

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Insulin degludec/Liraglutid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. September 2015  
von 12.12 Uhr bis 13.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Mathey  
Herr Dr. Niemeyer  
Frau Dr. Wilhelm  
Herr Dr. Kienhöfer

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

Herr Dr. Jost  
Herr Dr. Melzer

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

Herr Dr. Guntrum  
Frau Dr. Pfeil

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

Herr Dr. Bornholdt  
Herr Dr. Dippel

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

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

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine Damen und Herren, suchen Sie sich bitte einen Platz. Ich gebe jetzt ein bisschen Gas, weil Herr Professor Gallwitz rechtzeitig zu seinem Flieger muss, wenn ich es richtig verstanden habe. Wir versuchen also, jetzt etwas von der Zeit einzuholen, die wir verloren haben.

Zunächst bitte ich um Entschuldigung für die wirklich exorbitante Zeitüberschreitung. Aber wir hatten eine sehr intensive Diskussion über ein Antidepressivum, die weitaus länger gedauert hat, als wir es ursprünglich geplant hatten. Wir mussten dann auch noch zwei Minuten Pause machen, um uns wieder in eine insgesamt positive Grundstimmung zu bringen. Es ist, denke ich, ein Gebot der Fairness, das zu tun.

Ich begrüße Sie zum mündlichen Anhörungsverfahren im Rahmen einer Nutzenbewertung zu einer Fixkombination aus Insulin degludec und Liraglutid. Der heutigen Anhörung liegt die IQWiG-Bewertung vom 30. Juli zugrunde. Dazu haben zum einen Novo Nordisk als pharmazeutischer Unternehmer und zum anderen die Deutsche Diabetes Gesellschaft, der Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, die Forschergruppe Diabetes, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Novartis Pharma GmbH und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich begrüße heute Frau Mathey, Herrn Dr. Niemeyer, Frau Dr. Wilhelm, Herrn Dr. Kienhöfer, Herrn Dr. Jost, Herrn Dr. Melzer, Herrn Professor Gallwitz, Herrn Müller-Wieland, Herrn Dr. Guntrum von Boehringer Ingelheim Pharma, Frau Dr. Pfeil, Herrn Dr. Bornholdt und Herrn Dr. Dippel. Herr Rasch und Herr Werner waren vorhin schon da. Seien Sie uns herzlich willkommen!

Wir führen ein Wortprotokoll. Deshalb benutzen Sie bitte ein Mikrofon usw. Das alles kennen Sie schon. Wer beginnt? – Herr Niemeyer, Sie haben das Wort für eine kurze Einleitung. Bitte schön.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir freuen uns, heute mit Ihnen über unser Produkt Insulin degludec/Liraglutid, Kombination, Handelsname Xultophy<sup>®</sup>, sprechen zu können.

Kurz vorstellen möchte ich zu meiner Rechten Frau Elke Mathey – sie hat detailliert am Dossier mitgearbeitet – und zu meiner Linken Frau Dr. Birgit Wilhelm, praktizierende Diabetologin und medizinische Spezialistin. Daneben sitzt Herr Dr. Joachim Kienhöfer, medizinischer Spezialist.

Xultophy<sup>®</sup> ist zugelassen zur Behandlung von Typ-2-Diabetes bei Patienten, die unter einer oralen antidiabetischen Therapie oder einer Therapie mit Basalinsulin und OAD ihre individuellen Therapieziele nicht erreichen. Für diese beiden Patientengruppen sehen wir einen Zusatznutzen und haben diesen auch beansprucht. Wir stimmen also nicht mit der Bewertung des IQWiG überein und bedauern insbesondere, dass keine Beurteilung der Ergebnisse durchgeführt wurde.

In unserer Stellungnahme haben wir auf verschiedene Aspekte abgehoben und diese ausgeführt. Heute möchten wir vor allem noch einmal deutlich machen und dafür argumentieren, dass die Studie DUAL V aus unserer Sicht geeignet ist, einen Zusatznutzen nachzuweisen.

Die Studie DUAL V betrachtet Patienten, die unter einer Basalinsulintherapie mit OAD ihre Ziele nicht erreichen. Spezifisch für diese Patienten, also die Patienten auf einer unzureichenden Basalinsulintherapie, sehen wir einen besonderen und spezifischen Vorteil durch die Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid, Xultophy<sup>®</sup>. Diese Patienten benötigen eine Verbesserung und Intensivierung ihrer

Therapie. Diese Intensivierung bleibt allerdings aus bestimmten Gründen aus. Diese Gründe sind allen voran Angst vor Hypoglykämien oder Hypoglykämien selber, Gewichtszunahme oder eine drohende Gewichtszunahme und eine komplexere Therapie, die diesen Patienten bevorsteht. Diese komplexere Therapie bringt oft täglich mehrfache Injektionen mit sich.

Hier bringt Xultophy® wirkliche Lösungen und bietet eine Therapie mit starken klinischen und patientenrelevanten Vorteilen. Wir möchten betonen, dass die Therapie mit Xultophy® in ihrer Form einzigartig ist und den Ärzten und Patienten bisher nicht zur Verfügung steht. Xultophy® kombiniert nämlich erstmalig die beiden komplementär zueinander wirkenden Wirkstoffgruppen Basalinsulin – in diesem Fall Insulin degludec – und GLP-1-Rezeptor-Agonisten – in diesem Fall Liraglutid – miteinander. Und das in einer einzigen Injektion.

Den Zusatznutzen durch Xultophy® für diese Patienten können wir jeweils für die einzelnen Endpunkte HbA<sub>1c</sub>, Hypoglykämien, Gewicht und Lebensqualität zeigen. Darüber hinaus möchten wir besonders hervorheben, dass wir einen Zusatznutzen auch für den kombinierten Endpunkt HbA<sub>1c</sub>-Zielwerterreichung von unter 7 Prozent ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme nachweisen können. Genau diese Ergebnisse wollen die Patienten und Ärzte erreichen, schaffen es aber mit den bisherigen Therapieoptionen nicht.

