



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Insulin degludec (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse)

Vom 16. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Mai 2019 (BAnz AT 05.07.2019 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff „Insulin degludec“ in der Fassung des Beschlusses vom 16. Oktober 2014 (BAnz AT 11.11.2014 B1) wie folgt geändert:

*Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.*

1. Die Angaben unter „Insulin degludec“ werden wie folgt geändert:

- a. Unter „Beschluss vom:“ wird die Angabe „16. Oktober 2014“ durch die folgenden Angaben ersetzt: „16. Oktober 2014 / 16. Mai 2019“.
- b. Unter „In Kraft getreten am:“ wird die Angabe „16. Oktober 2014“ durch die folgenden Angaben ersetzt: „16. Oktober 2014 / 16. Mai 2019“.

2. Die Angaben unter „Zugelassenes Anwendungsgebiet“ werden wie folgt gefasst:

„Anwendungsgebiet (laut Fachinformation November 2018):

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

Die nachfolgenden Angaben beziehen sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus.“

3. Nummer 1. wird wie folgt geändert:

a. die Angaben zu a), b) und c) werden durch die folgenden Angaben ersetzt:

„In der Mono- oder Kombinationstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin¹ *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid¹ *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin¹ *oder* Liraglutid¹)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.“

¹ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

b. Buchstabe d) wird durch den Buchstaben c) ersetzt.

c. Nach den Angaben zu Buchstabe c) werden am Ende folgende Angaben angefügt:

„Studienergebnisse nach Endpunkten² der Studie DEVOTE für die Patientengruppen a) und b) bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung:

Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Insulin degludec		Kontrolle Insulin glargin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamt mortalität	3818	202 (5,3)	3819	221 (5,8)	0,91 [0,76; 1,11]; 0,352
Morbidität					
kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	3818	325 (8,5)	3819	356 (9,3)	0,91 [0,78; 1,06]; 0,209
kardiovaskulärer Tod ^b	3818	136 (3,6)	3819	142 (3,7)	0,96 [0,76; 1,21]; 0,714
nicht tödlicher Schlaganfall	3818	71 (1,9)	3819	79 (2,1)	0,90 [0,65; 1,23]; 0,502
nicht tödlicher Myokardinfarkt	3818	144 (3,8)	3819	169 (4,4)	0,85 [0,68; 1,06]; 0,150
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	3818	296 (7,8)	3819	322 (8,4)	0,91 [0,78; 1,07]; 0,251
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	3818	1832 (48,0)	3819	1845 (48,3)	-
SUEs	3818	1473 (38,6)	3819	1517 (39,7)	RR: 0,97 [0,92; 1,03]; 0,313
Abbruch wegen UEs	3818	200 (5,2)	3819	222 (5,8)	RR: 0,90 [0,75; 1,09]; 0,293
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien	Endpunkt nicht erhoben				
schwere Hypoglykämien gesamt (SUE)	3818	84 (2,2)	3819	78 (2,0)	RR: 1,08 [0,79; 1,46]; 0,635
schwere Hypoglykämien gesamt (SUE; i. v. Glukose / Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)	3818	157 (4,1)	3819	210 (5,5)	RR: 0,75 [0,61; 0,92]; 0,005
Nierenfunktionsstörung (SUE, SOC)	3818	144 (3,8)	3819	172 (4,5)	RR: 0,84 [0,67; 1,04]; 0,129 ^c
a: sofern nicht abweichend gekennzeichnet b: berücksichtigt auch 75 Todesfälle mit unbekannter Ursache c: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés)					

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-84) vom 27.02.2019 sofern nicht anders indiziert.

Abkürzungen:

KI: Konfidenzintervall; MACE: Major adverse cardiovascular Events; n: Anzahl Patienten mit (mindestens ein) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Ergänzend dargestellte Endpunkte der DEVOTE Studie

	Intervention Insulin degludec			Kontrolle Insulin glargin			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
HbA1c (%)	3818	8,35 (1,59)	-0,86 (0,02)	3819	8,31 (1,62)	-0,87 (0,02)	0,01 [-0,05; 0,07]; 0,779 ^c
Körpergewicht	3818	96,1 (22,9)	2,2 (7,3)	3819	96,1 (22,9)	1,9 (7,3)	

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b: wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der ITT-Population.

c: MMRM mit Interaktionen zwischen Visite und Behandlung und zwischen Visite und Baselinewert als feste Effekte.

