



# Mündliche Anhörung

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

**hier: Insulin icodec (D-1085)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Januar 2025  
von 10:44 Uhr bis 11:26 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 **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)**:

Herr Prof. Dr. Pfohl

Angemeldeter Teilnehmender der **Forschergruppe 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: 10:44 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich sehe, wir sind faktisch alle wieder da. Die Positionierung auf dem Bildschirm hat sich etwas geändert, aber das schaffe ich noch. Ich begrüße Sie erneut. Wir sind jetzt bei 4.1.2. Hier haben wir Diabetes mellitus Typ 1, auch hier eine Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2024. Wir müssten dieselben Teilnehmer haben. Ich frage noch einmal der guten Ordnung halber: Herr Professor Dr. Pfohl, sind Sie mittlerweile dabei? – Nein. Herr Professor Dr. Hummel? – Auch nicht. Durch den Rest der Truppe gehe ich noch einmal flott durch: Frau Nikola?

**Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Kienhöfer auch?

**Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hartmann?

**Herr Hartmann (Novo Nordisk):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hotzy sehe ich. Herr Gallwitz?

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Ja.

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Müller und Herrn Dr. Klinge sehe ich auch. Herr Leser, Herr Mattern, Herr Azabdaftari, Herr Bornholdt und Herr Dr. Rasch – sind Sie alle da? – Ja. Wunderbar.

Ich gebe Ihnen, Frau Hotzy, noch einmal das Wort, um in den Bereich Typ 1 einzuführen.

**Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Das Team habe ich vorab schon vorgestellt. Über den therapeutischen Bedarf haben wir auch gesprochen. Der würde sich ähnlich lagern. Wir glauben, dass es Patienten gibt, die von einem einmal wöchentlichen Basalinsulin einen Vorteil haben; ob das die Wahrnehmung der Therapiekomplexität ist, Angst vor Hypoglykämien oder eine Gewichtszunahme. Aber wir können gerne gleich zu Typ 1 kommen. Das ist bei uns das Anwendungsgebiet C. Das umfasst die erwachsenen Patienten mit Typ 1-Diabetes mellitus. Wir haben hier für die Zusatznutzenbewertung die Studie ONWARDS-6 herangezogen. Ich würde gern direkt etwas zu den Ergebnissen sagen, weil es keine Diskussion über die Relevanz der Studie in dem Sinne gab.

Der Unterschied in der Glukosekontrolle, den wir hier als HbA1c gemessen haben, war klinisch nicht relevant. Auch die Ergebnisse zur Nüchternplasmaglukose und zur Zeit im Zielbereich haben gezeigt, dass wir eine effektive Glukosekontrolle bei den Patienten erreichen. Auch in dieser Studie, und das ist für die Patienten immer ein wichtiger Punkt, nahmen die Patienten nur wenig an Gewicht zu und das ohne einen signifikanten Unterschied. Bei den Sicherheitsendpunkten, unerwünschten Ereignissen und den meisten unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse haben wir keine signifikanten Unterschiede in den Behandlungsarmen. In Übereinstimmung mit der EMA sehen wir auch keine signifikanten Sicherheitssignale bei den Hypoglykämien. Wir gehen weiterhin davon aus, dass Insulin icodex eine wichtige Erweiterung des Therapierepertoires bei der Behandlung des Diabetes ist. Primär ist es für Typ 2-Diabetes-Patienten hergestellt worden, aber jetzt sprechen wir über

Typ 1. Insulin icodec hat für uns einen bedeutsamen klinischen Nutzen für Menschen mit Diabetes, und wir würden die Diskussion gerne eröffnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Dann fangen wir sofort mit einer Frage an die Kliniker an. Sie haben die Hypoglykämien angesprochen, und wir haben gesagt, die EMA sieht hier jedenfalls keine der Zulassungen entgegenstehenden relevanten Probleme. Wir sehen aber in der Studie ONWARDS-6, dass wir unter Insulin icodec insgesamt mehr symptomatische Hypoglykämien haben. Auch bei den schwerwiegenden Hypoglykämien ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Insulin icodec. Wie schätzen Sie das aus Sicht der Kliniker ein? Ist das in irgendeiner Form dramatisch, oder war das in irgendeiner Form vorherzusehen? Das wäre der erste Teil der Frage, der mich interessieren würde.