Gleichzeitig zeigt sich mit Xultophy® ein sehr geringes Nebenwirkungsprofil. Außerdem stellt die einmal tägliche einfache Gabe mit nur einem Pen und einer Blutzuckermessung am Tag ein sehr einfaches Therapieregime dar. Das kann sich wiederum positiv auf die Adhärenz und Akzeptanz der Therapie durch die Patienten auswirken. Viele Patienten wollen oder können nämlich eine komplexe Therapie wie eine Basis-Bolus-Therapie nicht durchführen.

Des Weiteren ist eine solche komplexe Therapie neben einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme auch mit deutlich höherem Aufwand an Blutzuckermessungen verbunden. Damit fallen auch für die Krankenkassen erhöhte Kosten für die Verbrauchsmaterialien an. Im Vergleich dazu bietet Xultophy® eine einfachere Therapie, verbunden mit geringeren Kosten für Verbrauchsmaterialien.

Wenn wir uns das Studiendesign der Studie DUAL V ansehen, dann sind wir der Ansicht, dass das Design die Fragen der Nutzenbewertung untersucht und auch beantwortet. Die Dosissteigerung der Basalinsulintherapie im Vergleichsarm sehen wir als valide Form der Therapieintensivierung und -verbesserung an. Die Dosissteigerung als Form der Therapieintensivierung ist sowohl im klinischen Alltag als auch in der Nationalen Versorgungsleitlinie als adäquate Form der Therapieintensivierung angewendet. Des Weiteren wird sie in früheren IQWiG-Bewertungen als Therapieintensivierung aufgeführt.

Insgesamt stellt die Intensivierung der Therapie durch eine konsequente und engmaschige Dosisanpassung eine absolut valide und in der Versorgungsrealität etablierte Intensivierung dar. DUAL V ist daher aus unserer Sicht geeignet, einen Zusatznutzen zu belegen.

Damit möchte ich das Wort, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender, an meinen Kollegen Herrn Dr. Joachim Kienhöfer weiterleiten, der zu den einzelnen Punkten noch einmal ausführen wird.

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

**Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk Pharma):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich möchte noch einmal auf die Einzigartigkeit und die klinischen Vorteile von Xultophy® eingehen und die Angemessenheit, aus der DUAL-V-Studie einen Zusatznutzen ableiten zu können, darlegen.

Die Studie DUAL V deckt das Teilanwendungsgebiet A2 ab, also den Einsatz von Xultophy® nach Basalinsulin in Kombination mit Metformin. Ich möchte hierbei erläutern, wie Patienten durch die Behandlung mit Xultophy® profitieren und so auch die von der Nationalen Versorgungsleitlinie definierten Therapieziele erreichen können.

Die Nationale Versorgungsleitlinie fordert das Anstreben einer normnahen Blutzuckereinstellung unter Vermeidung von Hypoglykämien und unter der Vermeidung einer weiteren Gewichtszunahme. Mit Xultophy® können nun zum ersten Mal genau diese Ziele – normnahe Blutzuckereinstellung, geringeres Risiko für Hypoglykämien, Vermeidung einer Gewichtszunahme sowie ein einfaches Therapieregime – deutliche einfacher durch den Patienten erreicht werden.

Xultophy® bietet neben den herausragenden Ergebnissen zur Effektivität einen weiteren entscheidenden Vorteil: Xultophy® ist die erste Fixkombination von einem Basalinsulin und einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten in einer einzigen Injektion. Dadurch ergeben sich insbesondere für den Patienten klare Vorteile wie eine verbesserte Therapietreue – es ist nur noch eine Injektion notwendig –, Verringerung von Medikationsverwechslungen, was wiederum die Sicherheit der Therapie erhöht, und die Einfachheit der Therapie, was letztlich auch die Akzeptanz beim Patienten klar verbessert. Diese Aspekte tragen zu einer erfolgreichen Erreichung der Therapieziele bei.

Ein weiterer entscheidender Vorteil bei dieser Therapie mit den sich ergänzenden Wirkweisen für den Patienten ist, dass sich die Nebenwirkungen, insbesondere die Hypoglykämien wie auch die Übelkeit, im Vergleich zu den jeweiligen Einzelsubstanzen reduzieren.

Wie Patienten mit einer bisher unzureichenden Blutzuckereinstellung unter Basalinsulin durch eine Intensivierung ihrer bisherigen antidiabetischen Therapie profitieren, zeigt sich vor allem in der DUAL-V-Studie. Im Weiteren möchte ich kurz auf die verschiedenen Aspekte der DUAL-V-Studie bezüglich des Studiendesigns wie auch der Studienergebnisse eingehen.

Warum ist die DUAL-V-Studie aus unserer Sicht geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens? – Zunächst teilt Novo Nordisk die Ansicht des IQWiG nicht, dass die Intensivierung der bestehenden Therapie in der DUAL-V-Studie nicht sinnvoll ist und einen Vergleich der Studienarme nicht zulässt. Die Gründe hierfür sind zum einen, dass der G-BA im Teilanwendungsgebiet A2 Humaninsulin plus gegebenenfalls Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat. Bei der Festlegung dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA keine Einschränkung auf ein bestimmtes Insulintherapieregime vorgenommen. Die zVT umfasst somit auch eine Insulindosissteigerung einer bestehenden Insulintherapie. Auch die Nationale Versorgungsleitlinie sieht dies als Alternative zur Therapieeskalation im Sinne eines Wechsels des Therapieregimes. Auch das IQWiG hat in früheren Bewertungen, nämlich in der Bewertung der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin, die Dosissteigerung als eine angebrachte Form der Therapieintensivierung genannt.

In der DUAL-V-Studie wurde im Vergleichsarm die bestehende Therapie mit Insulin glargin plus Metformin im Sinne einer Insulindosissteigerung intensiviert. Dabei wurde die Intensivierung der Therapie auf einer sehr patientenindividuellen Ebene unter einer engmaschigen Kontrolle vorgenommen. Dies ist eine valide und klinisch absolut gängige Form der Intensivierung. Denn wenn eine Therapieform nicht ausgereizt ist, kann diese bis zu dem Punkt intensiviert werden, an dem ein weiteres Präparat hinzugenommen werden muss. Genau diese Therapiesituation spiegelt die DUAL-V-Studie wieder. Die Studie DUAL V vergleicht Xultophy® in einer absolut validen und gängigen sowie von den Leitlinien empfohlenen Form der Therapieintensivierung.

