



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Insulin icodec (D-1084)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Januar 2025
von 10:00 Uhr bis 10:43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Nicola
Herr Dr. Kienhöfer
Herr Hartmann
Frau Dr. Hotzy

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

Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)**:

Herr Prof. Dr. Pfohl

Angemeldeter Teilnehmender der **Forscherguppe Diabetes e. V. (München)**:

Herr Prof. Dr. Hummel

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Frau Prof. Dr. Müller
Herr Dr. Klinge

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

Herr Leser
Herr Mattern

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

Herr Azabdaftari
Herr Dr. Bornholdt

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Erste Sitzung in diesem Jahr. Ich glaube, es ist noch nicht zu spät, man kann Ihnen allen noch ein frohes neues Jahr wünschen. Ich hoffe, es wird von der Stimmung und Motivation her im Laufe des Jahres etwas besser, als es heute ist. Der erste Arbeitstag nach den Feiertagen ist immer eine Herausforderung, aber wir werden sie gemeinsam bewältigen. Wir beginnen mit 4.1.1, erste Anhörung Insulin icodec, hier zunächst zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen. Es ist die Markteinführung eines neuen Wirkstoffes.

Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November des vergangenen Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novo Nordisk, als medizinische Fachgesellschaften zum einen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Diabetesgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Forschungsgruppe Diabetes e. V. München. Weiterhin haben wir Stellungnahmen von Lilly Deutschland GmbH, Sanofi Aventis Deutschland GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller erhalten.

Ich muss zunächst – daran hat sich im neuen Jahr nichts geändert – die Anwesenheit feststellen, da wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novo Nordisk müssten anwesend sein Frau Dr. Nicola, Herr Dr. Kienhöfer, Herr Hartmann und Frau Dr. Hotzy, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Gallwitz und Herr Professor Dr. Müller-Wieland, für die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie Herr Professor Dr. Pfohl – er fehlt noch –, für die Forschergruppe Diabetes in München Herr Professor Dr. Hummel – er fehlt auch –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Frau Professor Dr. Müller und Herr Dr. Klinge, für Lilly Deutschland Herr Leser und Herr Mattern, für Sanofi-Aventis Deutschland Herr Azabdaftari und Herr Dr. Bornholdt sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, in das Dossier und die Dossierbewertung einzuführen. Danach machen wir die Frage-und-Antwort-Runde zu diesem ersten Teil, also Diabetes Typ 2 bei Erwachsenen. Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Dr. Hotzy, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Vielen Dank. Erst einmal eine kurze pragmatische Frage: Wir haben im Anschluss noch eine Anhörung. Können wir das gemeinsam unterbringen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, wir müssen das leider getrennt machen.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Dann machen wir das getrennt. Das ist kein Problem. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir heute noch einmal die Gelegenheit bekommen, über Insulin icodec, die Studien und die Daten zu sprechen. Bevor ich aber auf die inhaltlichen Punkte eingehe, möchte ich kurz das Team vorstellen: Das sind Frau Dr. Birgit Nicola, praktizierende Diabetologin, Herr Dr. Joachim Kienhöfer, beide aus der Abteilung Medical Affairs, und Herr Christian Hartmann aus dem

Market Access Team. Mein Name ist Jasmin Hotzy. Ich leite das deutsche Market Access Team von Novo Nordisk.

Nun zu den inhaltlichen Aspekten, zuerst zur Zulassung von Insulin icodec: Die EMA-Zulassung von Insulin icodec umfasst erwachsene Patienten mit Typ 2 und Typ 1 Diabetes mellitus. Die Zulassung basiert auf dem icodec-Studienprogramm mit insgesamt 18 Studien, davon sechs kontrollierten Phase-IIIa-Studien, das sind die ONWARDS-Studien. Das gesamte Studienprogramm untersuchte über 5000 Patienten. Insgesamt wurden 9,4 Prozent der Studienteilnehmer des Zulassungsprogramms in deutschen Studienzentren rekrutiert. Das heißt, wir haben hier ein großes Studienprogramm mit qualitativ hochwertigen Studien, patientenrelevanten Endpunkten und einem relevanten Anteil deutscher Patienten. Dabei wurden die effektive Blutzuckerkontrolle und die Anwendungssicherheit von Insulin icodec klar bestätigt.

Wir würden gerne mit dem therapeutischen Bedarf beginnen: Warum benötigen wir überhaupt ein einmal wöchentliches Basalinsulin? Trotz der Fortschritte in der Diabetestherapie ist es auch heutzutage so, dass nicht alle Patienten eine ausreichende Kontrolle des Blutzuckerspiegels erreichen. Auch diabetesassoziierte Komplikationen können nicht immer vermieden werden. Der leitliniengerechten Initiation der Therapie bei insulin-naiven Patienten, aber auch der Intensivierung bei insulin-erfahrenen Patienten stehen Bedenken in Bezug auf die Therapiekomplexität, die Angst vor Hypoglykämien und die Angst vor einer Gewichtszunahme entgegen. Das tägliche Management der Behandlung ist für viele Patienten immer noch eine Herausforderung. Tägliche Injektionen beeinträchtigen den Alltag, erhöhen das Risiko von Therapieabbrüchen und erschweren langfristig die Therapietreue. Die Therapieregime werden insgesamt als komplex wahrgenommen.