Dann der zweite: Gibt es aus Sicht der Kliniker Patientinnen und Patienten mit Typ 1, die von einer wöchentlichen Gabe des Basalinsulins profitieren können? Das ist im Prinzip der Teil, den wir eben schon diskutiert haben. Das werden wahrscheinlich wieder die Älteren sein, die auf Hilfe angewiesen sind. Aber der erste Teil würde mich interessieren. Mehr Hypoglykämien. Woher kommt das? Wer kann dazu etwas sagen? –Herr Gallwitz als erstes, dann Herr Klinge.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Typ 1- und Typ 2-Diabetes sind völlig unterschiedliche Erkrankungen. Beim Typ 1-Diabetes ist die Stoffwechsellage generell viel labiler und die Insulinempfindlichkeit deutlich höher als bei Typ 2-Diabetes. Insofern ist zu erwarten, wenn ich ein sehr lang wirksames Basalinsulin spritze, dass das dann sozusagen im Körper ist und wirkt und wirkt und damit bei unvorhergesehenen Änderungen der körperlichen Aktivität zum Beispiel bei Typ 1-Diabetes eher zu Hypoglykämien führen kann als bei Typ 2-Diabetes.

Ich denke, in den klinischen Studien haben wir mehr Hypoglykämien gesehen, weil die Erfahrung und die prospektive Empfehlung für Dosisanpassungen sicher nicht so gut sind wie für die Basalinsuline, die wir bislang schon haben. Wir haben als DDG keinen Zusatznutzen für Insulin degludec bei Typ 1-Diabetes gesehen. Es kann auf der anderen Seite Patientinnen und Patienten geben, die von einem solchen Basalinsulin profitieren würden. Das sind Patientinnen und Patienten, die schwere Spritzstellenveränderungen oder Hautveränderungen haben und bei denen es therapeutisch darum geht, die Zahl der Injektionen zu vermindern. Das sind sicher sehr wenige Patientinnen und Patienten, aber ich denke, dass es wichtig ist, dass man das trotzdem auf dem Schirm hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe befürchtet, Sie würden sagen, es wirkt und wirkt und wirkt und ist damit kontraindiziert, weil es möglicherweise bei unvorhergesehenen Lebensstilveränderungen oder bei unerwarteten Ereignissen trotzdem weiter wirkt und wirkt und wirkt, Herr Gallwitz. Aber es ist klar, man hat hier noch relativ wenig Erfahrung, wie man damit im Einzelfall umgeht. – Ich habe jetzt Herrn Dr. Klinge.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Ich kann mich dem anschließen, was Herr Gallwitz gesagt hat. Ich glaube, der Unterschied zwischen Typ 1- und Typ 2-Diabetes ist, dass die therapeutische Breite des Insulins eine ganz andere ist. Beim Typ 2-Diabetes können Sie 10 Einheiten mehr oder weniger spritzen, und es gibt keinen großen Unterschied und keine Komplikation. Beim Typ 1-Diabetes entscheidet manchmal eine Einheit mehr oder weniger zur Frage Unterzuckerung oder nicht Unterzuckerung.

Wir von der AkdÄ halten den Unterschied bei den Hypoglykämien durchaus für relevant. Wir waren etwas erstaunt, dass es im IQWiG-Bericht nur auf die Anzahl der Patienten, die eine Unterzuckerung erlitten haben, aber nicht auf die gesamte Ereignisrate einen Bezug gab. Denn wenn Sie sich die Ereignisraten anschauen, die Anzahl der Ereignisse, dann sind die in der Gruppe mit Insulin icodec fast doppelt so hoch. Das halten wir für deutlich relevant, auch wenn es offensichtlich bei bestimmten Patienten eine gewisse Häufung gibt, was aber, glaube ich, der klinischen Expertise, die wir als Diabetologen haben, sehr entspricht, dass wir das Problem

haben, dass nicht alle Patienten mit Typ 1-Diabetes gleichermaßen für Unterzuckerung gefährdet sind, sondern dass es bestimmte Patienten betrifft, die es immer wieder trifft. Deshalb finden wir die Ereignisrate absolut relevant.

Ich würde gerne noch etwas zu der Frage sagen, ob es Patienten gibt, die profitieren: Ich bin mir sicher, dass es einzelne Patienten gibt, die profitieren. Herr Gallwitz hat ältere Patienten genannt, aber ich denke zum Beispiel an eine Gruppe – wir haben nicht so ganz wenige Patienten, die machen gerade die Transition aus der Kinder- und Jugendmedizin in die Erwachsenenmedizin –, die es nur schaffen, überhaupt Basalinsulin zu spritzen, auch das gelegentlich vergessen und immer am Rand zum Krankenhausaufenthalt schweben. Da ist einmal die Woche Insulin gespritzt, dann ist schon mal eine Sache erledigt. Das ist aber eine sehr kleine Gruppe von Patientinnen und Patienten. Das ist alles nur klinische Expertise und hat überhaupt nichts mit Studiendaten zu tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Klinge. – Herr Professor Müller-Wieland, bitte.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich würde das ergänzen, denn die direkte Frage von Herrn Hecken, so habe ich Sie verstanden, war, ob es aus unserer Sicht Ursachen gibt. Ich glaube, für die Beurteilung ist es wahnsinnig wichtig, einzuschätzen, Herr Klinge, auch da, meine ich, liegt es an dem Molekül selbst, im Vergleich, oder an dem Umgang mit dem Molekül, mit dem wir noch nicht so viel Erfahrung haben. Ich persönlich – das sind persönliche Anmerkungen, wenn ich die Studien lese – bin überzeugt vom zweiten Teil. Das heißt, Sie haben das so schön beschrieben, wenn man bei Menschen mit Typ 1-Diabetes auch nur eine Einheit oder zwei mehr hat, kann das über das Hypoglykämierisiko entscheiden, einmal unabhängig davon, ob asymptomatisch oder symptomatisch.