Die Patienten hatten in dem Vergleichsarm zum Einschluss in die Studie einen durchschnittlichen HbA<sub>1c</sub>-Wert von 8,2 Prozent und waren somit unzureichend eingestellt. Die durchschnittliche Insulin-

dosis betrug bei diesen Patienten zu Studienbeginn 32 Einheiten. Damit war die Möglichkeit einer Therapieintensivierung gegeben; denn die Patienten waren auf der bestehenden Therapie nicht ausreichend therapiert, wie der HbA<sub>1c</sub>-Wert bei Studienbeginn zeigt. Sie waren aber eben auch noch nicht austherapiert. Eine Intensivierung der Therapie durch eine Dosisanpassung war hier möglich und auch angezeigt.

Am Ende der Studie konnte durch diese Therapieintensivierung eine deutliche Verbesserung der glykämischen Kontrolle der Patienten im Vergleichsarm unter einer Therapie mit Insulin glargin plus Metformin erreicht werden. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert verbesserte sich klar um 1,1 Prozentpunkte, von 8,2 Prozent auf 7,1 Prozent am Studienende. Die Ergebnisse nach diesen 26 Wochen bestätigen, dass eine Intensivierung der bestehenden Insulintherapie mit der Insulindosissteigerung möglich und auch sinnvoll war. Daher sind das Studiendesign und die Ergebnisse der DUAL-V-Studie aus unserer Sicht geeignet, den vorhandenen Zusatznutzen von Xultophy® zu belegen. Auch aus klinisch-praktischer Sicht stellt diese Intensivierung einer bestehenden Basalinsulintherapie eine klare Möglichkeit dar, gerade für die Patienten, die eine komplexere Therapieform wie eine Basis-Bolus-Therapie nicht durchführen können oder wollen. Deshalb sollten unbedingt die Ergebnisse der DUAL-V-Studie bei der Nutzenbewertung von Xultophy® berücksichtigt werden.

Ich möchte an dieser Stelle auch noch auf die Ergebnisse des Xultophy®-Arms eingehen. Die HbA<sub>1c</sub>-Reduktion betrug am Ende der Studie deutlich und klinisch hochrelevante 1,8 Prozentpunkte. Im Vergleich zu den mit Insulin glargin behandelten Patienten war die Chance, das Ziel eines HbA<sub>1c</sub>-Wertes unter 7 Prozent zu erreichen, ohne dabei eine Hypoglykämie zu erleben und ohne eine Gewichtszunahme zu erfahren, sechsfach höher. Genau diese überragende HbA<sub>1c</sub>-Reduktion mit einer im Vergleich zum Insulin glargin sehr geringen oder geringeren Hypoglykämierate, mit einem konstanten Gewicht, einhergehend mit einer Verbesserung der Lebensqualität, machen Xultophy® letztlich zu einer echten Innovation.

Diese Ergebnisse spiegeln im Übrigen auch die ersten Erfahrungen und Rückmeldungen aus der Praxis wieder. Bei einem gezielten Einsatz von Xultophy® bei Patienten, die unter ihrer Basalinsulintherapie Probleme haben und keine zufriedenstellende Einstellung erreichen, zeigen sich deutliche klinische Erfolge, welche vergleichbar zu den Studienergebnissen in der DUAL-V-Studie sind. Die Rückmeldung von Ärzten wie auch von Patienten ist sehr positiv. Für diese Patienten ist Xultophy® letztlich die einzige Möglichkeit und eine echte Innovation.

Aus Sicht von Novo Nordisk zeigt die DUAL-V-Studie, dass es möglich ist, definierte HbA<sub>1c</sub>-Ziele unter der Vermeidung von Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme, verbunden mit einer verbesserten Lebensqualität, zu erreichen. Somit konnten in dieser Studie patientenrelevante Vorteile von Xultophy® belegt werden. Die Studie DUAL V ist aus unserer Sicht deshalb geeignet, den Zusatznutzen von Xultophy® gegenüber der zVT nachzuweisen und damit letztlich auch die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? Herr Professor Gallwitz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Aus zeitlichen Gründen kann ich jetzt nur einen sehr kurzen Kommentar geben. Ich denke, es ist wichtig, in der Konsistenz der Nutzenbewertung für die GLP-1-Rezeptor-Agonisten auch bei dieser Substanz zu bleiben. Sie haben einen geringen Zusatznutzen für Dulaglutid attestiert, auch in Kombination mit Insulintherapie, auch wenn hier die Strategie ein wenig anders ist, und auch für Albiglutid.

Ich denke, die GLP-1-Rezeptor-Agonisten in der Verbindung mit Insulin haben die Vorteile, die Sie gerade gehört haben. Ich finde es sehr schade, dass sich das IQWiG in seiner Nutzenbewertung die Studien wieder nicht genauer angeschaut und die Evidenz, die wir aus Studien haben, nicht berücksichtigt hat. Ich würde mir wünschen, dass das in Zukunft mehr der Fall wäre. – Vielen Dank.

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

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die Kliniker. Was würden Sie in der Situation A2 als Intensivierung machen? Ich weiß nicht, ob noch ein Kliniker da ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Herr Müller-Wieland ist noch da. Ich habe das im Blick. Wenn er wegläuft, dann wird er festgehalten.

**Frau Bickel:** Was würden Sie aus Ihrer Sicht als Intensivierung der Therapie machen? Ist das, was der Hersteller hier getan hat, ausreichend? Oder würden Sie eher auf eine intensivierete Insulintherapie umstellen?

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Das Verfahren und die Nutzenbewertung bezogen auf die Fragestellung sind natürlich richtig gemacht. Dennoch ist das klinische Ergebnis nicht da, weil es eben eine ganz andere Fragestellung ist. Die klinische Fragestellung ist ganz klar: Die Patienten mit Typ-2-Diabetes, die schon auf einer Kombinationsbehandlung sind, erhalten Metformin und ein lang wirkendes Insulin oder Basalinsulin, das in aller Regel Insulin glargin ist. Zumindest ist das sehr etabliert und übrigens in anderen Studien auch prospektiv untersucht. Das ist der Vergleich: Insulin glargin. Wenn die Blutzuckereinstellung unzureichend ist, wird durchaus mit dem Algorithmus, der verwendet worden ist, die basale Insulindosis höher titriert. Das ist der klinische Alltag.

