

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Insulin degludec**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. September 2014  
von 11.50 Uhr bis 12.48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Niemeyer  
Frau Seitz  
Frau Dr. Thiele  
Frau Dr. Wilhelm

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

Herr Dr. Bartmus  
Herr Dr. Hörner

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

Herr Dr. Bornhold  
Herr Dr. Dippel

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

Herr Prof. Dr. Gallwitz  
Herr Dr. Zeyfang

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

Herr Dr. Roth  
Herr Urbich

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

Frau Darowski  
Frau Prof. Dr. Kretschmer

Angemeldeter Teilnehmer der **Schwerpunktpraxis Diabetes Falkensee:**

Herr Dr. Lüdemann

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

Frau Orben  
Herr Dr. Rasch

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

Frau Hager  
Herr Dr. Hupfer

Beginn der Anhörung: 11.50 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine Damen und Herren, herzlich willkommen zur heutigen mündlichen Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Insulin degludec/Tresiba, ein Wirkstoff zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen. Grundlage der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli 2014, in der das IQWiG zu einem nicht belegten Zusatznutzen kommt, weil die Datengrundlage aus Sicht des IQWiG unvollständig ist, weil Novo die Nutzung von Daten aus dem Modul 5 durch Widerspruch nicht zugelassen hat. Es fehlt deshalb aus Sicht des IQWiG eine Studie, die im Modul 5 mitgeliefert worden ist, aber aufgrund der Erklärung des pharmazeutischen Unternehmers aus der Bewertung ausgeschlossen worden ist. Das IQWiG hält diese Studie für relevant, denn der Komparator Insulin detemir hatte aus Sicht des IQWiG keinen ausreichenden Studienpool, um eine entsprechende Bewertung fachlich anstellen zu können.

Die AkdÄ hat keine Stellungnahme abgegeben, die Deutsche Diabetes Gesellschaft sieht weniger Hypoglykämien unter Insulin degludec, sieht deshalb einen Zusatznutzen. Der pharmazeutische Unternehmer Sanofi hat eingewandt, dass der Vorteil von Insulin degludec vs. Insulin glargin, also von Lantus, ein Studienartefakt sei, weil hier eine ungebräuchliche Hypoglykämiedefinition zugrunde gelegt worden sei und wir es mit einem willkürlichen nächtlichen Erfassungsintervall zu tun hätten. Also hier werden im Prinzip der Zusatznutzen und die Evidenz des Nachweises für den Zusatznutzen in Frage gestellt.

Das ist in groben Zügen das, was im Stellungnahmeverfahren an wesentlichen Punkten dargestellt worden ist. Wir haben eine ganze Reihe von Stellungnehmern, die ich nur kurz vorlese: Novo – das ist ganz klar –, Frau Dr. Sari vom Carl-Thiem-Klinikum Cottbus, Herrn Dr. Wizemann als Internist und Diabetologe, Herrn Dr. Axmann aus der Privat-Nerven-Klinik Dr. Fontheim, Herrn Privatdozent Dr. Sigrun Merger vom Uniklinikum Ulm, Herrn Professor Dr. Norbert Hermanns vom Diabetes Zentrum Mergentheim, Herrn Professor Schmechel, Herrn Dr. Tobias Schade, MSD Sharp & Dohme, Herrn Professor Hanefeld vom Studienzentrum Professor Hanefeld, Herrn Dr. Ohde vom Ambulanten Diabetes-Zentrum Essen-Nord, Herrn Dr. Schubert vom Ärztehaus am ZOB, dann Sanofi Aventis, die Deutsche Diabetes Gesellschaft, Herrn Dr. Jaeckel von der Medizinischen Hochschule Hannover, Herrn Dr. Hubertus Schreiber, Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie aus Stuttgart, Boehringer, Lilly, Herrn Dr. Lüdemann aus der Schwerpunktpraxis Diabetes Falkensee, Frau Dr. Martina Lange, Internistin und Diabetologin aus Rheinbach, Herrn Dr. Paschen, Diabetologische Schwerpunktpraxis Harburg, Herrn Dr. Hess, Diabetologische Schwerpunktpraxis Worms, den vfa, Herrn Dr. Hennig, Diabetesschwerpunktpraxis Dr. Hennig, Novartis, dann Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Thoralf Schwarz, Diabetologische Schwerpunktpraxis, Zwenkau, und Herrn Professor Dr. Scholz vom St.-Elisabeth-Krankenhaus in Leipzig. Heute anwesend sind – ich muss das für das Protokoll vorlesen, es tut mir leid –: Herr Dr. Niemeyer, Frau Seitz, Frau Dr. Thiele und Frau Dr. Wilhelm von Novo Nordisk, Herr Dr. Bartmus und Herr Dr. Hörner von MSD Sharp & Dohme, Herr Dr. Bornhold und Herr Dr. Dippel von Sanofi-Aventis, Herr Professor Dr. Gallwitz und Herr Dr. Zeyfang von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Herr Dr. Roth und Herr Urbich von Boehringer, Frau Darowski und Frau Professor Dr. Kretschmer von Lilly, Herr Dr. Lüdemann von der Schwerpunktpraxis Diabetes Falkensee, Frau Orben und Herr Dr. Rasch vom vfa, Frau Hager und Herr Dr. Hupfer von Novartis. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann können wir das abschließen.

Ein kurzer Hinweis. Wir führen Wortprotokoll, deshalb immer Namen, Institution, Praxis, was auch immer, nennen, bevor Sie sich dann zu Wort melden.

Ich würde vorschlagen, wir beginnen mit Novo Nordisk. Bitte nicht den kompletten Inhalt der Stellungnahme vortragen – das wissen Sie alles schon –, sondern die wesentlichen Punkte, die angesprochen worden sind, darstellen. Ganz wichtig ist: Was steht der Verwendung der Studie, über die das IQWiG in der Dossierbewertung berichtet hat, entgegen, die als bewertungsrelevant angesehen wird? Aber Sie können auch alle anderen Aspekte ansprechen, die in Ihrer Stellungnahme dargestellt worden sind. – Bitte schön, Novo hat das Wort. Wer möchte? – Frau Thiele, bitte.

**Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für die Einleitung und die Möglichkeit, dass Novo Nordisk hier Stellung nimmt. Bevor ich dazu ein Einleitungsstatement gebe, möchte ich meine Kollegen mit ihren Funktionen vorstellen. Neben mir zur Linken sitzt Frau Dr. Wilhelm. Frau Dr. Wilhelm ist Diabetologin und neben der wissenschaftlichen Tätigkeit für Novo auch noch praktisch-klinisch tätig, das heißt, sie ist regelmäßig mit Diabetespatienten konfrontiert. Zu meiner Rechten sitzt Frau Lisa Seitz. Sie ist bei uns Gesundheitsökonomin. Ganz außen sitzt Herr Dr. Niemeyer. Er hat die letzten viereinhalb Jahre im Headquarter in Kopenhagen die klinische Entwicklung des hier zur Diskussion stehenden Insulin degludec mit dem Markennamen Tresiba begleitet. Ich bin bei Novo Nordisk für Market Access zuständig und möchte im Folgenden auf den Hauptkritikpunkt des IQWiG eingehen, dass Novo ein nicht vollständiges Dossier vorgelegt hat. Das sehen wir anders. Wir haben ein vollständiges Dossier vorgelegt und haben unsere Nutzenbewertung in den drei Indikationen, in denen wir einen Zusatznutzen sehen, mit den aus unserer Sicht relevanten Studien beschrieben und belegt. Wir haben im Modul 5 alle im Rahmen der Nutzenbewertung angefragten Daten offengelegt. Wir haben allerdings – das ist richtig – dem generellen Nutzen bzw. der Verarbeitung der Daten, um sie anschließend zu veröffentlichen, widersprochen. Der Hintergrund ist der, dass wir eine generelle, pauschale Anfrage vom IQWiG bekommen haben und keine spezifische. Wir haben es aus folgendem Grund getan. Novo Nordisk ist nicht nur in Deutschland, sondern in 180 von 195 Ländern auf der ganzen Welt mit seinen Produkten aktiv. Wir wollen – wir tun das zur Zeit und wollen das auch in Zukunft – den Patienten, die von Novo-Nordisk-Produkten im Diabetesbereich profitieren können, diese weiter zur Verfügung stellen. Deswegen dürfen wir nicht nur die deutschen Ansprüche, sondern müssen auch die internationalen Ansprüche berücksichtigen. Deswegen hat der Konzern eine Abwägung getroffen, Ihnen im Modul 5 sämtliche Unterlagen, in die Sie auch einsehen können, zur Verfügung zu stellen, aber im Grunde die generelle Publikation zu unterbinden. Das ist eine Unternehmensentscheidung, die ich Sie bitte zu akzeptieren.

Ich komme zu dem Insulin als solchem. Wir haben uns sehr lange überlegt, ob wir in Deutschland Tresiba einführen. Wir haben es vor dem folgenden Hintergrund gemacht. Tresiba ist seit zehn Jahren das erste Insulin, das auf dem deutschen Markt neu hinzugekommen ist. Wir sehen, dass der insulinpflichtige Diabetiker, sei es Typ 1 oder Typ 2 – wir sprechen hier erstmals im AMNOG-Verfahren über ein Typ-1-Diabetes-Medikament –, mit den herkömmlichen am Markt befindlichen Insulinen noch nicht zweckmäßig und ausreichend therapiert werden kann. Ich spreche jetzt ganz deutlich nicht von der Masse, sondern von bestimmten Patienten, die mit der Insulintherapie nach wie vor nicht gut zurechtkommen. Es ist, glaube ich, jedem, der sich mit Insulin beschäftigt, bekannt, dass Hypoglykämien eine der häufigsten Nebenwirkungen einer Insulintherapie sind. Wir denken, dass wir mit diesem langwirksamen Insulin, einem sehr flachen Wirkungsprofil und einer Halbwertszeit von 42 Stunden eine neue pharmakokinetische Entwicklung auf den Markt gebracht haben, die zur Zeit zumindest bei bestimmten Typen der Diabeteserkrankung hilft. Deswegen – in aller Kürze – denken wir, dass wir mit den Studien, die wir ausgewählt und im Dossier ausführlich beschrieben haben, nachweisen können, dass – erstens – Tresiba über eine flache und stabile blutzuckersenkende Wirkung verfügt, die über

42 Stunden anhält, und – zweitens – daraus eine effektive HbA1c-Senkung resultiert und eine verbesserte glykämische Kontrolle und verbesserte Zuckerwerte sichergestellt werden und – drittens – ein signifikant geringeres Risiko schwerer und nächtlicher Hypoglykämien verglichen mit dem bisher als Standard verwendeten modernen Insulin glargin vorliegt. Viertens können dann die Patienten auch, wenn es notwendig ist – ich betone: wenn es notwendig ist; wir gehen nicht davon ab, dass man Insulin zu festen Zeiten spritzen soll, der Alltag zeigt es –, auch hier flexibler mit der Insulinapplikation umgehen.

Das wäre das, was ich zum Eingang sagen wollte. Ich würde zur weiteren Ausführung gerne an die medizinischen Experten, wenn Sie einverstanden sind, übergeben, einerseits an Frau Dr. Wilhelm und später dann an Herrn Dr. Niemeyer, die Ausführungen aus unserer Sicht über die Themen Effektivität, Sicherheit, Zusatznutzen und Auswirkungen auf Hypoglykämien, aber auch erste klinische Erfahrungen und verbesserte Lebensqualität machen werden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, gerne. Ich würde da gern ganz konkret fragen. Sie haben eben zu Recht ausgeführt, dass Sie nicht nur den deutschen Markt bedienen, sondern weltweit aktiv sind. Das ist natürlich kein Alleinstellungsmerkmal Ihres Unternehmens, sondern das haben wir hier regelhaft. Sie haben unter Hinweis auf dieses weltweite Agieren ausgeführt, dass es mit Blick auf irgendwelche Implikationen, die es dann weltweit geben könnte, würde, möglicherweise gibt, eine unternehmerische Entscheidung sei, diese eine Studie, über die wir hier reden, nicht freizugeben. Das kann man so darstellen. Auch wir können unsere unternehmerischen Entscheidungen treffen. Wir versuchen nur, sie gemeinhin plausibel zu machen. Könnten Sie mir einfach helfen – Sie müssen es nicht; es wäre vielleicht für das Bewertungsverfahren hilfreich – und vielleicht einen Grund für diese unternehmerische Entscheidung darlegen? Ich sehe mich im Augenblick mit einem Fall konfrontiert, dass ein Unternehmer bestimmte Daten im derzeitigen Verfahrensstand nicht zur Verfügung stellen will, weil es sich um einen Zwischenstand einer laufenden Studie handelt, die dort bezogen auf die EMA und gegenüber der EMA dargestellt worden ist, die EMA aber gesagt hat: Diese Studie läuft noch, wenn jetzt zu breit publiziert wird, wie diese Zwischenstände und ersten Tendenzen sind, dann ist am Ende die ganze Studie nicht mehr verwertbar, mit der bestimmte patientenrelevante Endpunkte dargestellt werden können, dürfen, müssen. – Die Studie ist vor Ende des G-BA-Verfahrens abgeschlossen. In dem Augenblick, wo dann Wirkungen nach Austritt des letzten Patienten aus der Studie auf die Studienergebnisse nicht mehr gezeitigt werden können, wird das vom pharmazeutischen Unternehmer freigegeben. Er sagt: Dann könnt ihr euch das angucken, was wir als Zwischenstand hatten. – Es ist für mich noch ein relativ nachvollziehbarer Grund, zu sagen, wir führen durch eine frühzeitige Betrachtung von Zwischenergebnissen eine für uns auch wertvolle Studie ad absurdum und führen damit das Ergebnis herbei, das sie am Ende in den Schredder geworfen werden muss, und dann sagen wir: Jetzt haben wir keine vernünftigen Studienergebnisse, oh Gott, die Welt ist schlecht. – Was ist hier ein Argument, das möglicherweise diese unternehmerische Entscheidung tragen könnte? Daran anschließend ausdrücklich die Frage: Wenn Sie das dargelegt haben, geben Sie diese Studie dann möglicherweise frei, oder geben Sie sie nicht frei? Das ist für mich zunächst einmal die entscheidende Frage. Danach hören wir uns natürlich alle anderen Dinge an. – Frau Thiele, bitte.

**Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk):** Ich weiß nicht, ob ich Ihnen helfen kann, Herr Hecken, weil Sie das gerade so gesagt haben. Letztendlich wurden wir vom IQWiG sehr generell angefragt, was diese Studien anbelangt. Zweitens haben wir alle Studien – Sie können hineinschauen, sowohl der G-BA als auch das IQWiG – vorgelegt. Es ist in keiner Weise so, dass wir irgendetwas zurückgehalten haben. Aber wir wehren uns dagegen – das kann ich jetzt wirklich nur als Unternehmensentscheidung

stehen lassen, weil wir keine spezifischen Anfragen haben –, das veröffentlichen zu lassen, was daraus dann gezogen wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Niemeyer, bitte.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk):** Sie hatten auf eine Studie spezifisch abgehoben, die im IQWiG-Urteil erwähnt wurde, das ist die Studie gegen Insulin detemir. Dazu würde ich gern noch erklären: Wir haben auch schon in unserer Stellungnahme begründet, warum wir die Studie nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen haben. Die Studie ist im Dossier beschrieben. Das ist die einzige Studie in dem gesamten Studienprogramm, in dem Insulin degludec mit Insulin detemir verglichen wurde. In die Nutzenbewertung haben wir alle Studien eingeführt – das ist der absolute Großteil –, die gegen Insulin glargin gemacht wurden. Gegen Insulin glargin aus dem Grund, weil es im Versorgungsalltag das etablierte Insulin, das moderne Analoginsulin, ist. Die Studie 3585 gegen Insulin detemir zeigt exakt die gleichen Vorteile von Insulin degludec, die wir auch verglichen mit Insulin glargin gesehen haben. Die Studie ist mittlerweile veröffentlicht, sie ist also in der öffentlichen Domäne verfügbar. Das heißt, wir können Ihnen gern die Daten, die Publikation zur Verfügung stellen, Sie können die auch nachlesen. Sie können die auch einfach auf pubmed finden. Insofern halten wir da auch nichts zurück und sprechen natürlich gerne mit Ihnen über diese Studie selber.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja. Dann gehe ich jetzt sonntags googlen. Es ist dann die neue Art der Zusammenstellung von Dossiers, dass wir aufgefordert werden, zu googlen. Das habe ich noch nicht gehört. Ich habe hier schon vieles gehört. Okay. – Herr Kaiser, bitte schön.

**Herr Dr. Kaiser:** Es ist, glaube ich, ein guter Anlass, um an die Geschichte zu erinnern, die wir bei der Übermittlung von Daten eigentlich haben, insgesamt und auch mit Ihnen als Unternehmen. Sie waren zu Beginn das erste und einzige Unternehmen – später kam ein zweites hinzu, aber eigentlich waren Sie das hauptsächliche Unternehmen –, das sich einer Datenübermittlung zu Beginn des IQWiG grundsätzlich verweigert hat. Diese Verweigerungspolitik haben Sie im Jahre 2007 aufgegeben, als es einen Bewertungsbericht zu kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern gab, als es auch öffentlich, auch vom G-BA, bestimmte Hinweise gab, dass das eigentlich nicht sachgerecht ist. Sie haben dann – wir haben dazu mehrere Treffen innerhalb des Instituts mit Ihrer Leitung gehabt – Ihre Unternehmenspolitik geändert und haben in den Bewertungsverfahren zu den kurzwirksamen Insulinanaloga sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen die Daten doch übermittelt, übrigens im Rahmen einer generellen Freigabe, nichts anderes macht auch Sinn. Alle anderen Unternehmen in den Verfahren der Frühen Nutzenbewertung erhalten eine gleichlautende Anfrage. Es gab Gespräche mit Vertretern der pharmazeutischen Industrie, an denen auch der vfa beteiligt war, zu Beginn der Etablierung des AMNOG, in denen klargestellt wurde, dass es ein sachgerechtes Verfahren ist und eine solche Freigabe selbstverständlich möglich ist, auch unter Bezugnahme auf die Erfahrungen, die man hat, dass Studienergebnisse veröffentlicht werden und Studienergebnisse und Methodik im eigentlichen gemeinschaftlichen Sinne keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse darstellen, denn die Studienberichte selber werden nicht veröffentlicht. Ich nehme aber zur Kenntnis, dass Ihr Unternehmen jetzt offensichtlich eine andere Unternehmenspolitik fährt, die auch konträr zu dem ist, was die pharmazeutische Industrie als Selbstverpflichtung hat. Damit muss man umgehen, völlig richtig. Aber es ist schon eine einzigartige Entscheidung, auch im Vergleich zu anderen Unternehmen, die Ihr Unternehmen trifft.

Nur ein Hinweis noch. Es geht nicht nur um diese eine Studie – die ist ja bei Typ-1-Diabetes durchgeführt worden –, sondern es geht um einzelne Daten aus den Studien, die Sie nicht vollständig berichtet haben. Es geht um Teile von weiteren Studien, die Sie zwar eingeschlossen haben, aber bei de-

nen dann spätere Phasen nicht berücksichtigt worden sind. Über die Details können wir im Weiteren möglicherweise noch sprechen. Aber wenn Sie die detemir-Studie schon erwähnt haben: Ihre Einschlusskriterien in Ihrem eigenen Dossier – nicht unsere Erfindung – haben vorgesehen: Alle Studien mit Insulin, in Klammern: Humaninsulin und Insulinanaloga, einzuschließen. Das haben Sie nicht gemacht. Wenn Sie jetzt im Nachgang argumentieren: Na ja, aber detemir ist etwas anderes als glargin, dann mag das jetzt eine nachträgliche Begründung sein, hat aber mit der Unvollständigkeit Ihrer Offenlegung der Daten nichts zu tun.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Thiele.

**Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk):** Vielen Dank für die Aufklärung zu der Vergangenheit, Herr Dr. Kaiser. Ich nehme das mit zur Kenntnis. Ich denke allerdings, dass wir hier heute nicht über die Vergangenheit reden sollten, sondern über das, was aktuell auf dem Tisch liegt. Zu der Vergangenheit können wir alle hier relativ wenig sagen. Es ist allerdings so – dazu muss ich aus Unternehmenssicht stehen –, dass es eine Unternehmensentscheidung ist. Sie haben keine klare Anfrage an uns gerichtet, sondern eine generelle. Aus diesem Grunde haben wir dem Ganzen widersprochen. Das ist eine Unternehmensentscheidung, die ich Sie wirklich bitten muss zu akzeptieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nein, wir nehmen sie zur Kenntnis. Ob wir sie akzeptieren, ist eine andere Frage. Gerade wurde über die Frage gesprochen, wer hier von wem was zu akzeptieren und zur Kenntnis zu nehmen hat. Wir haben die Vergangenheit zur Kenntnis genommen, ohne sie zu kommentieren, weil auch ich sie nicht beurteilen kann. Ich nehme für mich zur Kenntnis, dass Sie eine Unternehmensentscheidung getroffen haben. Ob die für die Bewertung relevant ist, werden wir dann am Ende zu diskutieren haben. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Sie kritisieren, dass es eine generelle Anfrage des IQWiG war. Gleichzeitig hat das IQWiG es in der Nutzenbewertung adressiert und da konkrete Punkte benannt, die für die Bewertung eigentlich relevant gewesen sind. Habe ich es richtig verstanden, in der Stellungnahme haben Sie nach wie vor nicht die Erlaubnis erteilt, diese Daten zu verwenden?