Ich persönlich glaube, dass deshalb der Titrationsalgorithmus, der in Studien nun mal ein bisschen festgelegt werden muss – ich sage einmal – in der Studie so gewählt worden ist, den wir wahrscheinlich, wenn wir es jetzt individuell oder in einem anderen Studiendesign machen würden, bei Patienten mit Typ 1-Diabetes dezidiert vorsichtiger gewählt hätten. Was ich damit meine, ist: Wenn Sie bei Patienten mit Typ 1-Diabetes das gleiche Molekül, den gleichen Titrationsalgorithmus nehmen, natürlich dann mal sieben genommen, dann kommt – ich sage es einmal klinisch – eine minimale Überdosierung bei den Menschen mit einem sehr langwirkenden Insulin bezüglich des potenziellen Risikos mehr zum Tragen.

Ich glaube, das ist auch für mich eine der wesentlichen Ursachen für die erhöhte Rate und nicht das Molekül selbst, also sprich: der Umgang. Ich persönlich würde beim Einsatz bei Patienten mit Typ 1-Diabetes eine andere Dosierung wählen, weil die Insulinempfindlichkeit bei Patienten mit Typ 1-Diabetes im Allgemeinen deutlich höher ist als bei Patienten mit Typ 2-Diabetes, und das Titrationsschema war fast vergleichbar. Deshalb, glaube ich, liegt da der Knoten bzw. der Haken, aber nicht das Molekül selbst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Ich habe jetzt Herrn Hartman von Novo Nordisk.

**Herr Hartmann (Novo Nordisk):** Ich möchte insgesamt auf die Hypoglykämien eingehen. Wir haben im Rahmen unserer Auswertungen unterschiedlich operationalisierte Hypoglykämie-Kategorien herangezogen. Zur Nachfrage nach den Ereignisraten: Wir stellen im Sinne der Relevanz für die Nutzenbewertung immer die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und sehen dann in den unterschiedlichen Kategorien – Ich beginne einmal mit den nicht schweren Hypoglykämien: Hier haben wir die symptomatischen nicht schweren Hypoglykämien mit einem Plasmaglukose-Wert kleiner 54 und einer dokumentierten Symptomatik mit 3 zu 5 Fällen zusätzlich ausgewertet, weil wir im Rahmen der Studie selten die Symptomatik erfasst haben. Aus dem Grund, dass es sich um eine internationale Studie handelt und hier die Level-2-Hypoglykämien gemäß der amerikanischen Diabetesgesellschaft herangezogen wurden, sehen wir 263 zu 250 Ereignisse. Das heißt, für die nicht schweren

Hypoglykämien insgesamt haben wir keine statistische Signifikanz. Wir sehen hier eine Vergleichbarkeit von Insulin icodec und eine klare Wirksamkeit und Sicherheit bei den Patienten.

Darüber hinaus haben wir – und das ist für uns die entscheidende Kategorie – die schweren Hypoglykämien, also wirklich die, bei denen man eine medizinische Zuhilfenahme in der Behandlung mit Glukagon oder Glucose i.v. benötigt, die lebensbedrohlich sind, einen Krankenhausaufenthalt nach sich ziehen oder schwere neuroglykopänische Symptome hervorrufen. Hier sehen wir mit 11 zu 6 Ereignissen auch kein statistisch signifikantes Ergebnis. Wir sehen auch hier aus unserer Sicht eine Vergleichbarkeit von Insulin icodec mit dem Komparator.

Darüber hinaus haben wir die schwerwiegenden Hypoglykämien, die angesprochene Zahl von 8 zu 1 Ereignissen, statistische Signifikanz von Insulin icodec in dieser Auswertung, dazu auch die Darstellung der schwerwiegenden Ereignisse mit Hypoglykämie-assoziierten PTs und hier aus unserer Sicht ein vollumfänglicheres Bild, weil wir auch Punkte wie beispielsweise eine Bewusstlosigkeit aufgrund einer Hypoglykämie oder einem Krampfanfall in Folge einer Hypoglykämie mit abbilden. Das ist für uns mit 9 zu 3, wie die EMA ähnlich im EPAR darstellt, eine sehr relevante Auswertung, die hier statistisch eben nicht signifikant ist.