Insofern halten wir die DUAL-V-Studie, insbesondere wenn man nach dem klinischen Zusatznutzen fragt, für die genau relevante Frage, weil hier eine weitere Dosisescalation mit einer Einstellung auf die Kombination von Liraglutid mit Insulin degludec verglichen worden ist, unter Berücksichtigung auch noch der besonderen Anwenderfreundlichkeit, weil hier durchaus zwei Therapieprinzipien – das ist für den Patienten relevant – in einer Anwendungsform und damit in einer Injektion verbunden worden sind.

Das Ergebnis, dass nicht nur eine bessere Blutzuckereinstellung, sondern auch ein einfacheres Therapieschema unter Vermeidung von Gewichtszunahme und bei Hypoglykämiesicherheit aufgetreten ist, ist aus unserer Sicht die absolute klinische Relevanz, die sie bei der Fragestellung, bezogen auf die Vergleichstherapie, natürlich nicht beantworten können, die aber dennoch bei der Berücksichtigung der gesamten Evidenz und gerade von DUAL V gegeben ist.

Wenn man sagt: „Wir brauchen Daten, die die Verschreibungs- und Verordnungsfähigkeit in Deutschland untersuchen“, dann ist DUAL V genau solch eine Studie, weil sie in dem einen Arm eskalieren, wie sie es üblicherweise machen würden, und in dem anderen Arm – übrigens fachinformationsgetreu, mit 16 Einheiten wurde gestartet – die Anpassung der neuen Therapiestrategie vornehmen. Insofern ist die Fragestellung klinisch relevant. Aus unserer Sicht zeigt diese Studie sehr klar und klinisch sehr relevant in einer übrigens sehr häufigen Problematik den Vorteil nicht nur für die Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts, sondern auch für die Sicherheit dieser Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage von Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Nach welchen Kriterien stellen Sie auf eine intensiviertere Therapie um? Wenn ich Sie richtig verstanden habe, eskalieren sie zunächst und stellen dann auf eine intensiviertere Therapie um.

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** In verschiedenen Untersuchungen ist dieses Konzept untersucht worden. Denn es bestand immer der Glaube, dass man bei diesen Patienten – Typ-2-Diabetes, in aller Regel übergewichtig – eventuell sogar mit einer intensivierten Insulintherapie schneller zum Erfolg kommt.

Erst einmal muss man ganz klar sagen: Eine intensiviertere Insulintherapie ist ein komplett anderes Therapiekonzept als eine einfache Therapie, in der der Patient einmal Insulin spritzt und man dann sehr sicher nach dem Nüchternwert die Glukose titriert. Zur intensivierten Insulintherapie gehören eine klare Schulung und Patienten, die gut aufgeklärt sind und die Dosis gegebenenfalls anpassen können und so weiter. Das ist eine Einschränkung. Deswegen versuchen wir in aller Regel, die Dosis einfach weiter zu eskalieren und das Therapiekonzept einfach zu halten.

Das Problem ist, dass am Ende genau das geschieht, was bei DUAL V in dem – in Anführungsstrichen – Vergleichs- oder Placeboarm auftritt: Sie nehmen in Kauf, dass sie es nicht so gut einstellen, dass der Patient langfristig wahrscheinlich zwar nicht schlecht, aber schlechter eingestellt ist als mit den Therapieoptionen, die uns nun durch diese Innovation zur Verfügung stehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine erneute Nachfrage von Frau Bickel. Dann eine Nachfrage von Herrn Heckemann und danach von Herrn Kaiser.

**Frau Bickel:** Die Dosissteigerung von im Durchschnitt 32 auf 66 – sehen Sie das als realistisch an? Das sind nur Durchschnittswerte; ich kenne die Spanne nicht. Würden Sie das wirklich als Eskalation sehen? Oder hätte man da noch weiter gehen müssen?

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Es ist auf den Nüchternwert titriert worden. Dass sie dann die Dosis auf 60, 70, 80 Einheiten verdoppeln – ja. Wenn weitere Dosenerhöhungen kommen müssen, dann – das sage ich ganz klar – muss man das Therapiekonzept noch einmal neu einstellen, weil man dann dem ganzen Prozess hinterherläuft. Insofern ist das, denke ich, nach unserer Erfahrung eine absolut übliche Dosissteigerung. Dann hören sie in der klinischen Praxis häufig einfach auf, weil ihnen keine weiteren Optionen zur Verfügung stehen. Deswegen ist der Vergleich eigentlich besonders eindrucksvoll.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Heckemann, dann Herr Kaiser.

**Herr Dr. Heckemann:** Ich muss jetzt als noch ein wenig tätiger Allgemeinmediziner einmal ganz dumm fragen. Sie hatten gesagt: Wenn man keine anderen Therapieoptionen mehr hat. – Die sind aber nun nicht per se ausgeschlossen. Aber Sie sind wirklich der Meinung, man könne ohne Weiteres das Lantus auf 66 Einheiten erhöhen – das ist immer eine einmalige Gabe – und das sei völlig in Ordnung? Sie sprachen auch von bis zu 80 Einheiten. Sie würden es als ein übliches Eskalationsverfahren sehen, erst nach im Durchschnitt 66 Einheiten die Monotherapie mit Lantus zu verlassen? Das ist mir neu. Deshalb muss ich einmal nachfragen, ob das wirklich die übliche Einstellung und die übliche Eskalation sind. Es mag manchmal Ausnahmen geben. Es gibt natürlich auch Patienten, die sich generell nicht spritzen wollen. Dann hat man mit Insulin an sich schon ein Problem. Aber das sind Widerstände, die ich eh irgendwann überwinden muss, weil das Therapieregime irgendwann nicht mehr vertretbar ist. Ich kann ja nicht sagen: Wenn du dich nicht spritzen willst, dann stirbst du eben. –

Das ist hier ja genau so. Ich frage mich, ob solche Dosierungen wirklich noch vertretbar sind. Wenn der Durchschnitt 66 Einheiten beträgt, dann muss es in vielen Fällen deutlich mehr gewesen sein. Das wirft bei mir schon Fragen auf.

