstherapie wurde nicht nur im Levemir®-Vergleich gesehen, sondern auch im glargin-Vergleich. Das ist im Grunde ein sehr konsistenter dosissparender Effekt bei diesem Insulin. Wir werden das beobachten. Es gibt zwar eine Einheit, die im Grunde normiert ist, allerdings gibt es da offensichtlich gewisse Unschärfen, die man vielleicht manchmal auch unterschätzt hat. Wir sind eigentlich sehr froh darüber, dass wir für degludec eine sehr hohe Bioverfügbarkeit konstatieren können, die letzten Endes immer in eine geringere Dosis am Ende eines Beobachtungszeitraumes resultiert.

Ich möchte noch einen Aspekt anführen: Sie kennen das Studienprotokoll. Wir haben eine Umstellung auf degludec von einer bekannten Vortherapie. Ungefähr die Hälfte der Patienten hatte Levemir® als Vortherapie. Wir stellen sie alle eins zu eins um und passen dann die Dosis an. Wie Sie sich vorstellen können, haben wir auch einen klinischen Effekt, der initial mit der Hypo-Rate zu tun hat, die sich dann sozusagen auch wieder normiert. Also ich bitte auch das zu berücksichtigen. Das ist praktisch ein vom Protokoll getriggertem Effekt, der die höhere Bioverfügbarkeit von degludec, sozusagen die optimale Bioverfügbarkeit, nicht berücksichtigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, Anregungen? – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Wenzel-Seifert:** Ich habe noch eine Frage zu den Therapieabbruchern. Es fällt auf, dass in der detemir-Gruppe mehr als doppelt so viele Patienten die Therapie abgebrochen haben und dass da-

von ein Großteil die Extension nicht mitgemacht hat. Also nicht mitgemacht haben 37 – nicht von den 16 Wochen, dann verlängert 26 Wochen, verlängert um 26. Aber darüber hinaus waren es auch noch einmal 27. Und in der degludec-Gruppe waren es 18 Patienten, die die Extension nicht mitgemacht haben, und darüber hinaus noch 5. Haben Sie irgendwelche Informationen darüber, welche Gründe da vorlagen; denn es sind ja offensichtlich kaum Therapieabbrecher aufgrund von UEs gewesen.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Die Antwort auf Ihre Frage kann man deswegen im Prinzip nicht endgültig herleiten, weil wir nicht dokumentiert haben, warum Patienten oder Eltern für ihre Kinder entschieden haben, dass sie nicht in der Extension-Studie weitermachen. Das war nicht vorgesehen, und wir haben es so nicht abgefragt.

Wenn man sich aber – wie Sie auch im Rapporteurs-Report lesen können – anschaut, wie die Verteilung der Patienten ist, die im Prinzip in den beiden Armen in die Verlängerungsstudie gegangen sind, sieht man schon Hinweise darauf, dass im detemir-Arm vermehrt Patienten nicht teilgenommen haben, die zum Beispiel eine nicht so gute HbA1c-Einstellung nach 26 Wochen hatten, die mehr Hypoglykämien hatten als die Patienten, die weitergeführt wurden. Da gibt es in der Tat Hinweise, dass bei diesen Patienten die Zielerreichung oder die Sicherheitsparameter im Vergleich zu den Patienten, die dann weitergelaufen sind, nicht ganz so gut waren. Ob das der endgültige Grund ist, dass die Eltern oder die Kinder entschieden haben: „Wir machen nicht weiter“, ist nicht schwarz auf weiß dokumentiert, weil das Protokoll das nicht vorgesehen hat. Aber diese Hinweise gibt es in der Tat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Noch einmal eine Frage zur Interpretation der 52-Wochen-Ergebnisse. Wenn da sozusagen bestimmte Parameter, die die Wirksamkeit betreffen, ausschlaggebend waren, ob die Patienten in die Extensionsstudie gegangen sind, ist die Frage: Inwieweit kann man diese 52-Wochen-Daten noch in der Art und Weise bewerten wie die früheren Daten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Schaaf, bitte, und dann Herr Danne.