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

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk):** Was meine Frau Kollegin Dr. Thiele schon gesagt hat: Die Daten finden Sie alle im Modul 5, also auch die ganzen Daten zu allen Studien. Sie können sich also ein Bild machen. Darüber hinaus ist es so – Frau Thiele hat es schon gesagt –: Wir bleiben bei dem Standpunkt, dass wir einer Veröffentlichung der Daten oder der Auswertung nicht zustimmen können. Wir sperren uns aber natürlich nicht, dass Sie die Daten sehen. Deswegen haben wir sie in Modul 5 gepackt, damit Sie sich ein umfassendes Bild machen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dann lesen wir nachher noch einmal die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vor. Da steht das nämlich drin. Aber gut, das sollten wir jetzt nicht tun, das führt auch nicht weiter. Wir haben am Ende die Schlussfolgerung zu ziehen. – Sie wollten jetzt zu den einzelnen Aspekten vortragen. Das sollten wir an dieser Stelle auch tun. Bitte schön.

**Frau Dr. Wilhelm (Novo Nordisk):** Sehr geehrter Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich freue mich, dass ich Ihnen jetzt aus wissenschaftlich-klinischer Sicht erläutern darf, warum wir denken, dass wir ein neues Basalinsulin brauchen. Anders als bei den anderen oralen antidiabetischen Substanzen, die auch hier in den letzten Monaten besprochen wurden, handelt es sich bei Insulin degludec um ein Insulin. Das heißt, einen Wirksamkeitsnachweis für diese Substanz muss ich nicht

mehr erbringen. Dass Insulin wirkt, wissen wir seit 90 Jahren, und mit Insulin kann ich prinzipiell jeden gewünschten Blutzuckerwert erreichen. Aus diesem Grunde werden Insulinstudien seit 2009 entsprechend der Anforderungen der FDA als sogenannte Treat-to-Target-Studien durchgeführt. Das heißt, ich titriere mein neues Insulin und mein Vergleichsinsulin auf gleiche Blutzuckerzielwerte, und das resultiert dann auch in identischen HbA1c-Werten. Das Ziel ist, bei einer vergleichbaren Blutzuckereinstellung die Nebenwirkungen – das ist im Insulinbereich im Wesentlichen die Unterzuckerung – vergleichen zu können. Das heißt, wenn Insulin degludec und die auf dem Markt befindlichen Insuline sich bezüglich der blutzuckersenkenden Wirkung nicht unterscheiden und methodenbedingt auch gar nicht unterscheiden können, dann stellt sich die Frage: Was kann Insulin degludec anders als die auf dem Markt befindlichen herkömmlichen Basalinsuline?

Insulin degludec hat im Vergleich zu Insulin glargin eine vierfach geringere Variabilität gezeigt. Auch das bleibt jetzt ein sehr abstrakter Begriff. Was bedeutet „Variabilität“ konkret? Eine hohe Variabilität bedeutet, dass ich eine hohe Schwankungsbreite meiner blutzuckersenkenden Wirkung habe. Das bedeutet für mich als behandelnde Ärztin, dass, wenn ich einem Patienten eine gewisse Dosis am Abend verschreibe, er dann bei gleicher Dosis und ansonsten identischen Bedingungen an dem einen Morgen vielleicht mit dem angestrebten 100er-Blutzuckerwert herauskommt, an dem nächsten Morgen mit einem 70er und am übernächsten Morgen vielleicht mit 160. Gerade so hohe Blutzuckerwerte, die unerklärlich für den Patienten sind, ohne dass er irgendetwas gemacht hat, sind sehr frustrierend. Das führt in der Praxis immer dazu, dass die Patienten sagen – die suchen die Schuld erst einmal immer bei sich selber –: Frau Doktor, glauben Sie mir, ich habe doch gar nichts anders gemacht, und ich habe auch wirklich nichts anderes gegessen. – Für mich als behandelnde Ärztin stellt sich dann immer die Frage: Was mache ich jetzt mit dem Patienten, er hat mir diese Werte vorgelegt, was mache ich mit der Insulindosis, erhöhe ich die, lasse ich die gleich, senke ich die? Wenn ich sie erhöhe, laufe ich die Gefahr, dass der Patient in eine Unterzuckerung gerät. Eine geringere Variabilität, das heißt eine bessere Vorhersagbarkeit meiner Insulindosis, meiner Insulinwirkung, bedeutet daher für mich als behandelnde Ärztin eine bessere Verlässlichkeit und Sicherheit. Das heißt, ich kann bessere Nüchternblutzuckerwerte erreichen, ohne die Gefahr von Hypoglykämien zu haben. Niedrigere Nüchternblutzuckerwerte ist das, was wir in allen Insulin-degludec-Studien nachweisen konnten. Ein guter Nüchternblutzucker bedeutet für meinen Patienten sozusagen einen guten Start in seinen Diabetestag. Er muss nicht einen hohen Blutzuckerwert den ganzen Tag korrigieren und diesen Werten nachlaufen.

Zweitens reduziert Insulin degludec das Risiko vor allen Dingen von nächtlichen Hypoglykämien, Frau Thiele hat es kurz bereits angesprochen. Warum sind nun nächtliche Hypoglykämien so entscheidend? Während Hypoglykämien am Tage – das kann sich jeder hier, glaube ich, vorstellen –, insbesondere bei Patienten, die eine Kombinationstherapie, eine sogenannte Basis-Bolus-Therapie bekommen, auch durch das kurzwirksame Insulin, das Mahlzeiteninsulin, durch Mahlzeiten, ob eingenommen oder vielleicht einmal vergessen, durch körperliche Aktivität beeinflusst werden, spiegeln nächtliche Hypoglykämien vor allen Dingen die Sicherheit des Basalinsulins wider. Zum anderen – jetzt komme ich wieder auf den Patientenpunkt – sind nächtliche Hypoglykämien für den Patienten besonders gefährlich und auch mit Angst besetzt. Er erlebt die Symptome einer Hypoglykämie eventuell nicht, weil er leichte erste Warnsymptome, vielleicht wie Herzklopfen oder leichtes Schwitzen, verschläft und dann in eine Situation kommt – der Blutzuckerwert sinkt weiter –, wo er womöglich schon in eine neuroglykopenische Situation kommt, sprich: in ein Koma. Das ist eine Situation, vor der wirklich alle Patienten, die Insulin spritzen müssen, Angst haben: eine Hypoglykämie zu erleiden, aus der sie womöglich nachts nicht mehr aufwachen. Wer schon einmal die Schilderung von Patienten und ihren Angehörigen über eine nächtliche Hypoglykämie gehört hat – ich glaube, auch die hier

im Saal anwesenden praktischen Kollegen und auch die diabetische Fachgesellschaft können mich hier unterstützen –, weiß, dass das für den Patienten und auch für die Angehörigen ein traumatisches Ereignis ist. Der Patient wirft sich nachts im Bett unruhig hin und her, schlägt womöglich um sich, wacht schweißnass auf, ist am Tag gerädert. Ich glaube, diejenigen, die das einmal erlebt haben, können ermessen, was die Reduktion eines jeglichen solchen Ereignisses für einen Patienten und seine Angehörigen bedeutet. Aus diesem Grunde wird auch in den Leitlinien – sowohl in den nationalen als auch in den internationalen Leitlinien – der Vermeidung von Hypoglykämien unter jeglicher Therapie zu Recht ein großer Stellenwert zugeschrieben. Dass die Hypoglykämierate unter einem Insulin nie null sein kann, ist einfach systembedingt und substanzbedingt. Das heißt, mit Insulin degludec haben wir jetzt ein neues Insulin, das über alle Indikationen sowohl bei Patienten mit Typ-1- als auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine signifikante Reduktion von nächtlichen Hypoglykämien gezeigt hat. Das bedeutet, die betroffenen Patienten und ihre Angehörigen können endlich wieder beruhigter durchschlafen.