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Das ist durchaus ein Verfahren, das wir durchführen würden.

Was ist denn die Alternative? – Sie sagen, sie dürfen nicht sterben. Das ist natürlich ein berechtigtes Argument. Aber wir haben ja zurzeit keine großen Alternativen, außer dass wir die Dosis steigern oder auf eine intensivierete Insulintherapie umstellen. Ich möchte noch einmal betonen: Sie können eine basal unterstützte orale Therapie, die sogenannte BOT, bei der Sie versuchen, mit lang wirkendem Insulin begleitend die Therapie bei einem Großteil der Patienten in einem akzeptablen Bereich zu halten, nicht mit einer intensivierten Insulintherapie vergleichen. Die intensivierte Insulintherapie ist eine völlig andere Therapie. Sie verursacht sehr viel mehr Aufwand. Ich glaube sogar, dass die Frage der basal unterstützten oralen Therapie gerade in die breite Versorgung gehört.

Bei DUAL V ist es ja nicht so, dass sie sozusagen vor dem Ende stehen, sondern es ist kontrolliert, dass sie versuchen die Dosis anzupassen, um den Nüchternwert zu kontrollieren beziehungsweise in den richtigen Bereich zu kommen. Genau das ist das Pragmatische und Klinisch-Praktische, was wir empfehlen. Wir würden nicht empfehlen, bei 30, 40 oder 50 Einheiten auf eine intensivierete Insulintherapie umzustellen, bei der sie am Ende wahrscheinlich vier Injektionen haben, 100 Einheiten Insulin spritzen und der HbA<sub>1c</sub>-Wert immer noch schlecht ist. Das ist die Realität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser, dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Kaiser:** Wir drehen uns eigentlich um die zentrale Frage dieser Bewertung. Das ist nicht verwunderlich. Im Grunde genommen zeigen die Äußerungen, dass wir das Problem haben, dass es dem Patienten individuell nicht freigestellt war. Das ist das große Problem dieser Studie.

Wenn Sie, Herr Niemeyer, sagen, dass wir das in unserer Bewertung zu Sitagliptin/Metformin akzeptiert hätten, dann zitieren Sie unsere Bewertung unzureichend. Denn es ist eine von möglichen Therapieoptionen, die in einer Studie aber immer konkret mit einem möglichen Strategiewechsel verbunden sein muss, so es individuell erforderlich ist. Nichts anderes steht in der Bewertung zu Sitagliptin/Metformin. Wir sind also in dieser Bewertung völlig kongruent zu der, die wir zu Sitagliptin/Metformin vorgenommen haben.

Wir sind übrigens auch kongruent zu der Bewertung zu Dulaglutid, die Sie ebenfalls angesprochen haben. Denn dort ist eine entsprechende Eskalation innerhalb der Studie möglich gewesen. Denn das ist doch die Frage, vor der die behandelnden Ärztinnen und Ärzte stehen. Sie haben Patienten, die unter der bisherigen basal unterstützten oralen Therapie nicht ausreichend eingestellt sind. Das war das Einschlusskriterium, sonst würde die Studie überhaupt nicht geeignet sein. Da wird es einige Patienten geben, bei denen es aufgrund sehr geringer Ausgangsdosis und vielleicht erst geringer Erfahrung mit dieser BOT-Therapie noch möglich ist, die Therapieeskalation durch Dosisanpassung zu erreichen. Bei anderen Patienten wird es so sein, dass sie deutlich höhere Dosen haben. Denn es waren bis zu 50 Einheiten erlaubt, und sie haben im Mittel über 30 Einheiten gehabt. Da haben Sie dann eine Eskalation, nämlich eine Mischinsulintherapie oder eine intensivierete Insulintherapie.

Die Frage, die man im Versorgungsalltag stellen muss – vor nichts anderem stehen die behandelnden Ärztinnen und Ärzte –, ist: Die bisherige Therapie ist unzureichend. Ich habe jetzt eine neue The-

rapieoption. Wie ist die neue Therapieoption im Vergleich zu den Therapieoptionen, die ich bisher hatte? Das ist in der Studie nicht getan worden, im Gegensatz zu der Dulaglutid-Studie.

Konkret zu der Studie DUAL V, auf die Sie sich beziehen, interessiert mich noch Folgendes: Wir haben keine Informationen über die Behandlungsdauer unter einer basal unterstützten Therapie vor Studienbeginn gefunden. Es gibt als Einschlusskriterium eine Mindestdauer, nämlich acht Wochen einer stabilen Dosis und drei Monate einer Behandlung. Aber wie es bei den Patienten konkret war, haben wir nicht gefunden. Vielleicht können Sie das auch in Quantilen sagen, also wie lange das obere Quantil behandelt war, wie lange das untere Quantil und wie der Median war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Niemeyer, bitte.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Wir teilen uns das wahrscheinlich. Ich fange erst einmal an.

Zu Ihrem ersten Punkt, dem Zitat zu Sitagliptin/Metformin. Ich habe nur darauf abgehoben, dass Sie in der Bewertung eine Insulindosissteigerung als angemessene Konkretisierung der Therapieeskalation akzeptiert haben. Das habe ich gesagt. Herr Gallwitz hat zu Dulaglutid ausgeführt. Dazu habe ich bisher nichts gesagt.