Das heißt, insgesamt sehen wir in den schweren Hypoglykämien entscheidend, aber auch in den anderen Kategorien eine klare Vergleichbarkeit von Insulin icodec mit dem Komparator. Ich möchte aber ganz klar sagen, dass jede Hypoglykämie eine zu viel ist und dass wir uns dessen bewusst sind, dass es darum geht, jede Hypoglykämie zu vermeiden und dass wir sehen, dass ein SUE grundsätzlich auch Besorgnis hervorruft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hartmann. – Herr Grenz von der KBV, bitte.

**Herr Dr. Grenz:** Ich habe eine Frage an die Experten: Für mich besteht jetzt Unklarheit, mit welchem Konzept die Studienteilnehmer überhaupt behandelt wurden. Entspricht die ICT der Studie ONWARDS-6 der Definition der deutschen Fachgesellschaften zur Intensivierung der konventionellen Insulintherapie oder kurz, was ist für eine Intensivierung für Sie wesentlich?

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

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Bei Typ 1-Diabetes ist die intensivierete Insulintherapie sozusagen die Standardtherapie, weil das die eigentlich physiologische exogene Versorgung mit Insulin darstellt. Das macht man durch die Injektion eines langwirkenden Basalinsulins, das den Grundbedarf sicherstellt, und die zusätzliche Gabe eines schnell wirkenden Insulins zu den Mahlzeiten für die schnelle Insulinversorgung und für die Korrektur.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Gallwitz. – Herr Grenz, beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Dr. Grenz:** Nicht ausreichend, nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Dr. Grenz:** Ist es wesentlich, dass man zwei unterschiedliche Insuline verwendet, oder hat auch die Art, wie man das kurzwirksame Insulin verwendet, eine Auswirkung auf den Namen der Therapie?

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

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Nein, das hat es nicht. Man braucht sozusagen beide Insuline bei der intensivierten Insulintherapie. Man kann nicht grundsätzlich mit dem schnell wirkenden Insulin zu den Mahlzeiten oder zur Korrektur irgendetwas ganz anders machen und auf das Basalinsulin verzichten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Klinge, Sie hatten sich ohnehin gemeldet. Sie haben gerade zu der Nachfrage nonverbal kommuniziert. Ich glaube, ich nehme Sie dazu, und dann haben wir ein Paket. Bitte.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Vielleicht zu der Nachfrage, das kam in der letzten Anhörung auch zur Sprache: Wenn wir bei einer intensivierten Insulintherapie bei Patienten mit Typ 1-Diabetes relevante Probleme haben, wäre der nächste Schritt zu überlegen, ob die von der Insulinpumpentherapie profitieren, gegebenenfalls in Kombination mit einem Sensor. Aber ich glaube, die ICT ist, wie Herr Gallwitz gesagt hat, völlig klar definiert, eine Trennung zwischen Basalinsulin und Mahlzeiteninsulin.

Worauf ich gerne noch eingehen wollte, ist Herr Müller-Wieland mit der Frage, ob das Problem das Molekül ist oder unser Umgang damit. Ich würde sagen, es ist nicht das Molekül, aber es ist die Wirkdauer des Moleküls. Viele meiner Patienten, die jüngeren Patienten, machen Sport und machen mit ihrem Basalinsulin eine Sportanpassung. Das heißt, an dem Tag, an dem sie abends zum Sport gehen, spritzen sie zur Nacht weniger Basalinsulin, weil sie sonst das Risiko haben zu unterzuckern. Das ist mit einem Insulin, das sieben Tage wirkt, einfach nicht möglich oder nicht in dem Ausmaß möglich. Von daher bin ich mir nicht ganz sicher, ob unsere Erfahrungen mit der Substanz dieses Problem der langen Wirkdauer lösen können. Das ist, glaube ich, ein Problem, das nicht gut zusammenpasst, die Flexibilität und die geringe therapeutische Breite des Insulins beim Typ 1-Diabetes.

Aber bei einem Punkt konnte ich mir das Schmunzeln nicht verkneifen. Wir haben uns schon häufig in Anhörungen darüber gestritten, was in bestimmten Situationen ein gutes Titrationsziel für den Nüchternblutzucker ist. Wir hatten immer die Position, dass die in den Studien verwendeten Ziele zu ambitioniert sind, und ich freue mich sehr zu hören, dass Sie das heute bei dieser Studie auch so sehen.

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Erst einmal: Es ging mir um das Molekül und nicht um den vom Studiendesign festgelegten Nüchternblutzucker und bitte, das jetzt, so amüsant und charmant das zum neuen Jahr ist, zu lassen. Das ist eine ernste Frage. Es ging mir um das Molekül oder ... (akustisch unverständlich). Das Zweite, da gebe ich Ihnen recht: Man sollte schon überlegen, aber das tun wir alle, welchen Patienten man mit welchem Insulin oder mit welchem Schema behandelt, insbesondere bei den Patienten mit Typ 1-Diabetes, weshalb hoffentlich zunehmend die Pumpentherapie der Standard ist.