Der dritte Vorteil – auch den hat Frau Thiele bereits angesprochen – ist, dass Insulin degludec anders als die herkömmlichen Insuline bei Bedarf flexibel verabreicht werden kann. Was bedeutet das? Herkömmliche Basalinsuline müssen einmal am Tag, zu einer festen Tageszeit, gegeben werden. Das ist für die meisten Basalinsuline abends. Und – auch das hat Frau Thiele schon angesprochen – zweifelsohne ist eine Routine bei der Verabreichung von Medikamenten für chronische Erkrankungen wichtig. Aber seien wir ehrlich, unser Leben lässt sich nicht immer in feste Schemata pressen. Das heißt, wenn die Verabreichung nun von Insulin degludec nicht zu üblichen Tageszeiten möglich ist, kann ich es auch früher oder später spritzen, ohne die Wirksamkeit oder die Sicherheit, sprich: das Auftreten von Hypoglykämien, negativ zu beeinflussen. Das ist ein großer Vorteil für Patienten mit einem unregelmäßigen Lebensrhythmus. Ich denke da an Schichtarbeiter, wie die Krankenschwester, ich denke da an Geschäftsreisende, die einmal Interkontinentalflüge machen müssen und dann die Basalinsulindosis nicht mühsam anpassen müssen, ich denke an all die Patienten, die über den Pflegedienst versorgt werden, wo es die 22-Uhr-Applikation gibt, die eine große Problematik darstellt. Jetzt sagen Sie: Na ja, das sind alles exotische Beispiele. – Aber ich denke eigentlich auch an jeden von uns, die wir hier in diesem Raum sitzen. Wir gehen alle abends vielleicht einmal ins Theater oder gehen abends essen. Dann möchten wir alle nicht unser Basalinsulin womöglich auf der Toilette injizieren müssen. Das heißt, auch bei ganz normalen Verabredungen des täglichen Lebens ermöglicht diese Flexibilität eine Verbesserung der Lebensqualität unserer Patienten. Sie können durchschlafen, sie können einfach einmal unbeschwert rausgehen, verreisen. Das, denke ich mir, ist ein ganz wesentlicher Punkt, der die Lebensqualität von Patienten, die an einer chronischen, lebenslang zu behandelnden Erkrankung leiden, verbessert. Dass dies jetzt nicht nur so kleine anekdotische Dinge sind, können Ihnen die Kollegen, die praktisch tätig sind und Insulin anwenden, hier sicherlich ebenfalls bestätigen. Aber wir haben natürlich auch objektive Daten zur Lebensqualität, die Ihnen dann gerne mein Kollege Dr. Niemeyer vorstellen möchte. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Sonst noch jemand aus Ihrer Sicht, der vortragen möchte? – Das sehe ich nicht. Dann Fragen dazu von den Bänken, bitte. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Die FDA hat das Medikament bislang nicht zugelassen. Wieso, aus welchen Gründen? Können Sie das bitte noch einmal erläutern?

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk):** Das ist richtig. Die FDA befindet sich noch in Diskussion mit uns. Der Grund dafür war, dass die FDA, bevor sie Insulin degludec auf dem amerikanischen Markt zulässt, eine dezidierte kardiovaskuläre Outcome-Studie sehen möchte. In dieser Diskussion mit der

FDA sind wir. Sie finden in den Company Announcements auch, dass wir die Studie schon gestartet haben. Sie heißt DEVOTE, es sind 7.500 Patienten, weltweit, doppelblind. Die läuft. Wir erwarten, dass wir Ende des Jahres genug Events zusammen haben, um dann mit der FDA wieder in Gespräche treten zu können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr van Poppel.

**Herr van Poppel:** Ich habe zwei Fragen im Zusammenhang mit der ungebräuchlichen Hypoglykämiedefinition, die Novo Nordisk in seiner Studie verwendet. Sie wird auch in der schriftlichen Stellungnahme von Sanofi-Aventis angesprochen. Novo Nordisk versucht in seiner schriftlichen Stellungnahme durch neu vorgestellte Daten zu belegen, dass der patientenrelevante Vorteil der Reduktion von nächtlichen Hypoglykämien unter Insulin degludec gegenüber der Vergleichstherapie Insulin glargin unabhängig von der gewählten Hypoglykämiedefinition ist. Zum Beleg dieser Aussage reicht der pU dann eine Veröffentlichung ein, in der eine Sensitivitätsanalyse dargestellt wird, wobei neben unterschiedlichen Hypoglykämiedefinitionen zur Erfassung der nächtlichen Hypoglykämien auch unterschiedliche Zeiträume betrachtet werden. Interessant ist nun: Betrachtet man den Zeitraum zwischen Mitternacht und 8 Uhr morgens früh als Nacht statt Mitternacht bis 6 Uhr morgens, dann verschwindet der signifikante Unterschied zwischen Insulin glargin und Insulin degludec in zwei der drei Teilpopulationen. Die zwei Fragen, die ich dazu habe, sind: Erstens. Wie erklärt der pU diesen Unterschied? Zweitens. In der Publikation fehlen Auswertungsergebnisse, bei denen die EMA-Definition für eine Hypoglykämie verwendet wird und zudem der Zeitraum von Mitternacht bis 8 Uhr morgens als Nacht angesehen wird. Weshalb fehlt eine solche Auswertung in der Sensitivitätsanalyse?

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

**Frau Dr. Wilhelm (Novo Nordisk):** Wenn ich erst einmal auf die Frage der Definition der Nachtperiode eingehen darf: Die Nachtperiode, die man in klinischen Studien definiert, sollte möglichst die Zeit sein, wo die meisten der Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen, schlafen, sprich: kein Mahlzeiteninsulin mehr spritzen, keine Aktivitäten mehr machen, keine körperlichen Aktivitäten etc. Das heißt, das ist der Zeitraum von 0 Uhr bis 6 Uhr. Wenn ich das auf die Zeit von 0 Uhr bis morgens 8 Uhr ausdehne, dann habe ich eine Zeit, wo viele – ich glaube, auch viele von uns im Saal hier – halt um 6 Uhr irgendwann einmal aufstehen, die ersten gehen dann vielleicht mit dem Hund spazieren, gehen joggen, und ganz viele, insbesondere die Patienten, die eine Basis-Bolus-Therapie haben, wollen dann auch irgendwann frühstücken, weil sie zur Arbeit gehen müssen, und spritzen um diese Zeit schon ihr Bolusinsulin. Auch Daten der entsprechenden Marktforschung zeigen, dass ungefähr 40 bis 50 Prozent sowohl bei Patienten mit Typ 1 als auch solchen mit Typ 2 morgens 8 Uhr bereits ihr Bolusinsulin gespritzt haben, sodass Sie bei einer Ausdehnung der Nachtzeit von 0 auf 8 Uhr nicht mehr den Effekt des Basalinsulins alleine untersuchen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Ihre Anmerkung, dass einige Leute schon ab 6 Uhr wach sein werden, kann ich teilen. Ich bin aber übrigens auch noch um 24 Uhr wach. Insofern kann man natürlich hinterfragen, ob die Nachtzeit schon um 0 Uhr beginnen kann. Das ist meines Erachtens nicht die relevante Antwort. Vielmehr müsste die Antwort sein: Was sind eigentlich definierte, vereinbarte und zwischen den Studien, die zu den einzelnen Medikamenten durchgeführt worden sind, auch vergleichbare Zeiträume? Da hat Herr van Poppel darauf hingewiesen, dass hier bestimmte Empfehlungen gegeben werden. Vielleicht will sich auch die Firma Sanofi noch dazu äußern, weil sie zu Ihrem Präparat Dinge gesagt