Ihre Frage war nun, wie lange die Patientenpopulation, die unzureichend therapiert war und einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von 8,3 Prozent hat, vorher bereits auf einer BOT-Therapie war. Wie lange sie vorher individuell auf einer BOT waren, wissen wir nicht. Allerdings gab es die Maßgabe, dass es mindestens drei Monate waren. Das heißt, in der Zeit ist keine erfolgreiche Therapie durchgeführt worden. Aus diesem Grunde haben wir gesagt: Diese Patienten haben einen unzureichenden HbA<sub>1c</sub>-Wert. Sie haben ihre Therapieziele nicht erreicht. Sie hatten aber auch eine unzureichende Basaldosis. Das heißt, es konnte eskaliert werden. Es war auch angezeigt, wie Herr Professor Müller-Wieland ausgeführt hat, dass man sich bei diesen Patienten als valide Form der Intensivierung zuerst ansieht, ob „noch Luft“ ist oder ob über ein komplett neues Therapieregime, also eine intensivierete Basal-Bolus-Therapie, nachgedacht werden muss. Bei den Patienten in DUAL V war eben „noch Luft“, und eine Dosisanpassung war angezeigt.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Für die Interpretation der Studie ist es natürlich ein großes Dilemma, dass Sie nicht wissen, wie lange die Patienten mit der Therapie vorbehandelt worden sind, die Sie in der Studie als unzureichend bezeichnet haben. Denn es ist ein großer Unterschied, ob man das über zwei Jahre versucht hat oder über drei Monate. Sie haben aber eine Mindestgrenze eingezogen. Sie haben es gerade in Ihren Worten so beschrieben. Sie wollten sichergehen, dass die basal unterstützte Therapie nicht ausreichend war, um eine angemessene Blutzuckereinstellung zu erreichen. Das war das Einschlusskriterium für diese Studie. So formulieren Sie es auch im Dossier. Dann muss man eben eine Eskalation machen. Und noch einmal: Das mag für einzelne Patienten eine Eskalation durch Dosissteigerung sein. Für andere Patienten, mindestens im Studienverlauf, wenn man sich auch die mittlere Dosis anschaut, auf die Herr Heckmann eben abgehoben hat, wird das aber eine Eskalation durch einen Therapiewechsel sein.

Ich kann Ihr Konzept natürlich nachvollziehen, zu sagen: Wir haben hier eine einfache Therapie, die eine einmalige Injektion ermöglicht, im Gegensatz zur intensivierten Insulintherapie. Das ist völlig nachvollziehbar, aber das müssen Sie dann auch untersuchen. Genau das haben Sie nicht untersucht. Sie postulieren diesen Vorteil, aber Sie machen überhaupt keinen Vergleich gegenüber der in-

tensivierten Insulintherapie bezüglich der Therapieziele, die die Patienten dann erreichen wollen. Sie haben zunächst einmal nur die Hypothese, das sei einfacher. Okay, man kann vielleicht sagen, dass es einfacher sein wird. Sie brauchen zumindest keine Schulung. Auch für die späteren Blutzuckerkontrollen wird es sicherlich einfacher werden. Aber ob sie die individuellen Ziele gegenüber der intensivierten Insulintherapie besser erreichen, dazu haben Sie im Dossier nichts dargelegt und auch keine Studie durchgeführt. Genau das wäre aber die entscheidende Frage gewesen. Diese ist in der Dulaglutid-Studie untersucht worden. Man kann solche Studien also machen.

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

**Frau Dr. Wilhelm (Novo Nordisk Pharma):** Herr Kaiser, diese Therapie hat zumindest bei den Patienten sehr gut funktioniert. Ich bin weiterhin einmal in der Woche klinisch-praktisch tätig. In DUAL V haben wir gesehen, dass sich der Nüchternblutzuckerwert im Durchschnitt von 160 auf 110 mg und der HbA<sub>1c</sub>-Wert von 8,2 auf 7,1 Prozent verbessert haben. Das ist ein wirklich beachtliches Ergebnis in 26 Wochen. Wenn diese Therapie bei diesen Patienten nicht mehr funktioniert hätte, hätten wir diese Werte nicht erreicht.

Wir sind damit auch auf Werte gekommen, wo wir in einem pathophysiologischen Bereich einer Basalinsulintherapie sind. Das ist nämlich unser Ziel, einen Nüchternblutzuckerwert um die 100 mg hinzubekommen, damit die Eigensekretion des Pankreas wieder funktionieren kann. Genau das haben wir dort jetzt gezeigt, auch mit der HbA<sub>1c</sub>-Wert-Absenkung um 1,1 Prozentpunkte, die man nicht bekommt, wenn man nur die Nüchternblutzuckerwerte senkt, sondern wenn man letztlich auch postprandiale Verbesserungen erzielt hat.

Vor diesem Hintergrund möchte ich sagen, dass das Ergebnis der Studie dafür spricht, dass es für diese Patienten durchaus noch eine sinnvolle Therapie war.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Konkrete Nachfrage oder vielleicht Diskussion dazu: Ich kann das, was Sie beschrieben haben, jetzt erst einmal nachvollziehen. Denn Sie beschreiben, was in der Interventionsgruppe unter Insulin degludec und Liraglutid passiert ist. Sie haben also eine HbA<sub>1c</sub>-Senkung erreicht.

Wenn Sie sagen, Sie haben einen solchen deutlichen Unterschied zu der Vergleichsgruppe und einen deutlich höheren HbA<sub>1c</sub>-Wert in der Vergleichsgruppe, sagt das eben nichts anderes, als dass - noch einmal - die Behandlung in der Vergleichsgruppe - wenn es Blutzuckerziele individuell gibt, den Blutzucker normnah zu senken - völlig unzureichend war, weil Sie genau das in der Vergleichsgruppe nicht geschafft haben, weil Sie die basal unterstützte Therapie fortgeführt haben. Sie müssen doch den Vergleich mit dem machen, was die Patienten in einer solchen Situation bei der feststehend unzureichenden basal unterstützten Therapie alternativ bekommen hätten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu Herr Niemeyer und Herr Müller-Wieland. Frau Bickel, ich habe Sie nicht vergessen; Sie stehen auch auf der Liste.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Vielleicht noch einmal zur Klarstellung, falls das missverständlich war: Meine Kollegin Frau Dr. Wilhelm hat nicht die Ergebnisse des Xultophy<sup>®</sup>-Arms ausgeführt. Was wir gerade dargestellt haben, sind die Ergebnisse des Vergleichsarms unter Insulin glargin. Also: Unter Lantus-Behandlung, Insulin glargin, waren die Patienten am Anfang der Studie bei 8,2. Wir haben eben schon gehört, dass es klinischer Alltag und gängige Praxis ist, dass die Therapie, wenn sie noch nicht ausgereizt ist, ausgereizt wird. Das spiegelt die DUAL-V-Studie wieder.

Das spiegelt sich auch in den Ergebnissen wieder: Im Insulin-glargin-Arm wurde durch die engmaschige Kontrolle und die Dosissteigerung der HbA<sub>1c</sub>-Wert von 8,2 auf 7,6 Prozent gesenkt. Das heißt, wir haben zeigen können, dass das eine valide Intensivierung der Therapie ist, die den Patienten relevante klinische Vorteile gibt.