Abkürzungen:

HbA1c: Glykohämoglobin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Zu a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Studienergebnisse nach Endpunkten der Studien NN1250-3579 (52 Wochen) mit der Extensionsstudie 3579Ext (weitere 52 Wochen) sowie NN1250-3587 und NN1250-3672 (je 26 Wochen), dichotom²

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Intervention Insulin degludec + Metformin		Kontrolle Insulin glargin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					
NN1250-3579 (52 W)	519	0 (0)	151	1 (0,7)	n. b.; 0,225
NN1250-3587 (26 W)	366	0 (0)	191	1 (0,5)	n. b.; 0,343
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	1 (0,7)	n. b.; > 0,999
Gesamt					0,18 [0,03; 1,13]; 0,067
3579Ext ^a (104 W)	519	2 (0,4)	151	1 (0,7)	0,58 [0,05; 6,37]; 0,536
Morbidität					

kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)					
NN1250-3579 (52 W)	518	9 (1,7)	151	1 (0,7)	2,62 [0,34; 20,54]; 0,470
NN1250-3587 (26 W)	364	0 (0)	191	2 (1,0)	0,11 [0,01; 2,18]; 0,052 ^b
NN1250-3672 (26 W)	139	3 (2,2)	139	2 (1,4)	1,50 [0,25; 8,84]; > 0,999
Gesamt					1,18 [0,35; 4,04]; 0,788
3579Ext ^a (104 W)	518	24 (4,6)	151	3 (2,0)	2,33 [0,71; 7,64]; 0,166
kardiovaskulärer Tod					
NN1250-3579 (52 W)	518	1 (0,2)	151	0 (0)	0,88 [0,04; 21,46] ^c ; 0,734 ^b
NN1250-3587 (26 W)	364	0 (0)	191	0 (0)	n. b.
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	1 (0,7)	0,33 [0,01; 8,11] ^c ; 0,409 ^b
Gesamt					0,52 [0,06; 4,69]; 0,559 ^d
3579Ext ^a (104 W)	518	2 (0,4)	151	1 (0,7)	0,58 [0,05; 6,39]; 0,536
nicht tödlicher Schlaganfall					
NN1250-3579 (52 W)	518	1 (0,2)	151	1 (0,7)	0,29 [0,02; 4,63]; 0,401
NN1250-3587 (26 W)	364	0 (0)	191	2 (1,0)	0,11 [0,01; 2,18] ^c ; 0,052 ^b
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	1 (0,7)	0,33 [0,01; 8,11] ^c ; 0,409 ^b
Gesamt					0,20 [0,04; 1,11]; 0,066 ^d
3579Ext ^a (104 W)	518	6 (1,2)	151	2 (1,3)	0,87 [0,18; 4,29]; > 0,999
akutes Koronarsyndrom					
NN1250-3579 (52 W)	518	7 (1,4)	151	0 (0)	4,39 [0,25; 76,48] ^c ; 0,158 ^b
NN1250-3587 (26 W)	364	0 (0)	191	0 (0)	n. b.
NN1250-3672 (26 W)	139	3 (2,2)	139	0 (0)	7,00 [0,36; 134,27] ^c ; 0,087 ^b
Gesamt					5,42 [0,70; 41,85]; 0,105 ^d
3579Ext ^a (104 W)	518	17 (3,3)	151	0 (0)	OR: 7,21 [1,54; ∞]; 0,012 ^e
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
NN1250-3579 (52 W)	519	392 (75,5)	151	110 (72,8)	–
NN1250-3587 (26 W)	366	204 (55,7)	191	113 (59,2)	–
NN1250-3672 (26 W)	139	86 (61,9)	139	95 (68,3)	–
3579Ext ^a (104 W)	519	421 (81,1)	151	121 (80,1)	–
SUEs					
NN1250-3579 (52 W)	519	40 (7,7)	151	18 (11,9)	0,65 [0,38; 1,09]; 0,137
NN1250-3587 (26 W)	366	10 (2,7)	191	9 (4,7)	0,58 [0,24; 1,40]; 0,228
NN1250-3672 (26 W)	139	10 (7,2)	139	8 (5,8)	1,25 [0,51; 3,07]; 0,808
Gesamt					0,72 [0,48; 1,08]; 0,114
3579Ext ^a (104 W)	519	80 (15,4)	151	25 (16,6)	0,93 [0,62; 1,40]; 0,705