Der Punkt, den ich versuchte zu machen, war nicht die Nüchtern glukose, sondern die Dosisanpassung des basalen Insulins. Was ich damit meine, Herr Klinge, ist: Wenn Sie sich die Studie genau anschauen und bei einem Blutzucker von 130 sagen, standardmäßig erhöhe ich dann das Basalinsulin um drei Einheiten, dann würden Sie das bei Patienten mit Typ 1-Diabetes – davon gehe ich mal aus – nicht machen. Das machen Sie bei Patienten mit Typ 2-Diabetes, wie bei der basalunterstützenden oralen Therapie, aber nicht bei Typ 1-Diabetes. Wenn Sie das bei einem langwirkenden Insulin machen, ist das inhärente Risiko höher. Mein Punkt ist, und das ist wichtig, es ist ein Safety-Aspekt des Moleküls. Herr Hecken hat danach gefragt, warum ich glaube, dass es diese Unterzuckerung gibt. Ich glaube, es liegt nicht am Molekül, sondern, wie Sie gesagt haben, dass wir es wahrscheinlich differenziert und wohlweislich bitte von gut geschulten Diabetologen bei Patienten mit Typ 1-Diabetes, das ist das Credo der DDG, einsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Frau Bickel und Frau Nicola. Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Nachfrage an Herrn Professor Müller-Wieland. Ist die Dosierung in der Studie, hier Typ 1, also ONWARDS-6, adäquat umgesetzt worden? Ich hatte das vorhin so verstanden, dass Sie das kritisiert haben, ähnlich, wie das eben Herr Dr. Klinge gesagt hat. Das ist mir noch nicht so ganz klar.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Der Unterschied, Frau Bickel, ganz kurz: Das ist meine persönliche Meinung. Auch die Leitlinie der DDG zur Therapie des Typ 1-Diabetes geht von anderen Verfahren der Dosistitration aus, weil in aller Regel die Patienten drei- bis viermal insulinempfindlicher sind als die Patienten mit Typ 2-Diabetes. Ich stelle einfach fest, dass der Titrationsalgorithmus eher dem von Patienten mit Typ 2-Diabetes entsprach als dem von Patienten mit Typ 1-Diabetes. Jetzt kann man darüber diskutieren, ob das schlau oder doof oder wie auch immer ist. Ich sage einfach, das stelle ich fest, sodass für die wichtige Frage, ob es am Molekül oder am Umgang mit dem Molekül liegt, aus meiner Sicht die Hypoglykämien zu erklären, nicht am Molekül selbst, sondern durch den Umgang und auch durch den Umgang, sprich: der vorgegebenen Titrationsschemata in dieser Studie. Das ist meine persönliche Einschätzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Gallwitz, Sie haben sich bewegt, jetzt haben Sie das Wort.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Nein, ich stimme mit Herrn Müller-Wieland vollumfänglich überein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, haben Sie es auseinander bekommen?

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine andere Frage.

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

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der Nichtunterlegenheit. Ganz klar ist uns das noch nicht geworden. Wir haben den EPAR gelesen, und der EPAR äußert sich auch kritisch. Jetzt bezüglich der Wirksamkeit HbA1c: Ist jetzt die Nichtunterlegenheit in der Studie nachgewiesen? Ja oder nein? Und wie ist die EMA damit umgegangen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU?

**Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk):** Die Nichtunterlegenheit ist in der Studie klar bestätigt worden. Das war gepowert auf den primären Endpunkt zu Woche 26, und die Nichtunterlegenheit ist nachgewiesen. Die EMA hat dem zugestimmt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann habe ich jetzt noch Frau Nicola von Novo und Herrn Möhler von der PatV.

**Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk):** Ich würde gerne kurz auf die Diskussion eingehen, die wir eben geführt haben, welche Patienten mit Typ 1-Diabetes von einer einmal wöchentlichen Therapie profitieren könnten. Wir stimmen völlig zu, dass wir Insulin icodec, also Awiqli, nicht als Insulin für alle Patienten mit einem Typ 1-Diabetes sehen. Das entspricht der Zulassung, und so steht es auch in der Fachinformation, dass man eine entsprechende Abwägung machen sollte, für welche Patienten das geeignet ist, und dem stimmen wir zu.

Sie haben eben gesagt, dass Patienten mit Typ 1-Diabetes, die sehr viel körperliche Aktivität haben, eher wahrscheinlich nicht geeignet sind. Auch dem stimmen wir zu. Aber wenn wir ganz ehrlich sind, haben wir dieses Problem mit körperlicher Aktivität auch schon bei den vorhandenen einmal täglich langwirksamen Basalinsulinen, wo wir nur noch sehr bedingt eine Dosisanpassung machen können, sondern im Wesentlichen auch hier die Patienten mit Sport, BE etc. reagieren müssen. Also auch mit dem im Augenblick auf dem Markt befindlichen einmal täglichen langwirksamen Insulinen haben wir da nur bedingte Möglichkeiten.