Zu diesen beiden Punkten wollte ich ausführen.

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDB):** Sehr richtig, Herr Kaiser: Wir drehen uns im Kreis. Aber vielleicht drehen wir uns auch deshalb im Kreis, weil Sie, wenn ich es richtig verstanden habe, als Vertreter des IQWiG versuchen, die klinische Situation zu erläutern. Ich muss jetzt einmal sagen, jetzt sind wir auch außerhalb der Fachinformation, und das irritiert jetzt ein bisschen.

Natürlich kann man die Studien so konzipieren, wie Sie sich das denken. Dann würden Sie sich auch darüber freuen. Man kann auch anderer Meinung sein und vielleicht einen Schritt nach dem anderen machen.

Ich möchte noch einmal ganz deutlich machen, was ich auch anfangs gesagt habe: Die Therapiealternative oder Vergleichstherapie ist nicht, dass Sie, wenn Sie an die Grenzen der basal unterstützten oralen und damit basalen Insulintherapie kommen – ich spreche gar nicht einmal von Versagen –, bei jedem Patienten eine intensivierete Insulintherapie durchführen. Das würde mich sehr verwundern. Dazu gehören ganz andere Therapiekonzepte, Begleitung etc., abgesehen von der Abwägung von Effektivität und Sicherheit.

Von vornherein zu sagen, die intensivierete Insulintherapie sei eigentlich der Vergleich, ist klinisch vielleicht in dem einen oder anderen Fall möglich, aber es ist nicht die tägliche Regel. Deshalb sehen wir in der DUAL-V-Studie die klinisch völlig relevante Frage, zu sagen: Wir haben Patienten auf einer sogenannten BOT. Wie weit kann ich diese ausreizen, und welchen Vorteil hat im Vergleich dazu eine analog einfach durchgeführte Therapie, nämlich durch das Kombinationsprinzip GLP-1-Agonist mit lang wirkendem Insulin?

Ich würde die intensivierete Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes hier völlig ausklammern und halte es auch nicht für gerechtfertigt und adäquat, diese als den absoluten Vergleich darzustellen. Sondern: Sie kommen an die Grenze einer BOT. Sie möchten keine intensivierete Insulintherapie durchführen. Haben wir noch andere Möglichkeiten? - Da ist der Zusatznutzen dieser Kombination. Genau das hat die DUAL-V-Studie untersucht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Bevor jetzt ein Missverständnis entsteht: Ich denke, es geht nicht darum, dass nur entweder das eine oder das andere infrage kommt. Sondern es geht um die Frage, warum nicht eine weitere Option einer intensivierten Therapie eröffnet wurde.

Ich würde mich gern noch einmal an den pharmazeutischen Unternehmer wenden: Warum haben Sie das in der Studie nicht zugelassen? Ich habe jetzt verstanden, dass die Eskalation auf jeden Fall sachgerecht ist. Aber für einige Patienten kann auch etwas anderes sachgerecht sein. Ich würde gern wissen, warum Sie das nicht zugelassen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Niemeyer, dann Herr Müller-Wieland, der mit dem Kopf geschüttelt hat.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Die Studie war als zweiarmige Vergleichsstudie konzipiert. Man kann natürlich immer spekulieren, wie was hätte aussehen können, wenn man noch einen dritten Arm, eine Eskalationsstufe etc. pp. eingebaut hätte. Darüber kann man spekulieren. Der Punkt ist aber aus unserer Sicht nicht, was wäre, wenn wir noch intensiviert oder einen dritten Arm eingefügt hätten. Die Studie hat genau eine spezifische Situation untersucht und diese beantwortet.

Inwieweit das damals strategisch mit der EMA oder in unserem Headquarter diskutiert wurde, entzieht sich meiner Kenntnis. Aber im Prinzip ändert das aus unserer Sicht nichts an der Validität der Aussage der Studie.

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDB):** Das möchte ich unterstützen. Das ist eine interessante, aber völlig andere Fragestellung. Ich denke dass das Design auch dieser Studie genau das zeigt, nämlich die Grenzen der durchgeführten BOT und die Fragestellung, ob es eine Therapiealternative auf einer neuen, innovativen Basis gibt.

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

**Herr Dr. Heckemann:** Das heißt aber für mich in einem Satz: Wir sind nicht ganz weit von dem Begriff entfernt, dass es ein Placebovergleich gewesen ist.

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Da müssen Sie uns vielleicht auch einmal erläutern, was Sie jetzt meinen. Ich jedenfalls habe nicht verstanden, was Sie hier mit „Placebo“ meinen.

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

**Herr Dr. Heckemann:** Ich dachte, das war klar. Wenn ich in dem Vergleich eine Therapie zulasse, die eigentlich nicht suffizient sein kann, und eine suffiziente Therapie dort nicht erlaube, dann – ich habe ja nicht gesagt: „Das ist ein Placebo“ – liegt das für mich schon langsam auf dieser Linie.

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

**Frau Dr. Wilhelm (Novo Nordisk Pharma):** Ich finde es schwierig, eine Therapie als Placeboarm zu bezeichnen, die eine Absenkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes von 1,1 Prozentpunkten in 26 Wochen erreicht. Das entzieht sich für mich als klinisch tätige Diabetologin wirklich meinem Verständnis. Ich finde, eine HbA<sub>1c</sub>-Wert-Senkung von 1,1 Prozentpunkten in 26 Wochen im Vergleichsarm ist doch keine Placebothherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr LangHeinrich.

**Herr Dr. LangHeinrich:** Im Vergleichsarm ist ja der HbA<sub>1c</sub>-Wert auf 7,6 Prozent abgesenkt worden.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Auf 7,1. Ich habe mich eben geirrt.

**Herr Dr. LangHeinrich:** Im Vergleichsarm?

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Im Vergleichsarm.

**Herr Dr. LangHeinrich:** Wenn wir von diesem HbA<sub>1c</sub>-Wert ausgehen, der über die Vergleichstherapie erreichbar ist, wäre ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von 7,1 ein Grund, die neue Therapie anzusetzen?

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Fragen Sie danach, ob man bei einem HbA<sub>1c</sub>-Wert von 7,1 Prozent auf Xultophy<sup>®</sup> wechseln würde?

**Herr Dr. LangHeinrich:** Ja.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Ich bin kein praktizierender Arzt. Meine Kollegin oder Herr Müller-Wieland können das sagen. Zur Beantwortung würde ich das Wort gern übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** An wen? - Herr Müller-Wieland, Sie haben gerade aus dem Fenster geschaut. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich sage jetzt einfach einmal nein. Aber das ist nicht die Fragestellung, auch nicht einer Studie. Sie können nicht sagen, Sie wollen eine Therapieeskalation nach der Vergleichstherapie. Sondern die Frage ist: Sie haben ein Therapiekonzept, in dem Sie einmal am Tag ein lang wirkendes Insulin spritzen. Und jetzt ist die Frage: Wenn ich stattdessen ein anderes Kombinationspräparat einmal am Tag spritze, bin ich effektiver, bin ich sicherer, bin ich erfolgreicher?

Das hat DUAL V gezeigt, nicht mehr und nicht weniger. Das ist für den klinischen Alltag innovativ und sicherlich hilfreich.

**Herr Dr. LangHeinrich:** Das ist völlig unstrittig. Wir haben es aber mit einer Therapie zu tun, die eingesetzt werden soll, wenn die ursprüngliche Therapie – lang wirksames Insulin plus Metformin – versagt. Aber die Vergleichstherapie ist ja unzureichend, sie ist im Grunde genommen gar nicht sachgerecht und ausreichend durchgeführt worden, sodass ich dann eigentlich sagen kann: Wenn ich mit der Vergleichstherapie, sofern ich sie richtig durchführe, absolut im wünschenswerten Bereich bin, dann ist überhaupt kein Grund dafür gegeben, auf die neue Therapie umzustellen.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Direkt dazu. Wir diskutieren gern noch einmal eine andere Strategie. Ich hatte jetzt auf Ihre Frage geantwortet, ob wir bei einem HbA<sub>1c</sub>-Wert von 7,1 Prozent auf Xultophy<sup>®</sup> umstellen würden. Nein, würden wir nicht.

Wenn Sie mich fragen, was ich tun würde: Wenn das die Therapiestrategie ist – Sie haben 7,1 und Sie haben das basale Insulin – dann käme man heutzutage sehr naheliegend auf den Gedanken, eventuell einen GLP-1-Rezeptor-Agonisten hinzuzufügen. Warum? - Weil Sie eine weitere HbA<sub>1c</sub>-Wert-Absenkung haben, weil Sie das hypoglykämiesicher machen können und weil Sie keine weitere Gewichtszunahme haben.

Der klinische Stellenwert von Xultophy<sup>®</sup>, weil es eine fixe Kombinationsbehandlung ist, ist im Prinzip die Therapieentscheidung davor, nämlich zu fragen: Kann ich das Konzept, erst mit basalem Insulin zu arbeiten, einfach und gleichzeitig durch die Kombinationsbehandlung frühzeitig initiieren? Es ist nicht die Frage: „Erst Insulintherapie und dann Xultophy<sup>®</sup>?“, sondern eine initiale Kombination verglichen dazu.

Deswegen ergibt sich dieser Vorteil. Ansonsten würden wir natürlich nicht sagen, das ist einfach. Dann würden Sie wiederum addieren. Das ist natürlich nicht die Vergleichsstrategie. Aber Sie können natürlich in den anderen Studienprogrammen sehen, dass es in der Kombination von Insulin mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten – mit Liraglutid im Falle des Studienprogramms von Xultophy<sup>®</sup> – im

mer zu einer geringeren Gewichtszunahme und weniger Hypoglykämien bei einer vergleichbaren HbA<sub>1c</sub>-Wert-Einstellung kommt.

Noch einmal: Den klinischen Punkt würde ich anders sehen. Deswegen ist es relevant, weil die Fragestellung davor liegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet oder erledigt, Herr LangHeinrich? - Herr Niemeyer, bitte.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Dann hat sich das aus meiner Sicht auch erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. - Weitere Fragen, Anregungen oder Wünsche? - Das ist nicht der Fall. Dann möchte ich Ihnen noch die Gelegenheit geben, kurz zusammenzufassen, was wir in der letzten guten halben Stunde hier diskutiert haben. Bitte schön, Herr Niemeyer.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Vielen Dank. - Xultophy<sup>®</sup> ist eine Fixkombination von Insulin degludec und Liraglutid in einem einzigen Pen und stellt eine neue, innovative und bisher nicht zur Verfügung stehende Therapie dar. Das haben wir Ihnen durch die Diskussion hoffentlich verdeutlichen können.

Wir sehen, dass die patientenrelevanten Vorteile von Xultophy<sup>®</sup> sehr deutlich und signifikant durch die Ergebnisse der DUAL-V-Studie und der klinischen Studien belegt sind. Besonders für Typ-2-Diabetes-Patienten, wie gerade diskutiert, die unter einer BOT-Therapie mit OAD ihre Ziele nicht erreichen können, stellt Xultophy<sup>®</sup> eine neue Lösung dar.

Die Studie DUAL V betrachtet genau diese Patienten und stellt die Vorteile von Xultophy<sup>®</sup> eindrucksvoll heraus. Wir sind der Meinung, dass die Studie DUAL V geeignet ist, einen Zusatznutzen zu demonstrieren und die Fragen der Nutzenbewertung zu beantworten. Wir appellieren daher eindringlich an Sie, den G-BA, sich unter den in der Stellungnahme vorgebrachten und heute diskutierten Aspekten die Ergebnisse der DUAL-V-Studie inhaltlich anzusehen und darauf basierend den Zusatznutzen zu bewerten.

Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für die interessante Diskussion. Wir werden das zu würdigen haben, insbesondere Ihren Appell, dass wir uns die DUAL-V-Studie vielleicht doch intensiver anschauen, und das diskutieren, um dann auf der Basis der heutigen Anhörung und gegebenenfalls vorzunehmender Nachauswertungen eine Bewertung vorzunehmen.

Diese Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 13.02 Uhr