Abbruch wegen UEs					
NN1250-3579 (52 W)	519	14 (2,7)	151	2 (1,3)	2,04 [0,47; 8,86]; 0,544
NN1250-3587 (26 W)	366	2 (0,5)	191	2 (1,0)	0,52 [0,07; 3,68]; 0,610
NN1250-3672 (26 W)	139	2 (1,4)	139	2 (1,4)	1,00 [0,14; 7,00]; > 0,999
Gesamt					1,17 [0,43; 3,21]; 0,755
3579Ext ^a (104 W)	519	21 (4,0)	151	4 (2,6)	1,53 [0,53; 4,38]; 0,625
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (PG < 56 mg/dl)					
NN1250-3579 (52 W)	519	175 (33,7)	151	57 (37,7)	0,89 [0,70; 1,13]; 0,382
NN1250-3587 (26 W)	366	97 (26,5)	191	55 (28,8)	0,92 [0,70; 1,22]; 0,617
NN1250-3672 (26 W)	139	23 (16,5)	139	29 (20,9)	0,79 [0,48; 1,30]; 0,442
Gesamt					0,89 [0,75; 1,06]; 0,182
3579Ext ^a (104 W)	519	237 (45,7)	151	71 (47,0)	0,97 [0,80; 1,18]; 0,781
schwere Hypoglykämien (SUE)					
NN1250-3579 (52 W)	519	1 (0,2)	151	1 (0,7)	0,29 [0,02; 4,62]; 0,400
NN1250-3587 (26 W)	366	2 (0,5)	191	2 (1,0)	0,52 [0,07; 3,68]; 0,610
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	0 (0)	n. b.
Gesamt					0,43 [0,09; 2,12]; 0,299
3579Ext ^a (104 W)	519	3 (0,6)	151	1 (0,7)	0,87 [0,09; 8,33]; > 0,999
Nierenfunktionsstörung (SUE, SOC)					
NN1250-3579 (52 W)	518	1 (0,2)	151	1 (0,7)	0,29 [0,02; 4,63] ^c ; 0,474 ^b
NN1250-3587 (26 W)	364	0 (0)	191	0 (0)	n. b.
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	1 (0,7)	0,33 [0,01; 8,11] ^c ; 0,409 ^b
Gesamt					0,24 [0,02; 2,60]; 0,238 ^f
3579Ext ^a (104 W)	518	3 (0,6)	151	3 (2,0)	0,29 [0,06; 1,43] ^c ; 0,108 ^b
Erbrechen (UE, PT)					
NN1250-3579 (52 W)	518	15 (2,9)	151	9 (6,0)	0,49 [0,22; 1,09] ^c ; 0,108 ^b
NN1250-3587 (26 W)	364	3 (0,8)	191	2 (1,0)	0,79 [0,13; 4,67] ^c ; 0,851 ^b
NN1250-3672 (26 W)	139	4 (2,9)	139	3 (2,2)	1,33 [0,30; 5,85] ^c ; 0,793 ^b
Gesamt					0,66 [0,34; 1,25]; 0,201 ^d
3579Ext ^a (104 W)	518	18 (3,5)	151	12 (7,9)	0,44 [0,22; 0,89] ^c ; 0,023 ^b
Depression (UE, PT)					
NN1250-3579 (52 W)	518	6 (1,2)	151	0 (0)	3,81 [0,22; 67,20] ^c ; 0,189 ^b
NN1250-3587 (26 W)	364	2 (0,5)	191	0 (0)	2,63 [0,13; 54,51] ^c ; 0,407 ^b
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	1 (0,7)	0,33 [0,01; 8,11] ^c ; 0,409 ^b
Gesamt					1,76 [0,37; 8,39]; 0,475 ^d
3579Ext ^a (104 W)	518	15 (2,9)	151	0 (0)	OR: 6,30 [1,35; ∞]; 0,020 ^e

a: Extensionsstudie zur Studie NN1250-3579
 b: Berechnung des IQWiG, p-Wert aus unbedingtem exaktem Test (CSZ-Methode nach Andrés)
 c: Berechnung des IQWiG, bei Nullzellen mit Stetigkeitskorrektur 0,5 für alle Zellen
 d: Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt, Mantel-Haenszel-Methodik
 e: Berechnung des IQWiG, exakte bedingte logistische Regression nach Hirji; einseitiger p-Wert
 f: Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt, Beta-Binomial-Modell nach Kuss