Aber ich glaube, zumindest kann ich das aus meinem Alltag sagen, es gibt auch Patienten mit Typ 1-Diabetes, die durchaus einen relativ regelmäßigen Alltag haben, die gar nicht so wahnsinnig viel Sport machen. Das wären zum Beispiel Patienten, die, wenn sie es wünschen



– und das muss ganz wesentlich sein, es muss der Wunsch des Patienten nach einer verringerten Injektionsfrequenz sein –, davon profitieren könnten. Dann gibt es die Patienten mit Compliance-Problemen, die Herr Klinge eben angesprochen hat. Das sind Jugendliche, aber auch ältere Patienten, die, glaube ich, jeder Kliniker kennt, die gerne einmal Injektionen auslassen und wo es zur Verhinderung von Ketoazidosen letztlich darum geht, dass man wenigstens das Basalinsulin drin hat, und wie gesagt, wenn es der Wunsch des Patienten nach einer Therapieerleichterung von weniger Basalinsulininjektionen ist. Das heißt, wir sehen es nicht für jeden Patienten, ganz klar, aber wir denken, dass es einige Patienten gibt, die davon profitieren könnten und denen man es bei einer vergleichbaren Sicherheit und Wirksamkeit anbieten kann und sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nicola, für diese Ergänzung. – Herr Professor Müller-Wieland, Sie haben die Hand oben. Ist die noch alt oder ist es eine frische Hand?

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Die ist alt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich Frau Bickel noch auf dem Zettel, das war auch alt. Das war die Frage, die vorgezogen war. Jetzt habe ich noch Herrn Möhler.

**Herr Möhler:** Ich habe zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Insgesamt habe ich zwei, dann auch an die Kliniker. Vielleicht ziehe ich die erste vor. Lässt sich datenmäßig im Hinblick auf den Faktor Zeit aufschlüsseln, erstens ob und zweitens wann vermehrt nach dem Injektionszeitpunkt des Basalinsulins Hypoglykämien aufgetreten sind? War das am Schluss, sprich: habe ich da ein Nachlassen der Wirksamkeit nicht gehabt, oder war das zu Anfang des Wirkeintritts, wenn ich die Injektion entsprechend abgegeben habe? Lässt sich dazu etwas sagen, oder gibt es darüber keine Erhebungen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann zu der ersten Frage etwas sagen? – Frau Nicola, bitte.

**Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk):** Vielleicht kann ich vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers kurz etwas dazu sagen. So ist es auch Teil der Fachinformation. Wir sehen die Hypoglykämien vor allen Dingen vom zweiten bis vierten Tag. Das entspricht auch dem Wirkprofil. Bei einem Basalinsulin, das im Wesentlichen ein ganz glattes Profil hat, ist das nie komplett glatt über sieben Tage. Das heißt, wir haben auch hier etwas höhere Insulinkonzentrationen am Tag 2 bis 4. Das spielt für Patienten mit Typ 2-Diabetes in der Regel keine Rolle, kann aber bei einigen Patienten mit Typ 1-Diabetes, die deutlich insulinempfindlicher sind, eine Rolle spielen, sodass die im Wesentlichen an den Tagen 2 bis 4 auftreten. Das wurde in der Fachinformation aufgenommen, damit es alle behandelnden Ärzte und die Patienten wissen und vielleicht an diesen Tagen besonders Obacht haben können. Heutzutage haben glücklicherweise die meisten Patienten mit Typ 1-Diabetes ein kontinuierliches Glucose-Monitoring-System, was sicherlich hilft, entsprechend gut gegensteuern zu können, wenn das ein Thema wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Antwort. – Herr Möhler.