hat. Man kann das auf der einen Seite sicherlich sagen, aber dann müssen Sie auch bei 0 Uhr anfangen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Niemeyer.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk):** Ich versuche, beide Fragen zu beantworten. Zuerst einmal zu Herrn Kaiser. Es ist richtig. Wir wären natürlich froh, wenn es eine Standarddefinition gegeben hätte, bevor wir die Studien angefangen haben. Wir haben zum einen den Zeitraum von 0 bis 6 Uhr mit den regulatorischen Behörden besprochen, mit der Rationale – was Frau Dr. Wilhelm schon gesagt hat –, morgens im Zeitraum von 6 bis 8 Uhr spritzen ungefähr schon 40 Prozent das Bolusinsulin. Das heißt, man kann das Basalinsulin an sich nicht mehr nur alleine ansehen. Zum anderen haben wir beim Aufsetzen der Phase-III-Studien, als es dann wirklich global an alle Länder gegangen ist, gesehen, dass viele Länder, die wir einschließen würden, späte Abendessen einpflegen und da der Effekt des Bolusinsulins auch noch mit hineinspielen könnte. Deswegen haben wir vorgeschlagen – das ist von der FDA und der EMA akzeptiert worden –, dass wir von 12 Uhr nachts, also quasi 0.01 Uhr bis einschließlich 6 Uhr, also 5.59 Uhr, die nächtliche Periode definieren.

Herr van Poppel hat eben gefragt, warum gewisse Analysen fehlen. In der einen Publikation sind die Kriterien jetzt geändert worden. Sie sehen, dass es keine Unterschiede gibt, außer wenn man die Nacht auf 8 Uhr verlängert. Die Gründe dafür haben wir dargelegt. Die fehlende Auswertung, die Sie angesprochen haben, ist aber zum Beispiel in dem FDA Briefing Book, dem Novo Nordisk Briefing Book, vorhanden. Sie ist in der Publikation nicht mehr separat aufgeführt, weil sie schon publiziert ist. Auch da zeigt sich wieder kein Unterschied. Also: Der Vorteil bei den nächtlichen Hypoglykämien ist nach wie vor vorhanden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Kaiser hatte eben schon Sanofi angesprochen. Sie hatten es wegen der nächtlichen Problematik in Ihrer schriftlichen Stellungnahme relativ kritisch bewertet. Möchten Sie sich an dieser Stelle noch einmal ergänzend äußern?

**Herr Dr. Dippel (Sanofi Aventis):** Vielen Dank, Herr Hecken, aber die Argumente sind, denke ich, ausführlich ausgetauscht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Dann frage ich: Weitere Fragen, ergänzende Betrachtungen von weiteren Stellungnehmern? Wir haben genug Zeit.

**Herr Dr. Lüdemann (Diabetes Falkensee):** Ich bin niedergelassener Diabetologe, Angiologe und Ernährungsmediziner und leite gleichzeitig ein Studienzentrum und habe im Rahmen der Studientätigkeit mit Insulin degludec seit 2010 in klinischen Studien der Phase II und III zu tun, zum Teil auch als Leiter „Klinische Prüfung für Deutschland“, unter anderem auch für die Studie Typ-1-Diabetes mit flexibler Injektionsdauer, sodass mir zu Insulin degludec seit mehr als fünf Jahren auch praktische Erfahrungen vorliegen.

Ich habe – das haben Sie als Stellungnahme bekommen – auch Kasuistiken aufgeführt, die lediglich Personen betreffen, die nach Markteinführung des Insulin degludec, also seit Mai dieses Jahres, über die gesetzliche Krankenversicherung bezahlt worden sind. Ich sehe dort in der Tat neben den klinischen Studien, die hier ausführlich zitiert worden sind, einen Nutzen für Patienten in bestimmten Situationen. Da verweise ich auch auf meine allgemeine Stellungnahme, dass wir es eben als praktisch tätige Ärzte nicht nur mit den klassischen Studienpatienten zu tun haben, sondern auch vielfach Patienten behandeln müssen, die aufgrund verschiedener Begleiterkrankungen nicht in Studien passen oder nicht in Studien aufgenommen werden können. Das betrifft unter anderem auch Hypoglykämie-

wahrnehmungsstörungen, ein klassisches Ausschlusskriterium für Studien, das betrifft Depressionen, das betrifft auch schwere Nierenerkrankungen, die nicht grundsätzlich eine Studienteilnahme ermöglichen. Ich habe dann als praktisch tätiger Arzt das Problem, dass ich diese Patienten behandeln muss, auch wenn sie nicht in Studien passen und wenn es für diese spezielle Patientengruppe keine Daten aus klinischen Studien gibt. Ich verweise zum Beispiel auf den Fall, den Sie auf Seite 11 meiner Stellungnahme finden. Das ist ein Patient Jahrgang 1934, Typ-2-Diabetiker, mit einem HbA1c von 8,2, der einmal täglich mit Insulin glargin über die Hauskrankenpflege behandelt wurde und sehr stark schwankende Werte mit einem Anstieg des Blutzuckers vor der nächsten Spritze hatte. Da Insulin glargin eine Halbwertszeit von ungefähr 12 Stunden hat, lässt dann die Wirkung dieses Insulins vor der nächsten Spritze nach. Nun kann man mit diabetologisch tätigen und erfahrenen Kollegen diskutieren, welche weitere Therapie es gibt. Aber auch nach der Maßgabe des IQWiG ist ein HbA1c von 8,2 gerade für ältere Patienten nicht akzeptabel, denn wir wissen, dass gerade ältere Patienten mit höheren Blutzuckerwerten massive Einbußen der geistigen Leistungsfähigkeit haben, auch wenn wir das nicht im Sinne der kardiovaskulären Mortalität in Studien nachweisen können. Sie können sehen, dass wir mit einer geringeren Dosis – von beginnend 38 Einheiten Insulin glargin auf 26 Einheiten Insulin degludec – zu einer besseren Einstellung mit einer flexiblen Gabe gekommen. Die Hauskrankenpflege ist halt nicht zeitlich gebunden, sondern kann das Insulin spritzen, wenn es in den Ablauf passt. Auch das müssen Sie bedenken. Die Hauskrankenpflege kommt immer zu bestimmten Kernzeiten – das sind meistens die Mahlzeiten –, wo die Patienten dann gespritzt werden müssen. Das kann bei einem Patienten mit Hauskrankenpflege durchaus morgens 6 Uhr sein, wenn die Hauskrankenpflege es gerade schafft, da hinzukommen, oder es kann eben um 8 Uhr sein. Hier ist man von diesen Kernzeiten relativ unabhängig und kann dem Patienten dann ein sicheres Insulin zur Verfügung stellen. Das ist ein klassisches praktisches Beispiel, an dem Sie sehen können, dass gerade auch ältere Patienten, Typ-2-Diabetiker, davon profitieren können. Beispiele für Typ-1-Diabetiker habe ich Ihnen gegeben.