Abkürzungen:
 k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major adverse cardiovascular Events; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechnet; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; PG: Plasmaglukose; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen

Studienergebnisse nach Endpunkten der Studien NN1250-3579 (52 Wochen) mit der Extensionsstudie 3579Ext (weitere 52 Wochen) sowie NN1250-3587 und NN1250-3672 (je 26 Wochen), stetig²

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Intervention Insulin degludec + Metformin			Kontrolle Insulin glargin + Metformin			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Gesundheitszustand							
TRIM-D ^c							
tägliches Leben							
NN1250-3579 (52 W)	519	77,79 (18,9)	3,57 (0,80)	151	76,14 (20,1)	2,70 (1,51)	0,87 [-2,49; 4,23]; 0,611
NN1250-3587 (26 W)	366	75,22 (17,8)	3,17 (0,84)	191	76,65 (16,1)	2,85 (1,19)	0,33 [-2,55; 3,20]; 0,824
NN1250-3672 (26 W)	139	76,08 (19,6)	3,50 (1,31)	139	77,78 (19,3)	3,81 (1,31)	-0,31 [-3,98; 3,35]; 0,867
Gesamt							0,33 [-1,55; 2,21]; 0,730
3579Ext ^d (104 W)	Endpunkt nicht erhoben						
psychische Gesundheit							
NN1250-3579 (52 W)	519	77,51 (17,3)	8,69 (0,69)	151	75,66 (18,5)	8,86 (1,30)	-0,17 [-3,06; 2,72]; 0,906
NN1250-3587 (26 W)	366	73,21 (19,2)	7,45 (0,79)	191	73,7 (18,6)	6,26 (1,12)	1,19 [-1,51; 3,89]; 0,388
NN1250-3672 (26 W)	139	76,01 (17,6)	8,87 (1,24)	139	77,95 (17,3)	5,76 (1,24)	3,11 [-0,36; 6,59]; 0,079
Gesamt							1,18 [-0,54; 2,89]; 0,178
3579Ext ^d (104 W)	Endpunkt nicht erhoben						
HbA1c [%] (ergänzend dargestellt)							
NN1250-3579 (52 W)	519	8,18 (0,8)	-1,16 (0,03)	151	8,31 (0,8)	-1,33 (0,06)	0,17 [0,03; 0,31]; 0,019

NN1250-3587 (26 W)	366	8,32 (0,83)	-1,25 (0,04)	191	8,28 (0,81)	-1,24 (0,06)	-0,01 [-0,16; 0,14]; 0,901
NN1250-3672 (26 W)	139	8,35 (0,99)	-1,25 (0,08)	139	8,33 (0,82)	-1,27 (0,08)	0,02 [-0,19; 0,23]; 0,877
Gesamt							0,07 [-0,02; 0,17]; 0,117
3579Ext ^d (104 W)	519	8,14 (0,78)	-1,13 (0,04)	151	8,27 (0,79)	-1,26 (0,07)	0,12 [-0,03; 0,28]; 0,127
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 ^e							
körperlicher Summenscore (PCS)							
NN1250-3579 (52 W)	519	46,3 (8,7)	1,10 (0,32)	151	44,9 (9,22)	-0,78 (0,60)	1,88 [-0,56; 3,21]; 0,006 Hedges' g: 0,31 [0,11; 0,52]
NN1250-3587 (26 W)	366	48,13 (7,62)	1,01 (0,33)	191	47,69 (7,39)	0,63 (0,46)	0,38 [-0,74; 1,50]; 0,503
NN1250-3672 (26 W)	139	44,62 (9,23)	1,84 (0,58)	139	45,91 (8,24)	1,42 (0,59)	0,42 [-1,21; 2,06]; 0,611
Gesamt							0,88 [0,12; 1,64]; 0,023
Heterogenität für Hedges' g:							Q = 6,45, df = 2, p = 0,040, I ² = 69,0 %
3579Ext ^d (104 W)	519	46,78 (8,73)	-0,14 (0,38)	151	46,28 (9,13)	-2,02 (0,74)	1,88 [0,25; 3,52]; 0,024 Hedges' g: 0,26 [0,00; 0,51]
psychischer Summenscore (MCS)							
NN1250-3579 (52 W)	519	48,76 (11,3)	1,05 (0,41)	151	48,33 (11,4)	1,46 (0,77)	-0,40 [-2,12; 1,32]; 0,645
NN1250-3587 (26 W)	366	47,38 (10,7)	0,92 (0,44)	191	47,82 (10,0)	0,74 (0,62)	0,19 [-1,31; 1,68]; 0,806
NN1250-3672 (26 W)	139	47,52 (11,7)	2,37 (0,77)	139	47,49 (10,7)	0,67 (0,78)	1,71 [-0,47; 3,88]; 0,125
Gesamt							0,31 [-0,69; 1,31]; 0,541
3579Ext ^d (104 W)	519	50,06 (10,9)	0,70 (0,48)	151	50,26 (9,92)	0,05 (0,95)	0,65 [-1,43; 2,73]; 0,541
einzelne Domänen des SF-36	keine Ergebnisse für die relevanten Teilpopulationen vorhanden						