**Herr Möhler:** Ja gut, das Gegensteuern ist das eine. Halten Sie es nicht für problematisch, dass dann die Steuerungsinsuline, um dort Korrekturen vorzunehmen, in dem Zusammenhang nur eine Wirkdauer von beispielsweise fünf Stunden haben oder auch die Wirkung von Kohlehydraten nachlässt, wenn die abgegeben sind? Die zweite Frage, die sich auftut, ist: Wie wird das gemacht, wenn man feststellt, man hat zu wenig Basal injiziert? Spritze ich das dann mit einer langen Wirkdauer auf und habe überlappende Zeiträume? Oder wie mache ich das? Ich meine, ich bin auch schon jahrelang bei der Geschichte, ich stelle mir das ein wenig schwierig vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Herr Möhler, soweit ich Sie verstanden habe, versuche ich, persönlich und als Arzt eine Antwort zu geben: Wenn es bei Menschen mit Typ 1-Diabetes eingesetzt wird, wie Sie sagten, ist es als ein Basalinsulin gedacht, das heißt, wie Sie wissen, die optimale Dosis des Basalinsulins und deshalb dann die vorsichtige Titration und im Falle eines einmal wöchentlichen Insulins auch die Titration nur einmal wöchentlich, dass sie wie eine Basalrate sozusagen unabhängig von ihren sonstigen Aktivitäten den basalen Bedarf kontinuierlich abdeckt. Die Korrektur würde ausschließlich und vor allem für die individuellen Gegebenheiten am Tag über das kurzwirkende Insulin erfolgen. Das war eben kurz meine Anmerkung. Deshalb sind diese Titrations vorsichtig und natürlich gezielt vorzunehmen. Selbst wenn einmal eine Pause, zum Beispiel bei Patienten mit Typ 2-Diabetes ist das empfohlen, sehr klar, von einem oder zwei Tagen fehlt, dann kann die übliche Dosis nachgespritzt werden. Man sollte natürlich Akkumulation vermeiden. Deshalb noch einmal: Es gehört nicht nur die Behandlung von Menschen mit Typ 1-Diabetes in die Hände des Diabetologen, sondern auch dieses Insulin, wenn es bei Menschen mit Typ 1-Diabetes verabreicht wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Herr Klinge hat sich dazu auch gemeldet.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Im Prinzip hat das Herr Müller-Wieland schon gesagt. Ich glaube, wenn Sie den Sieben-Tage-Abstand einhalten, ist keine Sorge, dass es zu einer Kumulation des Insulins und dann zu einer verstärkten Wirkung kommt. Aber die sieben Tage müssen eingehalten werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Möhler? – Okay. Jetzt habe ich Frau Janke vom IQWiG und dann Frau Kunz vom GKV-SV. Dann müssen wir langsam zum Ende kommen.

**Frau Janke:** Ich würde gerne kurz auf die Hypoglykämien zurückkommen und zur Einschätzung der EMA klarstellen, dass die EMA sehr wohl insgesamt einen Nachteil von Icodec gegenüber Degludec bei den Hypoglykämien bei Typ 1-Diabetes gesehen hat. Das schlägt sich in einem entsprechenden Hinweis in der Fachinformation nieder, dass angesichts des Hypoglykämierisikos Icodec nur eingesetzt werden soll, wenn ein eindeutiger Nutzen von der wöchentlichen Gabe des Basalinsulins zu erwarten ist.

Ich hätte noch eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den verschiedenen Operationalisierungen der Hypoglykämien, die sich auf die nicht schweren, symptomatischen bestätigten Hypoglykämien bezieht. Wir haben in der Dossierbewertung beschrieben, dass wir zu solchen symptomatischen Ereignissen, die mit einem Plasmaglukoseschwellenwert von 70 Milligramm pro Deziliter aufgetreten sind, keine Daten vorliegen hatten, obwohl Auswertungen dazu möglich gewesen wären. In der Studie ONWARDS-6 war es so, dass Therapieanpassungen erfolgten, sobald ein Plasmaglukosewert von 70 Milligramm pro Deziliter unterschritten wurde. Das wurde mithilfe eines Continuous Glucose Monitorings überwacht. Wenn ein entsprechender Alarm logging und eine nachfolgende Selbstmessung das Unterschreiten dieses Wertes bestätigt hat, dann sind schon Therapieanpassungen erfolgt. Vor dem Hintergrund der sehr geringen Anzahl der Patienten, die nicht schwere symptomatische Hypoglykämien zum Schwellenwert von 54 Milligramm pro Deziliter hatten, würden uns die Auswertungen zu diesem höheren Schwellenwert hier besonders interessieren. Daher wäre meine Frage an den Hersteller, ob Sie diese fehlenden Auswertungen noch nachliefern können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Janke. – Wer kann vom pU etwas dazu sagen? – Frau Hotzy, bitte.

**Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk):** Wir haben das ursprünglich im Dossier nicht mit eingereicht, weil aus unserer Sicht der Schwellenwert mit 54 Milligramm pro Deziliter wirklich der aussagekräftigere ist. Vielleicht ganz kurz ergänzend für Sie, warum wir wenig Fälle in der

Studie haben: Das liegt daran, dass das eine internationale Studie ist und da die Symptomatik nicht in dem Umfang, wie wir das für eine nutzenbewertungsrelevante Operationalisierung benötigen, erfasst wurde. Deshalb haben wir die Level 2 gemäß ADA-Hypoglykämien dargestellt. Wir können Ihnen die nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien mit einem Level von 70 Milligramm pro Deziliter nachreichen, wenn Sie so ein starkes Interesse daran bekunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das hat Frau Janke eben getan, deshalb wären wir dankbar, sofern das bis kommenden Freitag möglich wäre. Danke schön. – Frau Kunz, GKV-SV.

**Frau Dr. Kunz:** Ich habe nur noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Therapieabbrüchen. Die Rate der Therapieabbrüche war im Icodec-Arm doppelt so hoch. Da wollte ich nachfragen, ob Sie die Gründe für die Therapieabbrüche nennen könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Hartmann, bitte.

**Herr Hartmann (Novo Nordisk):** Zur Frage der Therapieabbrüche: Wir sehen – und das haben wir dargestellt – die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen Zwei-zu-eins-Ereignisse. Wenn man sich die Gesamtstudie mit knapp 600 Patienten anschaut, sind das drei Ereignisse insgesamt. Die sind aus unserer Sicht allein deshalb zu vernachlässigen, weil man daraus statistisch kaum eine Aussage lesen kann. Wir haben hier einen großen Bias, eine zu kleine Stichprobe und keine statistische Signifikanz. Das heißt, auch bei den Therapieabbrüchen ist Insulin icodec aus unserer Sicht wirksam und sicher noch vergleichbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kunz, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Kunz:** Beantwortet ist die Frage nicht. Die Gründe haben Sie nicht genannt. Dann ist Ihnen das also nicht möglich.

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

**Herr Hartmann (Novo Nordisk):** Wir sehen im Consensus Statement im Anhang des Moduls insgesamt auch eine Auflistung zu den Therapieabbrüchen. Vielleicht dazu, dass wir über beide Studienarme hinweg unterschiedlichste Gründe für die Therapieabbrüche sehen, aber auch da für uns keine statistische Signifikanz zu erkennen ist und Insulin icodec aus unserer Sicht auch bei den Therapieabbrüchen dem Vergleich in nichts nachsteht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kunz, dann nehmen wir es zur Kenntnis.

**Frau Dr. Kunz:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe keine Wortmeldung mehr und gebe Ihnen, Frau Hotzy, das letzte Wort.

**Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk):** Vielen Dank an alle, die so früh im neuen Jahr 2025 für uns und die weiteren Anhörungen zusammengekommen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Für die Leute, die bei der Vierschanzentournee waren, ist das neue Jahr schon ziemlich weit fortgeschritten.

**Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk):** Ja, dennoch vielen Dank, dass wir heute die Möglichkeit hatten, über Insulin icodec zu sprechen und aus unserer Sicht die Vorteile hervorzuheben. Wie gesagt, Insulin icodec ist das weltweit erste einmal wöchentliche Basalinsulin, das die Injektionen für die Patienten erheblich reduziert. Für einige Patienten, und das ist, glaube ich, in der Diskussion ganz gut hervorgekommen, nicht für alle, wird das eine erhebliche Erleichterung der Behandlungslast sein.

In dieser und in der Anhörung zuvor haben wir über die Hypoglykämien bei Typ 1-Diabetikern gesprochen. Ich möchte noch einmal hervorheben, dass wir das Thema sehr ernst nehmen, dass wir aber bei den maßgeblichen patientenrelevanten Auswertungen in den schweren Hypoglykämien keinen signifikanten Nachteil haben, nur einen numerischen. Wir sind sehr

sicher – das wurde zum Teil durch die Fachgesellschaften und die Kliniker bestätigt –, dass wir dieses numerische Ungleichgewicht nicht mehr sehen werden, wenn wir uns im klinischen Alltag befinden und eine patientenindividuelle Titration haben, die nicht wie in der Studie durchgeführt wird.

Wir haben auch über die Studienrelevanz der zwei herangezogenen Studien für Typ 2 gesprochen. Das waren die ONWARDS-1 und die ONWARDS-4. Ich glaube, auch da kam in der Diskussion ganz gut hervor, dass die Studien für die Nutzenwertung heranzuziehen sind.

Zusammengefasst sind wir davon überzeugt, dass Insulin icodec für die Patienten einen bedeutsamen klinischen Nutzen hat und eine bedeutende Weiterentwicklung in der Insulin-Therapie darstellt. Die wöchentliche Gabe reduziert die Injektionsfrequenz gegenüber dem aktuellen Behandlungsstandard erheblich. Das fördert die Adhärenz, mindert die Behandlungslast und eröffnet ganz neue Perspektiven für die Patientenversorgung. – Dann würde ich sagen, vielen Dank und liebe Grüße.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Hotzy, an Sie und Ihr Team, dass Sie uns heute Rede und Antwort gestanden haben. Danke auch an Herrn Gallwitz, Herrn Müller-Wieland, Herrn Dr. Klinge und Frau Professor Müller für die klinische Expertise. Wir werden das zu diskutieren haben, was heute besprochen worden ist. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke.

Schluss der Anhörung: 11:26