Ich möchte hier noch ein besonderes Merkmal erwähnen, das schon angesprochen wurde: Hypoglykämieangst. Wir haben ein großes Problem, dass viele Patienten Ängste entwickeln, Angst vor Folgeerkrankungen – das sind Patienten, die immer niedrige Werte und Unterzuckerung haben – oder Angst vor Hypoglykämien – das sind Patienten, die wir nie einstellen können, egal welches Insulin wir nehmen –, wo es dann einer Psychotherapie bedarf, für die es keine Zulassung gibt. Finden Sie einmal einen Psychotherapeuten, der zeitnah Termine anbietet. Sie kennen das Problem, dass bislang über die Krankenkassen dann außerhalb der kassenärztlichen Zulassung Termine gewährt wurden. Aber das ist das Problem, das wir praktisch haben. Natürlich bekommen Patienten, wenn sie Unterzuckerung haben, Angst. Ich habe ein weiteres Beispiel geschildert, dass der Patient gesehen hat, dass sein Großvater eine schwere Unterzuckerung hatte, und seitdem eine schwere Angsterkrankung entwickelt hat, die wir auch behandeln müssen. Diese Patienten finden sich nicht in Studien. Dann ist in der Tat ein Präparat, welches weniger Unterzuckerung macht, für diese Patienten hilfreich, auch für uns Ärzte, um den Patienten eine vernünftige Einstellung zu bieten.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Einfach weil Sie, Herr Hecken, gesagt haben, es ist noch ein bisschen Zeit. Mich interessiert ein Punkt in der Stellungnahme von Novo Nordisk, der mit der Unvollständigkeit zu tun hat. Sie sagen zu den Extensionsstudien, also den Studien, die nach einem Jahr durchgeführt werden, also der Verlängerung der Studien, dass Sie die nicht eingeschlossen haben, weil die aus Ihrer Sicht ein hohes Verzerrungspotenzial haben und eine adäquate Randomisierung nicht mehr gewährleistet ist, es wären nur noch 70 bis 80 Prozent der Patienten in der Studie. Dazu habe ich zwei Fragen. Ers-

tens. Ab wie viel Prozent der Patienten würden Sie denn sagen, das ist ein hohes Verzerrungspotenzial, in Klammern: und bedeutet das, hohes Verzerrungspotenzial sollte man in die Bewertung nicht einschließen? Zweitens. Wieso sagen Sie, es wäre keine adäquate Randomisierung mehr gegeben? Also was passiert mit den Patienten, wenn die in die zweite Verlängerungsphase gehen? Es ist im Diabetesbereich kein unübliches Design, dass Sie eine Einjahresstudie machen, die eine Zweijahresverlängerung hat. Die Zweijahresverlängerung hängt einfach davon ab, wie man es konkret macht. Vielleicht können Sie es ganz konkret sagen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Niemeyer, direkt dazu.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk):** Vielen Dank für die Frage. Ich möchte sie gerne beantworten. Zur Randomisierung. Es ist so, das Studiendesign ist so aufgesetzt worden, dass, während die Phase-III-Studien liefen, entschieden wurde, dass Verlängerungsphasen angeschlossen wurden. Es wurde aber nicht neu randomisiert. Also nach Ende der sogenannten Core- oder Mainphase der Studien wurde keine neue Randomisierung der Patienten durchgeführt. Die Patienten hatten die Möglichkeit, weiterzulaufen oder aufzuhören, mit allen Vor- und Nachteilen, die eine kontrollierte randomisierte Studie bringt. Es ist auch sehr rigide, die Patienten müssen dauernd kommen usw. usf. Wir wissen die Gründe nicht, warum Patienten Ja oder Nein gesagt haben. Das ist etwas, was wir im Studiendesign vielleicht verpasst haben zu erfragen, warum das gemacht wurde. Aus diesem Grunde sagen wir, dass eine Rerandomisierung nicht passiert ist. Das ist hoffentlich die Antwort zu Ihrer Frage zur Randomisierung. Also: Eine neue Randomisierung wurde nicht gemacht. Das kann natürlich theoretisch dazu führen, dass es eine kleine Imbalance zwischen den Armen gibt. Aus diesem Grund haben wir gesagt, wir schließen die Verlängerungsstudien in die jetzige Bewertung nicht ein, weil, wenn wir die Kriterien des IQWiG zum Verzerrungspotenzial anwenden, wir rein theoretisch die Möglichkeit in Betracht ziehen müssen, dass es sich nicht mehr um die Validität einer RCT im Sinne der IQWiG-Bewertung handelt. Die Daten sind natürlich valide. Schauen Sie sich Sicherheitsdaten über zwei Jahre an und sehen: Wie sind meine Patienten über den Verlauf von zwei Jahren eingestellt, und welche Sicherheitsdaten haben wir? Aber wenn wir die Kriterien des IQWiG zum Verzerrungspotenzial anwenden, haben wir dies laut Ihren Kriterien mit „hoch“ zu bewerten, weil es eben keine Rerandomisierung mehr gab. Deswegen haben wir diese Studien nicht eingeschlossen. Das heißt nicht, dass die Studiendaten nicht valide sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Direkt dazu, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich kann das vom Grundsatz nachvollziehen, allerdings hängt das natürlich ganz stark davon ab, wie viele Patienten tatsächlich die Studie zu diesem Zeitpunkt, nach einem Jahr, abgebrochen haben. Wie ist das denn in den Studien? Wenn wir sehen würden, es brechen 20 bis 30 Prozent der Patienten ab, gebe ich Ihnen recht. Wenn wir aber sehen, es bricht fast niemand ab, dann zieht das Argument schlicht und einfach nicht. Anders gesagt: Wenn Sie dann sagen – das ist Ihrer Stellungnahme nämlich so zu entnehmen –, eigentlich sind da nur noch 70 bis 80 Prozent der Patienten drin – das Randomisierungsargument ist in Ihren Stellungnahmen ein separates –, und deswegen sind die Ergebnisse nicht mehr gut zu interpretieren, dann gilt das selbstverständlich sogar auch für den HbA1c und andere Ergebnisse, die Sie zum Ende der normalen Studie beobachten, denn da haben Sie genau die Situation mit den 70 bis 80 Prozent. Eigentlich bedeutet Ihre Argumentation, das Ergebnis Ihrer Studie nach 52 Wochen ist bereits hoch verzerrt, denn da haben Sie nur 70 bis 80 Prozent. Diesen Widerspruch hätte ich gerne aufgelöst. Das andere ist: Wie konkret waren die Abbruchzahlen zum Zeitpunkt der Verlängerung in drei, vier oder fünf einzelnen Verlängerungsstudien?