- a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
 b: wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der FAS-Population, mit Behandlung, Geschlecht, antidiabetische Therapie zu Baseline und Region als fester Effekt, korrespondierender Baselinewert und Alter als Kovariate sowie die Interaktion zwischen allen festen Effekten und Visite und zwischen dem Baselinewert und Visite.
 c: höhere Werte bedeuten eine Verbesserung des Gesundheitszustands, wobei eine positive Differenz einen Vorteil der Intervention bedeutet; Daten zu den Einzeldomänen liegen für die Teilpopulationen nicht vor.
 d: Extensionsstudie zur Studie NN1250-3579.
 e: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; eine positive Differenz bedeutet einen Vorteil für die Intervention.

Abkürzungen:

FAS: Full Analysis Set; HbA1c: Glykohämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey; TRIM-D: Treatment-related Impact Measures for Diabetes; vs.: versus; W: Wochen

Zu b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Studienergebnisse nach Endpunkten der Studie NN1250-3582 (52 Wochen) und der Extensionsstudie zur Studie NN1250-3582 (78 Wochen), dichotom²

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Intervention Insulin degludec + Metformin + Insulin aspart		Kontrolle Insulin glargin + Metformin + Insulin aspart		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
52 Wochen	744	8 (1,1)	248	2 (0,8)	1,33 [0,29; 6,24]; > 0,999
78 Wochen	744	11 (1,5)	248	2 (0,8)	1,83 [0,41; 8,21]; 0,536
Morbidität					
kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)					
52 Wochen	742	18 (2,4)	248	4 (1,6)	1,50 [0,51; 4,40]; 0,620
78 Wochen	742	29 (3,9)	248	7 (2,8)	1,38 [0,61; 3,12]; 0,557
kardiovaskulärer Tod					
52 Wochen	742	4 (0,5)	248	1 (0,4)	1,34 [0,15; 11,91]; > 0,999
78 Wochen	742	5 (0,7)	248	1 (0,4)	1,67 [0,20; 14,24]; > 0,999
nicht tödlicher Schlaganfall					
52 Wochen	742	3 (0,4)	248	0 (0)	k. A.; 0,577
78 Wochen	742	7 (0,9)	248	0 (0)	k. A.; 0,202
akutes Koronarsyndrom					
52 Wochen	742	11 (1,5)	248	3 (1,2)	1,23 [0,34; 4,36]; > 0,999
78 Wochen	742	17 (2,3)	248	6 (2,4)	0,95 [0,38; 2,38]; > 0,999
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					