Es besteht somit ein therapeutischer Bedarf an einem einfach zu handhabenden Insulin, das die Belastung durch die Behandlung verringert, die Therapieträgheit überwindet, die Therapieadhärenz und -persistenz fördert und eine adäquate Blutzuckerkontrolle gewährleistet. Insulin icodec ist das weltweit erste Basalinsulin, das nur einmal pro Woche verabreicht werden muss. Es deckt damit genau diesen therapeutischen Bedarf. Für Menschen mit Diabetes bedeutet das über das Jahr gesehen nur noch 52 statt mindestens 365 Injektionen. Das ist eine Reduktion um 85 Prozent.

Kommen wir zu den Anwendungsgebieten A und B: Diese umfassen die erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, einmal die insulin-naiven und insulin-erfahrenen Patienten. Für die Bewertung des Zusatznutzens haben wir zwei Studien herangezogen. Wie gesagt, die eine Studie untersuchte insulin-naive, die andere Studie insulin-erfahrene Patienten. Die Einschätzung des IQWiG, dass bei der Studie mit insulin-naiven Patienten nicht gewährleistet ist, dass für diese Patienten eine Insulintherapie indiziert war, entspricht nicht unserer Einschätzung. Der Einschluss eines Patienten in eine klinische Studie stellt eine bewusste Entscheidung des Prüfarztes dar, und das impliziert, dass für diese Patienten eine Insulintherapie aus medizinischer Sicht notwendig und angemessen war.

Auch die Einschätzung, dass bei der Studie mit insulin-erfahrenen Patienten im Vergleichsarm keine Eskalation der Insulintherapie stattgefunden hat, teilen wir nicht. Eine Eskalation der bestehenden Therapie kann auf verschiedene Arten erfolgen. Wenn wir uns in der Behandlungssituation einer bereits bestehenden ICT bei Patienten mit Typ 2 Diabetes befinden, sind dies im klinischen Alltag entweder der Wechsel des Insulins, vor allem aber eine Dosiserhöhung, und das ist in der Studie passiert. Aus unserer Sicht sind daher beide Studien für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Was haben nun die Ergebnisse dieser beiden relevanten Studien gezeigt? In beiden Studien haben wir eine effektive Blutzuckerkontrolle gesehen. Das zeigte sich zum einen durch eine schnelle und anhaltende Senkung des HbA1C-Wertes, durch die Ergebnisse zur Nüchternplasmaglukose sowie die Ergebnisse zur Zeit im Zielbereich. Die Patienten nahmen insgesamt nur wenig an Gewicht zu und das ohne signifikanten Unterschied. Das

Sicherheitsprofil in allen Sicherheitsendpunkten war insgesamt sehr gut. Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Wenn wir das zusammenfassen: Insulin icodec stellt eine wichtige Erweiterung des Therapierepertoires bei der Behandlung des Diabetes vor allem für insulinnaive Patienten dar und hat das Potenzial, die Komplexität der Behandlung und die damit verbundenen Hürden und die Behandlungsergebnisse bei einer Reduktion der Injektionen von 365 auf 52 pro Jahr erheblich zu verbessern. Insulin icodec hat damit einen bedeutsamen klinischen Nutzen für Menschen mit Diabetes. – Wir freuen uns jetzt auf die weitere Diskussion und Ihre Fragen und vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Hotzy, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie haben bereits das Hypoglykämierisiko angesprochen, das für viele Diabetespatienten ein Problem ist; deshalb die Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie das Hypoglykämierisiko unter der Therapie mit Insulin icodec ein?

Ein weiterer Punkt, der von Interesse ist: Welche Optimierungsmöglichkeiten existieren für das Insulinregime der ICT, und wie werden Patientinnen mit Patienten behandelt, die ihre Zielwerte unter einer ICT nicht erreichen? – Das wäre für den Einstieg ganz gut. Wer von den Klinikern möchte und kann dazu etwas sagen? – Herr Gallwitz, Sie haben die Hand gehoben. Herr Professor Gallwitz, bitte.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Aus praktischer Sicht ist für die DDG die Möglichkeit, zusätzlich zur Therapie mit einem einmal täglich zu injizierenden Basalinsulin jetzt eine Möglichkeit für manche Patienten, mit einem einmal wöchentlichen Insulin eine Basalinsulintherapie durchzuführen, eine zusätzliche Therapieoption, besonders wenn es schwierig ist, tägliche Injektionen durchzuführen. Das gilt vor allem für ältere pflegebedürftige Patienten und Pflegedienste. Wir sehen in den Studien des ONWARDS-Programms im Grunde genommen kein Sicherheitsrisiko durch die Hypoglykämien, die eben in der Diskussion angesprochen wurden.

Zum zweiten Punkt, der Intensivierung der intensivierten Insulintherapie, möchten wir feststellen, dass eine Intensivierung der intensivierten Insulintherapie dadurch vorgenommen werden kann, dass man entweder die Insuline austauscht, also entweder das Basalinsulin oder das schnell wirksame Insulin austauscht, und dass man zweitens eine Dosisanpassung vornehmen kann. Weitere Intensivierungen der Insulintherapie wären nur die Einleitung einer Insulinpumpentherapie, die allerdings gute Kenntnisse im Umgang mit einer intensivierten Insulintherapie voraussetzt. Für Typ-2-Diabetes-Patienten kommt aber häufig eine Insulinpumpentherapie nicht infrage, da sie sehr aufwendig ist. Das ist eher die Therapie für Typ-1-Diabetes, die mittlerweile Standard geworden ist. – So viel kurz zu diesen Punkten, die Sie angesprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Gallwitz. – Herr Dr. Klinge von der AkdÄ hat sich gemeldet.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): In vielen Punkten kann ich mich Herrn Gallwitz sicherlich nur anschließen. Ich glaube auch, die Frage des Hypoglykämierisikos spielt beim Typ-2-Diabetes nach den Studienergebnissen hier keine Rolle. Es gab keinen relevanten Unterschied für das Risiko von Unterzuckerungen.

Zur Frage nach den therapienaiven Patienten, bei denen es um den Start einer Insulintherapie geht, ist meine klinische Erfahrung weniger, dass es darum geht, wie viele Injektionen das sind, sondern dass es ein Hemmnis gibt, Insulin zu injizieren, dass Insulin an sich eine Therapie ist, die für viele Patienten teilweise fälschlich mit der Idee verbunden ist, dass das komplex sei, dass man rechnen müsse, dass man Gewicht zunehmen würde, dass man Unterzuckerungen bekommt. Ich glaube, die Anzahl der Patienten, für die es eine Rolle spielt, ob es wöchentlich oder täglich ist, spielt nach meiner klinischen Erfahrung eher eine untergeordnete Rolle.

Bei der Optimierung einer vielleicht nicht gut funktionierenden intensivierten Insulintherapie glaube ich nicht, dass es einen Unterschied macht, ob wir das Insulin jetzt auf ein wöchentliches Basalinsulin wechseln. Die Patienten, bei denen die intensivierte Insulintherapie nicht gut funktioniert, sind häufig Patienten, bei denen es mit dem Mahlzeiteninsulin Probleme gibt, wo das Einschätzen von Kohlenhydraten nicht gut funktioniert und die Anpassung der Therapie durch die Patienten. Durch eine Umstellung auf ein langwirksames Insulinanalogon mit einer Woche Wirksamkeit würde ich keinen großen Unterschied erwarten. Ehrlich gesagt, zeigt sich das auch in den Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Klinge. Gibt es weitere Anmerkungen zu diesem Fragenkomplex? – Das sehe ich nicht. Dann hätte ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Haben Sie noch große kardiovaskuläre Endpunktstudien mit längerer Studiendauer in der Pipeline oder in der Planung, weil das immer sehr relevant ist. Vielleicht können Sie uns dazu noch ein, zwei Takte sagen, bevor wir zu den Fragen der Bänke kommen.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Für Insulin icodec sind derzeit keine kardiovaskulären Outcomestudien geplant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann gebe ich das Wort weiter an die Vertreter der Bänke und die Patientenvertretung. Wer möchte Fragen stellen? – Frau Bickel von der KBV.

Frau Bickel: Die Firma Novo Nordisk stellt heraus, dass insbesondere die einmal wöchentliche Gabe von Vorteil ist. Ich frage mich nur, warum Sie die Lebensqualität nicht erhoben haben. Das ist ein offenes Studiendesign. Das wundert mich, ehrlich gesagt, ein wenig, weil man dann auch die Lebensqualität hätte erheben können. Häufig sind es doppelblinde Studien und da muss man Double-Dummy-Design – Da kann man die Applikationshäufigkeit nicht als Parameter messen, aber hier war es ein offenes Studiendesign.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Frau Hotzy.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Vielen Dank für die Frage. Das ONWARDS-Studienprogramm ist ein international aufgesetztes Studienprogramm, das primär auf die Zulassung ausgerichtet ist, und da stand das nicht im Mittelpunkt. Anstelle dessen wurde im Rahmen des Studienprogramms zu Insulin icodec zum Beispiel Therapiezufriedenheit oder ein Insulin-Präferenz-Score erhoben. Das sind nur leider Erhebungsinstrumente, die für die Nutzenbewertung nicht relevant sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Nachfrage oder nehmen Sie es zur Kenntnis?

Frau Bickel: Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Keine Nachfrage. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Möhler, Patientenvertretung, bitte.

Herr Möhler: Die Patientenvertretung möchte gerne wissen, wie es im Vergleich zu den anderen Arzneimitteln, die verwendet werden, mit der Adhärenz der Patienten im Zusammenhang mit der verminderten Abgabe des Insulins bzw. in der verminderten Häufigkeit der Abgabe aussieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? Vielleicht die Kliniker? – Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Herr Möhler, das ist klinisch eine extrem wichtige Frage, die uns auch bei allen anderen Indikationen bei der Versorgung von Patienten mit chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus beschäftigt. Es ist sehr schwierig bzw. es gibt keine wirklich sehr guten Perspektiven bei all diesen Themen, was nicht heißt, dass es wichtig ist, Studien hierzu zu haben, weil man fragen muss, wie man das erfasst. Lange Rede, kurzer Sinn: Es ist eine wichtige Frage. Es gibt hierzu in Bezug auf icodec meines Wissens keine Studie, und ich denke, es ist eine klinische Einschätzung. Wir haben die individualisierte Therapiefreiheit

und die individualisierte therapeutische Entscheidungsfindung zusammen mit den Betroffenen, wie die Gewichtung ist, ob man siebenmal oder einmal in der Woche spritzt. Ich denke, das sind unterschiedliche Profile, die sich nachher ergeben, auch in der Versorgung. Ich persönlich in meiner relativ großen Versorgung kann sagen, dass es viele ältere Menschen gibt, über die leider viel zu wenig geredet wird, bei denen es schon ein Versorgungsthema ist, ob man nur einmal in der Woche ein langwirkendes Insulin spritzen muss oder gegebenenfalls täglich, insbesondere wenn Dritthilfe vonnöten ist. Aber das ist eine persönliche klinische ärztliche Einschätzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Müller-Wieland. – Herr Dr. Klinge von der AkdÄ hat sich gemeldet, dann Frau Bickel, KBV. Herr Klinge, bitte.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Letztlich muss man sagen, die Frage von Herrn Möhler zielt in eine ähnliche Richtung wie die von Frau Bickel. Bei den Behandlungsdaten, was HbA1C und Unterzuckerungsrisiko betrifft, sind beide Therapien – einmal wöchentlich oder einmal täglich Basalinsulin – nach den bisherigen Studien doch annähernd identisch. Die spannende Frage ist, wie groß sich dieser Unterschied auswirkt. Ich glaube, bei aller klinischen Expertise können wir es zum jetzigen Zeitpunkt für die Nutzenbewertung nicht beurteilen, weil es einfach nicht untersucht ist. Ich finde es aber hochinteressant, das zu untersuchen, weil das dann ein relevanter Unterschied wäre. Ich kann Herrn Müller-Wieland zustimmen. Ich bin mir sicher, dass es Unterschiede an bestimmten Punkten in der Versorgung gibt. Wir haben nur bisher außer klinischer Expertise dafür keinen Nachweis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Klinge. – Jetzt Frau Bickel und danach Frau Dr. Nicola von Novo Nordisk. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich frage mich gerade bei Patienten mit einer ICT, die auch in der Fragestellung 3 in der ONWARDS-4-Studie eingeschlossen waren, die spritzen doch auch zu den Mahlzeiten kurzwirksames Insulin. Also welchen Vorteil macht es jetzt, dass ich das einmal wöchentlich im Vergleich zu einmal täglich geben soll? Mir ist das nicht ganz klar, weil sie sowieso spritzen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Ich gebe als erstes Frau Dr. Nicola das Wort, danach Herrn Professor Müller-Wieland.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Vielleicht kann ich erst einmal auf die Rückfrage von Frau Bickel eingehen. Das ist natürlich ein Punkt. Sie haben völlig Recht, im Rahmen einer ICT ist noch ein kurzwirksames Bolus-Insulin zu den Mahlzeiten zu spritzen. Trotz alledem, und das haben die Daten aus den klinischen Studien gezeigt und auch die Frage, ob es Patienten nach der Studie weiter haben wollten, dass es für einige Patienten auch unter einer ICT durchaus relevant ist, ob sie das Basalinsulin siebenmal oder nur noch einmal in der Woche spritzen. Natürlich bleibt das Bolus-Insulin gleich, trotz alledem haben Sie im Vergleich des Basalinsulins bei gleicher Wirksamkeit und Sicherheit, das hat die Studie ganz klar gezeigt, 85 Prozent weniger Injektionen von Basalinsulin. Das ist für einige Patienten sicherlich durchaus ein Punkt, dass sie sagen, wenn ich die gleiche Wirksamkeit und Sicherheit habe, dann möchte ich wenigstens das Basalinsulin weniger spritzen. Das wäre die Antwort auf Ihre Rückfrage, Frau Bickel.

Ich würde gerne, wenn ich darf, gleich mit dem anschließen, wofür ich mich eigentlich gemeldet hatte, nämlich der Frage der Adhärenz. Sie haben alle völlig Recht, das ist ein ganz spannendes Thema, das ich auch aus meiner klinischen Praxis kenne. Wir kennen keine Daten zum Thema Insulin icodec, auch das ist völlig richtig. Eine randomisierte klinische Studie ist nicht ganz dazu geeignet, die Adhärenz zu beurteilen. Das sollte eigentlich in einer solchen klinischen Studie da sein und wird entsprechend geprüft. Wir kennen aber Daten aus der Anwendung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten. Es gibt die sogenannte STAY-Studie, die untersucht hat, wie die Adhärenz und Compliance in einem einmal wöchentlich versus einmal täglich gegebenen GLP-1-Rezeptor-Agonisten sind, und hier sehen wir eine klare verbesserte

Adhärenz unter der einmal wöchentlichen Therapie im Vergleich zur einmal täglichen. Das ist nicht Insulin, aber ein Diabetes-Medikament, das ebenfalls einmal die Woche gegeben wird. Das sind die Daten, die wir im Augenblick haben und die man wahrscheinlich, denke ich mir, bedingt auf Insulin übertragen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Nicola. – Ich sehe die Hand von Herrn Müller-Wieland nicht mehr.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Das hat sich erledigt. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Herrn Gallwitz und Herrn Klinge. Herr Professor Gallwitz.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Zunächst zur Adhärenz: Hier würde ich mich Novo Nordisk anschließen und darauf verweisen, dass es für die GLP-1-Rezeptor-Agonisten, die einmal wöchentlich gegeben werden müssen, Daten gibt, dass die Adhärenz besser ist als bei einmal täglicher Injektion. Ich denke, bei Injektionen generell spielt auch eine Rolle, dass à la longue eine chronische Injektionstherapie durchaus Hautveränderungen machen kann. Bei Insulin sind das vor allem Lipodystrophien und Lipohypertrophien, und insofern spielt es hier schon eine gewisse Rolle, ob ich das Insulin täglich oder nur einmal wöchentlich spritze.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gallwitz. – Herr Dr. Klinge von der AkdÄ.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Ich würde gerne der Übertragbarkeit der Erfahrung und der Therapieadhärenz von GLP-1-Analoga auf Insulin widersprechen wollen, weil Sie bei den GLP-1-Analoga beim Wechsel von einmal täglich zu einmal wöchentlich nicht nur weniger Injektionen, sondern eine deutlich bessere Wirkung haben. Die länger wirkenden Substanzen sind gerade auf den Aspekt von Gewicht, den die Patienten sehr schätzen, deutlich besser wirksam. Deshalb, finde ich, ist der Vergleich nicht ganz statthaft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Klinge. – Ich habe jetzt Frau Hager vom GKV-SV und dann Herrn Möhler von der PatV. Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Ich würde gerne besser verstehen wollen, wie relevant die Abweichungen in der ONWARDS-4-Studie im Vergleich zum Versorgungskontext für die Patientinnen und Patienten sind. In der Verabreichung des Insulins gab es Abweichungen zu dem, wie es in der Fachinformation vorgeschrieben ist oder auch wie es in der Versorgung gehandhabt wird, weil das in der NVL so vorgegeben ist. Zum einen wurden keine patientenindividuellen Therapieziele festgelegt. Dann war es so, dass das Basalinsulin nach einem fixen Titrierschema verabreicht wurde und nicht individuell, wie es in der Fachinformation empfohlen ist, und das Bolus-Insulin konnte in den ersten acht Wochen nicht in der Dosierung optimiert werden. Ich würde gerne besser verstehen wollen, wie relevant das für die Patientinnen und Patienten ist, wie relevant diese Abweichung von dem ist, wie das in der Versorgung gehandhabt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Klinge, bitte.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Ich glaube, es ist spekulativ zu sagen, was das für eine Auswirkung gehabt hat. Aber ich glaube, was man festhalten muss, ist, dass jede Art von Versorgung im Rahmen einer klinischen Studie nicht wirklich übertragbar ist, zumindest nicht in allen Aspekten auf das übertragbar ist, was wir in der täglichen Versorgung machen. Problematisch finde ich auch, dass die Titrationen unterschiedlich passiert sind, dass es für die eine Dosisanpassung eine App gab, in der anderen war die Dosisanpassung dem Studienzentrum überlassen. Aber am Ende, glaube ich, kann man nicht verhindern, dass sich die Situation in einer klinischen Studie immer von dem unterscheidet, was die Versorgungsrealität ist.

Ich finde – und das haben wir hier bei anderen Anhörungen schon diskutiert – die Frage der Vereinbarung von individuellen Therapiezielen viel interessanter. Die könnte man im Rahmen von klinischen Studien, glaube ich, etablieren. Das ist hier nicht geschehen. Auch hier ist auf einen einheitlichen Nüchternblutzuckerwert titriert worden ist, unabhängig von einem

individuellen Therapieziel. Aber das, glaube ich, könnte man etablieren. Ansonsten, glaube ich, kommt man nicht drum herum, dass Studien immer etwas Künstliches haben.

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

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ich kann mich Herrn Klinge anschließen, dass klinische Studien immer eine künstliche und besondere Situation sind. Aber ich denke, wir müssen dabei daran denken, dass in den Studien herausgefunden werden sollte, wie sich die beiden Basalinsuline, die miteinander verglichen wurden, tatsächlich auswirken, und das kann man nur tun, indem man in der Titrationsphase zunächst einmal das kurzwirksame Insulin in der Dosis gleich hält, weil man sonst die Unterschiede der beiden Basalinsuline nicht sieht. Das ist die Krux einer klinischen Studie. Ich denke, es wäre wünschenswert, später Versorgungsdaten zu haben, die sozusagen in real world die Vor- und Nachteile der verschiedenen Basalinsuline zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gallwitz. – Frau Hager, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Frau Hager: Frage beantwortet. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Möhler von der Patientenvertretung, bitte.

Herr Möhler: Vielleicht gerichtet an die klinischen Vertreter: Gibt es außerhalb der Studie klinische Beobachtungen, wo man sagen kann, ja, diese Population, die meinethalben häufig Multimorbidität aufweist, profitiert von der verringerten Zahl der Injektionen besonders, weil sie länger in einer guten bzw. einer normoglykämischeren Therapie gehalten werden kann? Ich denke an die Pflegebedürftigen oder die, die noch zu Hause sind und besondere Erfordernisse in der Versorgung haben.

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

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Wie wir schon einvernehmlich besprochen haben, in welcher Form sich ein möglicher Mehrwert oder eben auch nicht oder wie er das therapeutische Spektrum für die individualisierte Therapie bereichert, wird man erst in der Versorgung sehen. Aber Ihre spezifische Frage kann ich Ihnen aus meiner Sicht sehr klar beantworten. Ich sehe spontan ein großes Thema, gerade bei den älteren Menschen, die müssen nicht gleich multimorbide sein, die müssen auch nicht schon im festen Pflegeheim sein, die aber zum Beispiel durch Dritte, sei es durch Pflegedienste oder sonstiges, die Injektionen bekommen, bzw. selbstständig durchführen. Es gibt eine ganze Reihe von Menschen mit Typ 2 Diabetes, die zum Beispiel vielleicht nur eine Ergänzung eines basal wirkenden Insulins brauchen, um die Blutzuckerwerte gemäß der Empfehlungen in einem gewissen therapeutischen Bereich oder Grenzen zu halten. Hier ist es naheliegend, dass es eine enorme Erleichterung ist, ob diese Drittkräfte – ich gehe jetzt nicht auf die Kosten ein – nur einmal in der Woche kommen müssen. Diese Applikation oder sonstiges Organisationsmanagement in Pflegeeinrichtungen ist sicherlich deutlich vereinfacht. Aber ich würde es nicht darauf beschränken. Ich würde allerdings gerne daran erinnern, dass ein sehr großer Anteil an Patienten mit Typ 2 Diabetes älter ist als 75 und sogar 80 Jahre und dass wir da eigentlich einvernehmlich sind: Je einfacher das Therapiekonzept, stellt es vielleicht doch einen Mehrwert für den individualisierten Patienten dar, auch wenn wir es im Moment in entsprechenden Studien übrigens in keinsten Weise irgendwo belegen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Herr Möhler, Frage beantwortet? – Ja. Dann habe ich Herrn Dr. Klinge von der AkdÄ, danach Frau Teupen von der PatV.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Ich habe zu der Antwort von Herrn Müller-Wieland eine Ergänzung. Das ist auch die Situation von klinischen Studien. Wir haben am Anfang gehört, wie viele Patienten in den Studien behandelt worden sind, davon 8 Prozent in Deutschland. Nach grobem Überschlag sind das 400 Patienten in Deutschland, von denen 200 mit dem

langwirksamen Insulin behandelt worden sind. Das ist einfach noch zu wenig, um das klinisch beurteilen zu können. Aber genau das ist die spannende Frage. Das sind Effekte, die eher in die Versorgung gehen, die aber, finde ich, gut wären, wenn sie in Zukunft untersucht werden würden. Aber wir wissen es zum jetzigen Zeitpunkt einfach noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Klinge. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ja, vielleicht auch dazu eine Frage, weil es viel um Adhärenz ging, und deshalb reden wir heute über die Ergebnisse der Studien. War hier angedacht, auch die Lebensqualitätsdaten zu erheben, die, wie ich gesehen habe, nicht erhoben wurden, um vielleicht eine andere Idee zu bekommen, dass Patienten im Alltag Verbesserungen erleben? Können Sie sagen, warum Sie das nicht erhoben haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Hotzy.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Im gesamten ONWARDS-Studienprogramm ist keine Lebensqualität erhoben worden. Ich habe vorhin versucht, das anzudeuten. Es ist ein international aufgesetztes Zulassungsprogramm, und da haben andere Aspekte eine größere Rolle gespielt. Wir haben aber im ONWARDS-Studienprogramm zum Beispiel die Therapiezufriedenheit, die Insulinpräferenz erhoben. Im Anschluss an einige Studien wurden qualitative Interviews mit Patienten und Ärzten geführt, welche Behandlung Sie präferieren würden. Aber Lebensqualität, wie sie definiert ist, wurde nicht erhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kann auch nicht mehr in irgendeiner Form nachgepflegt werden, weil die Daten einfach fehlen; ist klar. Okay. Frau Teupen?

Frau Teupen: Ja, schade, aber vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat, IQWiG.

Frau Preukschat: Ich würde gerne damit einsteigen, klarzustellen, dass bei den Insulin-erfahrenen Patienten, also bei der ONWARDS 4, und wir reden hier von einer Basis-Bolus-Therapie, die Gesamtinjektionszahl durch Insulin icodec doch recht wenig verändert wird. Wenn man annimmt, eine Injektion Basalinsulin pro Tag, drei Bolus pro Tag, dann spart man am Ende round about 20 Prozent Infusion und nicht 85 Prozent, wie das vorhin anklang. Was vollkommen richtig ist, eigentlich bräuchten wir Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Ich würde jetzt gerne kurz auf die Studienrelevanz der beiden Studien zu sprechen kommen. Wir haben beide Studien als für die Nutzenbewertung nicht relevant eingestuft. Wenn man bei der ONWARDS 4 einmal davon ausgehen würde, die Fortführung der ICT, wie sie in der Studie passiert ist, ist per se adäquat für die Patienten in der Studie, weil hier, wie ich es den Stellungnahmen entnommen habe und wie wir es auch beschrieben haben, keine weitere Eskalation der ICT möglich ist, haben wir dennoch weiterhin Probleme mit der Studie, und das würde ich gerne noch einmal wiederholen. Wir denken, es ist wirklich an der Zeit, dass Studien mit patientenindividuellen Zielwerten gemacht werden, und wir sehen auch die nur eingeschränkten Möglichkeiten zur Dosisanpassung in der Studie als kritisch.

Der pU hat mit der Stellungnahme Daten nachgelegt. Er sagt, dass man sieht, dass wir bei dem Großteil der Patienten eine Dosiserhöhung haben. Aus unserer Sicht geben diese Daten das aber nicht her. Wir hatten die gleichen Daten schon im Dossier vorliegen mit Streuung, anders als in der Stellungnahme, und wir sehen da sehr große Schwankungen in der Dosierung. Das heißt, man kann hier nicht von einer Erhöhung für den Großteil der Patienten ausgehen. Ohne eine Angabe dazu, bei wie vielen Patienten eine Dosiserhöhung stattgefunden hat, können wir aus diesen Daten nichts weiter interpretieren.

Kurz auch noch zur ONWARDS 1: Da ist das Problem, dass bei Patienten, die bislang lediglich Metformin bekommen, heute die zusätzliche Gabe eines Basalinsulins nicht mehr der sinnvollste und auch nicht der üblichste Eskalationsschritt ist. Bevor Insulin gegeben wird, wird heutzutage erst einmal eine insulinfreie Mehrfachkombination ausprobiert. Empagliflozin-

Liraglutid, Empagliflozin-Sitagliptin. Ob das in der Studie passiert ist, wissen wir nicht. Wir haben leider keine Angaben zu den Vortherapien.

Dazu gleich die rhetorische Frage an den pU, ob er wirklich keine Angaben zu den Vortherapien hat. Ich gehe davon aus, leider nicht. Dazu noch die Anmerkung, dass dieses Vorgehen, dass nicht mehr direkt von Metformin auf Insulin eskaliert wird, nicht neu ist. Die Konsultationsfassung der NVL, in der das beschrieben wird, lag schon im Juli 2020, also vor Studienstart, vor. Das heißt, es ist nicht erst seit Kurzem so, dass diese Eskalation von Metformin auf direkt Basalinsulin nicht mehr als adäquat angesehen wird, sondern einfach vorher SGLT2 und GLP-1 ausgeschöpft werden. Vielen Dank und wie gesagt, ich hatte noch die Frage mehr rhetorischer Art an den Hersteller, ob es nicht doch noch Angaben zu den Vortherapien gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Zum inhaltlichen Teil hat sich Herr Professor Gallwitz gemeldet, dann Frau Hotzy zu der rhetorischen Frage und natürlich auch zu allem anderen. Herr Gallwitz, bitte.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Nur ganz kurz: In der Versorgung spielt eine reine Basalinsulintherapie zusammen mit anderen antidiabetischen Medikamenten bei Typ 2 Diabetes beim größten Anteil der Patienten eine viel größere Rolle als intensivierte Insulintherapie, die nur einen kleinen Teil der Patienten betrifft. Frau Preukschat hat ausgeführt, dass gerade durch den Einsatz anderer antidiabetischer Medikationen die Insulintherapie in der Anwendung weit später drankommt, salopp gesagt. Das betrifft besonders die Basalinsulintherapie, sodass wir eigentlich erwarten, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Typ 2 Diabetes, die eine intensivierte Insulintherapie haben, in Zukunft eher abnimmt.

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

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Um noch einmal zum IQWiG zurückzukommen: Ich würde gerne grundsätzlich etwas zur Studienrelevanz der ONWARDS-1-Studie sagen. Es gab die primäre Kritik, dass wir nicht sicherstellen können, dass die Patienten bereits eine Insulintherapie benötigen. Ich habe eingangs schon einmal erläutert, dass ich denke, dass wir erfahrene Prüfärzte in den Studien an der Seite haben, die entscheiden, ob diese Patienten auf ein Insulin umgestellt werden oder nicht. Das heißt, es muss eigentlich aus medizinischer Sicht notwendig und auch angemessen gewesen sein.

Dann haben Sie erwähnt, dass zu dem Zeitpunkt des Studienstarts die Konsultationsfassung der NVL vorlag. Ja, aber wenn Studien zum Laufen gebracht werden, dann sind die Protokolle schon längst abgeschlossen und durch Ethikkommissionen durchgegangen. Da zählt nicht unbedingt der erste Patient, der in die Studie eingeschlossen wird. Das heißt, eigentlich war alles quasi abgesehnet, bevor es die neue NVL gab.

Zwei weitere Punkte vielleicht zu den Patienten in der ONWARDS-1-Studie: Die waren im Mittel elf Jahre an Diabetes erkrankt. Da gehen wir schon davon aus, dass es dann langsam an die Zeit kommt, wo man auf eine Insulintherapie wechselt. Was ich aber viel relevanter finde, ist, wenn man sich die Baseline-Daten anschaut, dann sind das Patienten, die im Mittel einen Nüchternplasmaglukose-Wert von knapp 200 Milligramm pro Deziliter hatten. Das ist eine Range, da braucht man wirklich ein Basalinsulin. – Das zu der ONWARDS-1.

Bei der Onwards-4 würde ich vielleicht noch kurz eine Sache erwähnen: Wir haben dort in den Daten eine sehr hohe Streuung, da wir sehr stark schneiden mussten. Da ist nicht mehr die Gesamtpopulation vorhanden. Da ist jetzt eine Streuung von Daten, damit ist einfach zu rechnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hotzy. – Frau Preukschat noch einmal und anschließend Herr Klinge.

Frau Preukschat: Noch einmal kurz zu diesen Angaben zur Dosierung: Ohne eine Angabe, wie viele Patienten wirklich eine Dosiserhöhung haben, sind diese Daten zu den Dosiserhöhungen, wie sie jetzt dargestellt wurden und wie sie auch im Anhang des Dossiers waren, für uns nicht aussagekräftig.

Zur ONWARDS-1: Wir bestreiten nicht, dass diese Patienten eine Eskalationsnotwendigkeit hatten, dass bei dieser Patientengruppe keine ausreichende Blutzuckerkontrolle vorlag. Nur Stand heute wäre das nicht mehr direkt die Gabe eines Basalinsulins bei Patienten, die bislang lediglich Metformin bekommen, sondern es würden vorab noch weitere Zwischenschritte erfolgen. Deshalb haben wir hier ein grundlegendes Übertragbarkeitsproblem und eine Nichtumsetzung der zVT in dieser Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Klinge.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Ich ziehe zurück. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich sehe keine Wortmeldungen mehr. Wollen Sie jetzt ein Zwischenfazit ziehen, Frau Hotzy, oder nach der nächsten Anhörung? – Es müsste sich jetzt trotzdem jeder ausloggen, weil wir ein separates Wortprotokoll haben. Ich schlage vor, alle loggen sich aus und kommen sofort wieder herein. Wir sind in der gleichen Gruppe, dann spare ich mir den Vorspruch und sage nur, wir sind jetzt beim Typ 1 und dann Heidewitzka. Okay, wir sehen uns in 35 Sekunden. Danke, tschüss.

Schluss der Anhörung: 10:43 Uhr