**Herr Dr. Schaaf (Novo Nordisk Pharma):** Generell nehmen wir bei den Daten nach 52 Wochen an, dass das Verzerrungspotenzial zum Beispiel aufgrund der fehlenden Re-Randomisierung nach 26 Wochen hoch ist. Die Gründe, die zum Ausscheiden geführt haben, kennen wir nicht. Wir kennen natürlich einzelne Gründe: AE-induzierte Diskontinuation in drei Fällen – alle übrigens bei detemir. Wir sehen eine gewisse Ungleichverteilung zwischen den Armen bezüglich der Hypoglykämierate zwischen denen, die weitergemacht haben, und denen, die ausgeschieden sind. Diese sprechen eine ziemlich interessante Sprache, finde ich, weil bei detemir vor allem diejenigen ausgeschieden sind, die in der ersten Phase der Studie unter schweren Hypos gelitten hatten. Dieses Muster sehen wir zum Beispiel bei degludec nicht. Aber was letzten Endes für die Patienten der Grund war, weiterzumachen, ist spekulativ. Es ist, glaube ich, generell anzunehmen, dass bei einer bekannten Vergleichstherapie, die sich seit elf Jahren auf dem Markt befindet, die Bereitschaft, mit diesem doch sehr anspruchsvollen und von vielen Titrationen und vor allem Visits gezeichneten Protokoll über die Kernphase hinaus weiterzumachen, umso größer ist, je neuer erstens eine Substanz ist und zweitens auch umso besser das Leben und auch das blutzuckerbezogene Outcome mit dieser Substanz ist.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Ich würde gerne, bevor Sie Herrn Professor Danne das Wort geben, dazu ausführen. – Das stimmt; das ist vollkommen korrekt. Sie sprechen hier an, inwieweit die Daten nach Woche 52 gegenüber denen nach Woche 26 valide sind. Wir haben im Dossier dargestellt, die Methoden anwendend, wonach ein Verzerrungspotenzial dargestellt werden muss,

dass aufgrund der nicht erfolgten Neurandomisierung von einer potenziell höheren Verzerrung nach 52 Wochen im Vergleich zu 26 Wochen auszugehen ist. Die Daten zu Woche 26 sprechen aber genau die gleiche Sprache wie nach Woche 52. Das heißt, auch wenn es eine höhere potenzielle Verzerrung nach Woche 52 aus vielfältigen Gründen gegeben hätte, die man vielleicht nicht ganz genau im Detail protokolliert hat, sind die Ergebnisse, ob man jetzt Woche 26 oder 52 nimmt, die gleichen, gehen also in genau die gleiche Richtung. Das heißt, auch wenn es Verzerrungen gäbe, könnte man einfach annehmen, dass das eine Bestätigung ist.

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

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Ich kann letztendlich als Studienarzt nur bestätigen, was schon gesagt wurde. Es ist natürlich sehr schwierig, Leute nachzumotivieren, insbesondere dann, wenn sie sich erhofft haben, in die Gruppe mit dem neuen Insulin zu kommen. Sie sehen es für 26 Wochen durchaus ein, dass sie da mitmachen, weil sie die Forschung und die Wissenschaft voranbringen wollen. Aber wenn man sie dann fragt: „Wollt ihr noch einmal weitere 26 Wochen?“, und sie sind eben nach wie vor auf dem gleichen Insulin und damit genauso unzufrieden wie vorher, dann ist bei Jugendlichen oder bei Eltern und ihren Kindern oft einfach mal Ende im Gelände. Da hat man dann letztendlich ein Problem. Ich würde es eher positiv für degludec bewerten: Dass wir da weiterhin so viele dringehabt haben, zeigt, wie zufrieden die Patienten gewesen sind. Das entspricht auch dem klinischen Alltag, wo wir im Moment sehen, dass die Patienten damit extrem zufrieden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Ich habe jetzt gerade gedacht: Wenn meine Kinder überall 26 Wochen bei der Stange blieben, dann wäre das schon ein Erfolgserlebnis. Aber das ist ja etwas anderes, und wir wollen hier kein wechselseitiges Wehklagen anstimmen.

Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es noch Fragen, oder kann ich Herrn Danne aufgreifen und sagen: „Es ist Ende im Gelände“? – Keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, noch einmal zusammenzufassen.

**Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma):** Ich möchte mich für die wirklich sehr konstruktive Diskussion hier bedanken und ganz zum Schluss noch einen einzigen Punkt, der gerade nicht eingespielt worden ist, aufgreifen. Ich denke, er wird nicht sehr viel Diskussion hervorrufen.

Das IQWiG hat auch unter anderem kritisiert, dass wir nur Daten für Typ-1-Diabetiker vorgelegt haben und keine Daten für Typ-2-Diabetiker. Ich denke, es ist völlig anerkannt, dass 99 Prozent der Kinder und Jugendlichen an Diabetes Typ 1 und nicht Typ 2 leiden. Die EMA hat die Daten auch entsprechend extrapoliert und deswegen auch auf Typ 2 übertragen. Ich denke, es ist keine Frage, dass wir hier jetzt auch noch eine Studie zu Typ-2-Diabetes vorlegen müssten. Das wollte ich einfach nur noch einmal klarstellen. Das IQWiG ist da sicherlich anderer Meinung, aber ich denke, das ist einfach realitätsfern. – Ansonsten vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser, Sie nehmen das zur Kenntnis. Weitere Ergänzungen dazu? – Keine, okay.

Möchten Sie noch einmal zusammenfassen oder können wir das jetzt so stehen lassen?

**Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma):** Das können wir so stehen lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann lassen wir es so stehen. – Ich bedanke mich ganz herzlich, auch bei Ihnen, für die Diskussion, für die Beantwortung der Fragen. Damit können wir die Anhörung

an dieser Stelle beenden. Viel Vergnügen draußen! Es soll muckelig warm sein. Genießen Sie den Rest des Tages!

Schluss der Anhörung: 11.06 Uhr