52 Wochen	744	605 (81,3)	248	199 (80,2)	-
78 Wochen	744	625 (84,0)	248	208 (83,9)	-
SUEs					
52 Wochen	744	111 (14,9)	248	40 (16,1)	0,93 [0,66; 1,29]; 0,683
78 Wochen	744	138 (18,5)	248	53 (21,4)	0,87 [0,65; 1,15]; 0,353
Abbruch wegen UEs					
52 Wochen	744	31 (4,2)	248	9 (3,6)	1,15 [0,55; 2,38]; 0,853
78 Wochen	744	35 (4,7)	248	9 (3,6)	1,30 [0,63; 2,66]; 0,594
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (PG < 56 mg/dl)					
52 Wochen	744	556 (74,7)	248	188 (75,8)	0,99 [0,91; 1,07]; 0,800
78 Wochen	744	581 (78,1)	248	192 (77,4)	1,01 [0,93; 1,09]; 0,860
schwere Hypoglykämien (SUE)					
52 Wochen	744	19 (2,6)	248	3 (1,2)	2,11 [0,63; 7,07]; 0,319
78 Wochen	744	20 (2,7)	248	3 (1,2)	2,22 [0,67; 7,41]; 0,228
Nierenfunktionsstörung (SUE, SOC)					
52 Wochen	753	2 (0,3)	251	2 (0,8)	0,33 [0,05; 2,35]; 0,257 ^b
78 Wochen	753	2 (0,3)	251	3 (1,2)	0,22 [0,04; 1,32]; 0,071 ^b
a: Extensionsstudie zur Studie NN1250-3582					
b: Berechnung des IQWiG, p-Wert aus unbedingtem exaktem Test (CSZ-Methode nach Andrés)					
Abkürzungen:					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major adverse cardiovascular Events; n: Anzahl Patienten mit (mindestens ein) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet; PG: Plasmaglukose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Studienergebnisse nach Endpunkten der Studie NN1250-3582 (52 Wochen) und der Extensionsstudie zur Studie NN1250-3582 (78 Wochen), stetig²

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt Zeitpunkt	Intervention Insulin degludec + Metformin + Insulin aspart			Kontrolle Insulin glargin + Metformin + Insulin aspart			Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
Morbidität							
Gesundheitszustand							
TRIM-D ^b							
tägliches Leben							
52 Wochen	744	72,05 (18,2)	3,02 (0,67)	248	72,43 (17,5)	2,88 (1,15)	0,14 [-2,48; 2,75]; 0,919
78 Wochen	Endpunkt nicht erhoben						
psychische Gesundheit							
52 Wochen	744	75,87 (17,3)	5,14 (0,61)	248	73,67 (18,7)	5,26 (1,06)	-0,12 [-2,52; 2,29]; 0,924
78 Wochen	Endpunkt nicht erhoben						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 ^b							
PCS							
52 Wochen	744	45,25 (9,25)	-0,35 (0,28)	248	44,53 (8,89)	-0,64 (0,48)	0,28 [-0,80; 1,37]; 0,609
78 Wochen	Endpunkt nicht erhoben						
MCS							
52 Wochen	744	47,89 (11,2)	1,21 (0,34)	248	48,72 (10,6)	0,29 (0,59)	0,92 [-0,42; 2,26]; 0,176
78 Wochen	Endpunkt nicht erhoben						
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; eine positive Differenz bedeutet einen Vorteil für die Intervention							
Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TRIM-D: Treatment-related Impact Measure for Diabetes; vs.: versus							

Ergänzend dargestellte Endpunkte der Studie NN1250-3582 (52 Wochen) und der Extensionsstudie zur Studie NN1250-3582 (78 Wochen)

Studie Endpunkt Zeitpunkt	Intervention Insulin degludec + Metformin + Insulin aspart			Kontrolle Insulin glargin + Metformin + Insulin aspart			Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
HbA1c (%)							
52 Wochen	744	8,25 (0,79)	-1,28 (0,03)	248	8,34 (0,89)	-1,28 (0,05)	0,01 [-0,11; 0,12]; 0,906
78 Wochen	744	8,24 (0,79)	-1,01 (0,03)	248	8,32 (0,89)	-1,14 (0,05)	0,13 [0,00; 0,25]; 0,048
Körpergewicht							
52 Wochen	622	92,6 (17,9)	3,9 (5,0)	211	92,2 (17,2)	4,2 (4,8)	-0,31 [-0,98; 0,37]; k. A.
78 Wochen	544	92,6 (17,9)	4,4 (5,1)	184	92,2 (17,2)	4,7 (4,9)	-0,34 [-1,05; 0,38]; k. A.
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus							

“

4. Nummer 2. wird wie folgt geändert:

a. Unter Nummer 2. werden die Angaben zu a), b) und c) durch die folgenden Angaben ersetzt:

„ a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

ca. 326 100 – 341 100 Patienten

b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

ca. 450 000 – 650 000 Patienten“

b. Der Buchstabe d) wird durch den Buchstaben c) ersetzt.