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

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk):** Danke. Ich versuche es noch einmal zu beantworten. Wir haben nicht argumentiert, dass aufgrund einer bestimmten Completer-Rate die Studien einen Bias haben. Was wir gesagt haben, ist, rein theoretisch besteht die Möglichkeit einer Beeinflussung, weil nicht re-randomisiert wurde. Was die Studiendaten aber zeigen, ist, dass in der Tat die Completer-Rate in beiden Armen vergleichbar war. Als die Studien aufgesetzt wurden, war das natürlich noch nicht klar. Wir haben im Verlauf der Phase III, im laufenden Betrieb, Verlängerungsprotokolle angefügt. Da war definiert, es passiert keine neue Randomisierung mehr. Aber im Endeffekt sind die Abschlussraten am Ende der Corephase und auch am Ende der Verlängerungsphase zwischen beiden Armen gleich. Da gibt es keine Imbalance. Wir haben nur in der Nutzenbewertung diese Verlängerungsstudien aus dem eben genannten Grund nicht eingeschlossen. Die Studiendaten aus der Verlängerungsstudie sind veröffentlicht, sie sprechen die gleiche Sprache, Sie sehen die exakt gleichen Ergebnisse nach zwei Jahren oder nach einer Verlängerungsphase wie in den Corephasen. Also da gibt es keinen Unterschied. Wir stellen Ihnen auch diese Daten gern zur Verfügung – das Gleiche gilt, wie schon erwähnt, für die Studie 3585 –, damit Sie sich ein Bild machen können. Wir verheimlichen da nichts. Die Studiendaten sind konsistent mit den Ergebnissen auch in den Verlängerungsphasen. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

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

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Ich würde gern ein neues Thema aufmachen. Wir haben jetzt schon viel über Hypoglykämien gesprochen. Ich kann da auch nur den Argumenten von Herrn Lüdemann und anderen, die klinische Studien mit Insulin degludec gemacht haben, folgen. Ich denke, dass es ganz klar Kollektive gibt, die von Insulin degludec profitieren. Da sind zum einen sehr viele Patienten mit Typ-1-Diabetes, die, wie schon gesagt, einen unregelmäßigen Tagesablauf haben und vonseiten ihrer Basalinsulinsubstitution schwer einstellbar sind. Wir sehen in der Klinik zunehmend Patienten, die uns eigentlich mit einer prospektiv angedachten Indikation für eine Insulinpumpentherapie überwiesen werden, bei denen wir es dann doch sehr gut hinbekommen, sie mit Insulin degludec zu behandeln und gut einzustellen. Das ist das eine Kollektiv. Das andere Kollektiv sind ältere und geriatrische Patienten im Krankenhaus mit Nierenfunktionseinschränkungen. Dazu wird sicher gleich Herr Zeyfang etwas sagen. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Zeyfang.

**Herr Dr. Zeyfang (DDG):** Ich bin Diabetologe und Geriater, also Altersmediziner, und befasse mich seit mehr als 15 Jahren mit diesem wichtigen Personenkreis. Sie wissen, wir haben in der Demografie eine Prävalenz der über 80-Jährigen von ungefähr 4,5 Millionen jetzt, die werden bis 2050 auf 10 Millionen zunehmen. In der Altersgruppe 75 bis 80 hat jede dritte Frau und jeder vierte Mann einen Diabetes. Bei diesen älteren Menschen handelt es sich teilweise um sogenannte geriatrische Patienten, sprich: Menschen mit Funktionsstörungen, Einschränkungen zusätzlich zu ihren chronischen Erkrankungen. Bei diesen 1 bis 2 Millionen Menschen kommt es durch die Hypoglykämie zu einer extremen Gefährdung und einer extrem hohen Folgemorbidität, denken Sie an Stürze, Frakturen, Krankenhauseinweisungen. Gerade ältere Menschen sind in dieser Selbsthilfefähigkeit so extrem reduziert, dass gerade die Reduktion von nächtlichen Hypoglykämien einen ganz besonders wichtigen Sicherheitsfaktor für sie darstellt. Es betrifft aber auch, wie schon erwähnt, die Gruppe der Pflegebedürftigen, immerhin 2,5 Millionen in Deutschland, die nicht in Pflegeheimen, sondern zu zwei Dritteln zu Hause leben. In dieser Patientengruppe hat ungefähr ein Viertel einen Diabetes, und die sind dann

natürlich von Einsatzzeiten des Pflegedienstes abhängig. Hier ist der ganz wichtige große Vorteil des flexiblen Injektionszeitpunkts ein wesentliches Sicherheitsmerkmal, das für dieses Insulin spricht.

Abschließend noch etwas kasuistisch, aber zunehmend wichtig: die Gruppe der alt gewordenen Menschen mit Typ-1-Diabetes. Auch hier haben wir als Zentrum für Arbeitsmedizin bereits viel Erfahrung, unter anderem mit Menschen, die aufgrund ihres hohen Lebensalters, also 60 Jahre Typ-1-Diabetes, inzwischen 80 Jahre alt, mit einer normal intensivierten Therapie nicht mehr zurechtkommen oder von einer Pumpentherapie wieder vereinfacht werden müssen. Hier spielt natürlich ein Insulin, das eine sehr stabile Kinetik hat, eine ganz wesentliche Rolle. Alle diese Umstellungen haben mit dem neuen Insulin bisher funktioniert. – Danke schön.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Weitere Fragen, Anmerkungen, Ergänzungen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich gern dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht ein paar abschließende zusammenfassende Anmerkungen zum Verlauf der Anhörung und zu Punkten, die Sie vielleicht besonders in den Mittelpunkt stellen wollen, zu machen.

**Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk):** Vielen Dank für die Fragen, die natürlich teilweise sehr kritisch waren. Ich nehme die Kritik mit ins Unternehmen. Ich möchte allerdings deutlich noch einmal sagen – das ist in der Diskussion aufgekommen –, dass es offensichtlich schon einen Bedarf für ein neues, langwirkendes Insulin gibt. Novo Nordisk, das sich eigentlich seit 90 Jahren zu 80 Prozent der Insulinentwicklung und Diabetesforschung verschrieben hat, plant Versorgungsstudien in der Realität. Wir wissen, dass die klinischen Studien die Realität, die Lebensqualität der betroffenen Menschen, nicht adäquat abbilden können. Wir würden gerne auch in Zusammenarbeit mit der GKV entsprechende Versorgungsstudien aufsetzen. Wir haben durchaus schon von Einzelkassen Interessensbekundungen gehört. Besonders auch die Geschichte mit den Pflegebedürftigen wurde uns entgegengehalten, weil es durchaus auch Kosten sind, die den Krankenkassen durch die Pflegedienste entstehen, wenn sie halt zweimal am Tag dorthin müssen, aber auch durch die Nebenwirkungen, die wir bei den Hypoglykämien beobachten. Langer Rede kurzer Sinn: Wir würden uns sehr freuen und setzen da auch auf den Dialog mit dem G-BA und der GKV, wenn wir es schaffen sollten, Versorgungsstudien in Zukunft aufzusetzen. Wir haben das in der Vergangenheit schon gemacht. Wir arbeiten mit der AOK Plus schon seit einigen Jahren in der sogenannten Liberty-Studie zusammen, deren Ergebnisse vor 14 Tagen veröffentlicht worden sind. Wir denken, dass es eine sehr gute Situation im Diabetesmarkt ist, hier weiter entsprechend Studien aufsetzen zu können. – Das ist mein Schlussstatement. Ich danke Ihnen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, auch für die kritisch-konstruktive Diskussion. Wir werden die Argumente jetzt zu wägen haben und in unsere Entscheidung einfließen lassen. Ich sage Wiedersehen bis zum nächsten Mal, man sieht sich hier häufiger in diesen Räumlichkeiten. Auch Sie sind hier häufig Gast beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 12.48 Uhr