5. Unter Nummer 3. werden die Angaben zur Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung wie folgt gefasst:

„Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tresiba® (Wirkstoff: Insulin degludec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. April 2019):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_de.pdf

“

6. Nummer 4. wird wie folgt geändert:

a. Die Angaben zu a), b) und c) werden durch die folgenden Angaben ersetzt:

„**Jahrestherapiekosten:**

a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec allein oder in Kombination mit einem oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel ³)	
Insulin degludec	452,72 € - 905,45 €
Metformin	33,24 € - 99,71 €
Summe:	
Insulin degludec + Metformin	485,96 € - 1005,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	

³ Beispielfür die Kombination mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) ist die Kombination mit Metformin aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Metformin	33,24 € - 99,71 €
Empagliflozin ¹	658,93 €
Liraglutid ¹	1.308,84 € - 1.963,26 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,46 € - 764,92 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 415,70 € - 864,63 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin ¹	1.041,40 € - 1.423,86 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid ¹	1.691,30 € - 2.728,19 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin ¹ und Liraglutid ¹ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	382,46 € - 764,92 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ⁴ und Bolusinsulin)	
Insulin degludec	452,72 € - 905,45 €
Insulin degludec	181,09 € - 543,27 €
Bolusinsulin	152,98 € - 458,95 €
Gesamt:	410,57 € - 849,24 €
ggf. Metformin	33,24 € - 99,71 €
Summe:	

⁴ Beispielfhaft für die Kombination mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ist Metformin aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Insulin degludec + Metformin oder	485,96 € - 1005,16 €
Insulin degludec + Bolusinsulin oder	410,57 € - 849,24 €
Insulin degludec + Bolusinsulin + Metformin	443,80 € - 948,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Empagliflozin ¹	658,93 €
Liraglutid ¹	1.308,84 € - 1.963,26 €
Metformin	33,24 € - 99,71 €
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	152,98 € - 458,95 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	152,98 € - 458,95 €
Summe:	382,46 € - 764,92 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)</u>	382,46 € - 764,92 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin oder Empagliflozin¹ oder Liraglutid¹</u>	Summe:
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Empagliflozin ¹	1.041,40 € - 1.423,86 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Liraglutid ¹	1.691,30 € - 2.728,19 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Metformin	415,70 € - 864,63 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.“

b. In der Überschrift „d) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen“ wird der Buchstabe „d)“ durch den Buchstaben „c)“ ersetzt.

c. Den unter der Überschrift „c) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen“ Tabellen „Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen“ und „Jahrestherapiekosten“ wird jeweils folgender Satz angefügt:

„Kosten nach Abzug gesetzlicher vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014)“

- d. Die bisherige Fußnote 1 wird die Fußnote 8.
 - e. Die bisherige Fußnote 2 wird die Fußnote 9.
 - f. Die bisherige Fußnote 3 wird die Fußnote 10.
 - g. Die bisherige Fußnote 4 wird die Fußnote 12.
 - h. Die bisherige Fußnote 5 wird die Fußnote 13.
 - i. Die bisherige Fußnote 6 wird die Fußnote 14.
 - j. Die bisherige Fußnote 8 wird die Fußnote 16.
 - k. Die bisherige Fußnote 14 wird die Fußnote 5.
 - l. Die bisherige Fußnote 15 wird die Fußnote 7.
 - m. Die bisherige Fußnote 17 wird die Fußnote 11.
 - n. Die bisherige Fußnote 19 wird die Fußnote 6.
 - o. Die bisherige Fußnote 20 wird die Fußnote 15.
 - p. Die bisherigen Fußnoten 7, 9, 10, 11, 12, 13, 16 und 18 entfallen.
7. Die Bestimmung zum Inkrafttreten in II. wird aufgehoben.

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken