Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

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

Vom 16. Oktober 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 2

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 3
3. Bürokratiekosten 17
4. Verfahrensablauf 17
5. Beschluss 20
6. Anhang 37

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger 37

B. Bewertungsverfahren 47

1. Bewertungsgrundlagen 47
2. Bewertungsentscheidung 47

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 47

2.2 Nutzenbewertung 47

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie 47

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kom-menden Patientengruppen 47

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 48

2.2.4 Therapiekosten 48

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 49

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 50
2. Ablauf der mündlichen Anhörung 55
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 56
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung 57

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 57
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 59
5.1 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH 59
5.2 Stellungnahme Dr. Kristin Sari 130
5.3 Stellungnahme Dr. med. Erik Wizemann 133
5.4 Stellungnahme Dr. Christoph Axmann 141
5.5 Stellungnahme PD Dr. Sigrun Merger 146
5.6 Stellungnahme Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM) 150
5.7 Stellungnahme Professor Dr. Harald Schmechel 162
5.8 Stellungnahme Dr. med. Tobias Schade 166
5.9 Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH 169
5.10 Stellungnahme Professor Dr. Markolf Hanefeld 172
5.11 Stellungnahme Dr. Tobias Ohde 194
5.12 Stellungnahme Dr. Oliver Schubert 213
5.13 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 216
5.14 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft 222
5.15 Stellungnahme Dr. Elmar Jaeckel 246
5.16 Stellungnahme Dr. med. G. Hubertus Schreiber 274
5.17 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 277
5.18 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH 287
5.19 Stellungnahme Dr. med. Jörg Lüdemann 293
5.20 Stellungnahme Dr. Martina Lange 306
5.21 Stellungnahme Dr. Björn Paschen 312
5.22 Stellungnahme Dr. Gregor M. Hess 318
5.23 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 321
5.24 Stellungnahme Dr. Dirk Hennig 332
5.25 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH 333
5.26 Stellungnahme Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH 339
5.27 Stellungnahme Toralf Schwarz 358
5.28 Stellungnahme Professor Dr. med. Gerhard H. Scholz 370
D. Anlagen 386
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 386
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 403
Questions (nur bzgl. Typ 1) 489

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Insulin degludec ist der 1. Mai 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 29. April 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Rele-

vanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Insulin degludec nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Insulin degludec (Tresiba®) gemäß Fachinformation:

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Der G-BA geht davon aus, dass in der antidiabetischen Therapiesituation, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird, eine alleinige orale antidiabetische Therapie nicht in Frage kommt. Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

[1] Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

a) Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Insulin ist für die Behandlung des Diabetes mellitus zugelassen.
Da davon ausgegangen wird, dass in der antidiabetischen Therapiesituation, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird, eine alleinige orale antidiabetische Therapie nicht in Frage kommt, kommen keine weiteren (oralen) antidiabetischen Wirkstoffe in Betracht.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.

Zu 4. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[2]. Für Insulin-Analoga besteht nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vorteil, noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen, zu Insulin-Analoga vor.
Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen stellt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Humaninsulin[2] die zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet dar.

Der pharmazeutische Unternehmer definiert hiervon abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden[3],[4]. Solche Studie wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.

b) Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

---

[2] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

[3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A05-01 [online]. 18.02.2010. (IQWiG-Berichte; Band 70). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.

[4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A05-02 [online]. 30.03.2007. (IQWiG-Berichte; Band 22). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Insulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Sulfonylharnstoffe, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, SGLT-2-Inhibitoren), sowie GLP-1-Rezeptoragonisten.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl [5],[6]. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[2].

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet[7] zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin-neues Anwendungsgebiet (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptoragonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie - Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein - als alternative Vergleichstherapie die Kombination von Insulin mit anderen bzw. mehreren oralen Antidiabetika betrachtet.

[5] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131):854-865.

[6] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.

[7] Kombination mit Insulin.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie bereits ausgeführt, liegen für die weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen oralen Antidiabetika im Gegensatz zu Metformin keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vor.

Zudem definiert der pharmazeutische Unternehmer abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden[3,4]. Solche Studie wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.

c) <u>Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen</u>:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin plus ggf. Metformin

In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne orales Antidiabetikum) im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert.

<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u>

Siehe Ausführungen zu b)

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie - Humaninsulin plus ggf. Metformin - als alternative Vergleichstherapie die Kombination von Insulin mit anderen bzw. mehreren oralen Antidiabetika betrachtet.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern die zusätzliche Gabe von Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie nicht ausreichend wirksam und somit nicht indiziert ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie bereits ausgeführt, liegen darüber hinaus für die weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen oralen Antidiabetika im Gegensatz zu Metformin keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vor.

Zudem definiert der pharmazeutische Unternehmer abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit

Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden[3,4]. Solche Studien wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.

d) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1: Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen ist Insulin zugelassen. Zulassungen für weitere Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 liegen nicht vor.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.

Zu 4. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt. Für Insulin-Analoga besteht nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vorteil, noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor.
Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen stellt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Humaninsulin[2] die zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet dar.

Der pharmazeutische Unternehmer definiert hiervon abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden[3,4]. Solche Studie wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des

Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA).
Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht entspricht.
Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen von Insulin degludec ist daher nicht belegt. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet:

a) Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Für die Monotherapie mit Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt.

Begründung:

Für die Monotherapie mit Insulin degludec hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie NN1250-3668 identifiziert. In dieser drei-armigen, offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika, sowie dem Insulinanalogon Insulin glargin allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika untersucht. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 4) ausgeführt, kann diese Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon (Insulin glargin) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann.

Bei der Mehrheit der Patienten wurde während des Studienverlaufs die Vorbehandlung mit oralen Antidiabetika in der Mono- oder Kombinationstherapie beibehalten. Folglich entsprechen gemäß der Angaben in Modul 4A lediglich 21 der 687 eingeschlossenen Patienten (8 Patienten im Insulin degludec-Arm mit einmal-täglicher Gabe am Abend, 7 Patienten im Insulin degludec-Arm mit flexibler Dosierung im Abstand von 8 bis 40 Stunden bzw. 6 Patienten im Insulin glargin-Arm) der Zielpopulation[8]. Für diese Studie bzw. die relevante Teilpopulation wurden vom pharmazeutischen Unternehmer aufgrund der geringen Stichprobengröße keine Ergebnisse vorgelegt. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin keine auswertbaren Daten vor, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) ist daher nicht belegt.

[8] Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Diese Zulassungsvoraussetzung war in der vorliegenden Studie für den Studienarm mit flexibler Dosierung nicht erfüllt.

b) Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika:

Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Humaninsulin (ggf. Humaninsulin allein) nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die folgenden vier Studien vorgelegt: NN1250-3586, NN1250-3668, NN1250-3579 sowie NN1250-3672.

Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 6) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da bei diesen Studien in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann.

Für alle vier Studien sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die entsprechend der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin als oralen antidiabetischen Wirkstoff erhalten haben. Wie bereits ausgeführt, weicht der pharmazeutische Unternehmer dahingehend von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, dass verschiedene orale Antidiabetika als Bestandteil der Vergleichstherapie benannt werden. Auswertungen für die jeweils relevanten Teilpopulationen wurden jedoch in Modul 4B des Dossiers nicht vorgelegt.

In die 26-wöchige, offene, randomisierte Phase-III-Studie NN1250-3586 wurden 435 insulinnaive Patienten eingeschlossen, die seit 3 Monaten unverändert eine Monotherapie mit Metformin bzw. einem Sulfonylharnstoff[9] oder eine Kombinationstherapie dieser beiden Wirkstoffe jeweils mit oder ohne weitere orale Antidiabetika (DPP-4-Inhibitoren oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren) erhalten haben. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde lediglich die bisherige antidiabetische Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren abgesetzt; die Patienten erhielten somit im Verlauf der Studie zusätzlich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin verschiedene orale Antidiabetika. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben.

Bei der Studie NN1250-3668 handelt es sich um eine 26-wöchige, offene, randomisierte 3-armige Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec zu wechselnden Injektionszeitpunkten (definierte Intervalle von 8-40 Std. zwischen den Dosen; 229 Patienten), Insulin degludec als abendliche Injektion (228 Patienten) und Insulin glargin (230 Patienten), jeweils in Kombination mit oralen Antidiabetika, verglichen wurde. Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Da diese Zulassungsvoraussetzung in der vorliegenden Studie nicht erfüllt war, ist für eine Bewertung nur der Studienarm mit einem festen Injektionszeitpunkt für Insulin degludec relevant. Zudem wurden Patienten eingeschlossen, die eine Vortherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika, Basalinsulin oder eine Kombination aus oralen Antidiabetika und Basalinsulin erhielten und die orale antidiabetische Komponente im Verlauf der Studie unverändert beibehielten. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben.

[9] bzw. Sulfonylharnstoff-Analogon [Glinid]

Für die Studien NN1250-3586 sowie NN1250-3668 betrug der Anteil der Patienten, die der relevanten Teilpopulation entsprechen, max. 11% (48 Patienten der Studie NN1250-3586) bzw. max. 35,6% (163 Patienten der Studie NN1250-3668). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation können daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden.

Bei den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen (Studie NN1250-3579) bzw. 26 Wochen (Studie NN1250-3672). Es wurden jeweils Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mind. 3 Monaten Metformin in fester Dosis als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika, darunter Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Glinide oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, erhalten haben. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Randomisierung ihre laufende Behandlung mit Ausnahme von Metformin und DPP-4-Inhibitoren beenden und wurden in der Studie NN1250-3579 im Verhältnis 3:1 einer Behandlung mit Insulin degludec (773 Patienten) oder Insulin glargin (257 Patienten), jeweils zusätzlich zu Metformin und ggf. einem DPP-4-Inhibitor, zugeordnet. Nach der 52-wöchigen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 52 Wochen an einer Extensionsstudie (Studie NN1250-3643) teilnehmen.
In der Studie NN1250-3672 wurden die 460 randomisierten Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen Insulin degludec oder Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin und/oder einem DPP-4-Inhibitor, zugeteilt.

Für die Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die während des Studienverlaufs im Vergleichsarm als alleinige orale antidiabetische Wirkstoffkomponente Metformin zusätzlich zu Insulin erhalten haben und somit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen.

In den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 entsprachen 82,5% in Studie NN1250-3579 bzw. 91,5% in Studie NN1250-3672 der in die Studien eingeschlossenen Patienten dieser relevanten Teilpopulation. Damit erscheint auf Grundlage der Gesamtpopulationen dieser Studien eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika grundsätzlich möglich. Es wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu diesen Studien in Modul 4B vollständig zur Verfügung gestellt. So fehlen zum einen (vollständige) Daten zu Endpunkten, insbesondere „bestätigte Hypoglykämien“ (Ereignisse, bei denen charakteristische hypoglykämische Symptome mit einem gemessenen Plasmaglukosewert ≤70 mg/dl einhergehen) sowie zu einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts „bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis“. Zum anderen fehlen Angaben zur Methodik sowie Ergebnisdarstellungen zur Extensionsstudie NN1250-3643 der Studie NN1250-3579. Aus den Angaben in Modul 4B geht nicht hervor, aus welchem Grund diese Extensionsstudie nicht für die Bewertung relevant ist und daher vom pharmazeutischen Unternehmer von der Bewertung ausgeschlossen wurde.

Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2-4B des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderun-

gen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA).

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

c) Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec mit Bolusinuslin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ggf. plus Metformin nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Studie NN1250-3582 herangezogen. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt, kann diese Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall bei dieser Studie von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon (Insulin glargin) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Nach dieser Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 26 Wochen an einer Extensionsstudie (Studie NN1250-3667) teilnehmen. Es wurden insgesamt 1006 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mind. 3 Monaten eine Insulintherapie mit oder ohne orale Antidiabetika erhalten haben. Mit Ausnahme von Metformin und Pioglitazon sollten alle weiteren oralen Antidiabetika zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden, die Gabe von Metformin und/oder Pioglitazon sollte während der gesamten Behandlungsphase unverändert beibehalten werden.

Für diese Studie ist jedoch nur die Teilpopulation der Patienten relevant, die gemäß der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zur Insulinkomponente ggf. ausschließlich Metformin als oralen antidiabetischen Wirkstoff erhalten haben. Wie bereits ausgeführt, weicht der pharmazeutische Unternehmer dahingehend von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, dass verschiedene orale Antidiabetika als Bestandteil der Vergleichstherapie benannt werden.
Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen der Studie NN1250-3582 wurden jedoch in Modul 4C des Dossiers nicht vorgelegt. Etwa 93%[10] der Patienten im Interventionsarm bzw. etwa 95% der im Vergleichsarm der Studie untersuchten Patienten entsprachen zwar diesen relevanten Teilpopulationen, so dass auf Grundlage der Gesamtpopulation eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika grundsätzlich möglich erscheint. Es wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu diesen Studien in Modul 4C vollständig zur Verfügung gestellt. So fehlen zum einen Daten zu dem Endpunkt „bestätigte Hypoglykämien“ (Ereignisse, bei denen charakteristische hypoglykämische Symptome mit einem gemessenen Plasmaglukose-

[10] Die Teilpopulation der mit Pioglitazon behandelten Patienten bleibt aufgrund des Verordnungs-Ausschlusses der Glitazone, Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III, unberücksichtigt.

wert ≤70 mg/dl einhergehen). Zum anderen fehlen Angaben zur Methodik sowie Ergebnisdarstellungen zur Extensionsstudie NN1250-3667 der Studie NN1250-3582. Aus den Angaben in Modul 4C läßt sich nicht nachvollziehen, aus welchem Grund diese Extensionsstudie nicht für die Bewertung relevant ist und daher vom pharmazeutischen Unternehmer von der Bewertung ausgeschlossen wurde.
Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4C des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA).
Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf. Metformin) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

d) <u>Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen:</u>

Für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zwei Studien, die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770, in die Bewertung eingeschlossen. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da in diesem Fall bei diesen Studien von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga (Insulin glargin, Insulin detemir) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann.

Anhand der Studienliste und der grundsätzlich zur Identifizierung bewertungsrelevanter Studien als geeignet zu bewertenden Einschlusskriterien des pharmazeutischen Unternehmers wurde jedoch eine weitere Studie als bewertungsrelevant eingestuft, die Studie NN1250-3585. Diese Studie wurde jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in die Bewertung eingeschlossen.
Bei allen drei Studien handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Studien mit einer Behandlungsphase von 26 Wochen (Studien, NN1250-3770 und NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3583), jeweils gefolgt von einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase. Nach der jeweiligen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 26 Wochen (NN1250-3770-ext zur Studie NN1250-3770 und NN1250-3725 zur Studie NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3644 zur Studie NN1250-3583) an einer Extensionsstudie teilnehmen. Als Bolusinsulin wurde in allen Studien Insulin aspart eingesetzt. Hinsichtlich der Basalinulin-Komponente wurde in den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 im Vergleichsarm jeweils das langwirkende Insulinanalogon Insulin glargin, in der Studie NN1250-3585 das langwirkende Insulinanalogon Insulin detemir eingesetzt. Als Therapieziel

wurde übereinstimmend ein Nüchternplasmaglukosewert von <90 mg/dl angestrebt. Auch der primäre Endpunkt stimmt in allen Studien überein: alle Studien waren darauf ausgelegt, die HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Behandlungsende zu untersuchen. Somit ergeben sich keine Hinweise, dass die Studie NN1250-3585 im Gegensatz zu den beiden vom pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung eingeschlossenen Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 grundsätzlich nicht für eine Bewertung geeignet ist.

Die Studie NN1250-3585 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Begründung „Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin verletzt" ausgeschlossen. Für die vorliegende Bewertung ist diese Eingrenzung der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien auf Studien mit einem bestimmten Insulinanalogon (Insulin glargin) nicht nachvollziehbar und nicht geeignet, der pharmazeutische Unternehmer widerspricht hiermit zudem den in Modul 4D des Dossiers angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Eine Begründung für dieses Vorgehen wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Das Einschlusskriterium des pharmazeutischen Unternehmers zur Vergleichstherapie umfasst Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) in Kombination mit kurz wirkendem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) gemäß deutschem Zulassungsstatus. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie" ausgeführt, können Studien des zu bewertenden Wirkstoffes zum Vergleich mit Insulinanaloga, die nicht die Auswirkungen einer langfristigen Behandlung auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen der Diabetes mellitus Erkrankung untersuchen, bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Aufgrund der gewählten Einschränkung auf das Insulinanalogon Insulin glargin bei Fehlen von Studien mit anderen in Deutschland zugelassenen langwirkenden Insulinanaloga (Insulin detemir) erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool als unvollständig.

Darüber hinaus werden die Studien NN1250-3644 (Extension der Studie NN1250-3583), NN1250-3770-ext (Extension der Studie NN1250-3770) sowie NN1250-3725 (Extension der Studie 1250-3585) seitens des pharmazeutischen Unternehmers von der Bewertung mit der Begründung ausgeschlossen, dass es sich hierbei nicht um randomisierte kontrollierte Studien handele.
Die Extensionsstudie NN1250-3770-ext ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da Patienten des Interventionsarms zu Beginn der Extensionsstudie von einer zulassungskonformen (zu festen Injektionszeitpunkten erfolgte Anwendung von Insulin degludec) auf eine nicht zulassungskonforme flexible Gabe von Insulin degludec umgestellt wurden. Für die Extensionsstudien NN1250-3644 sowie NN1250-3725 geht aus den in Modul 1 - 4D des Dossiers vorgelegten Unterlagen hingegen nicht hervor, dass diese Studien nicht relevant sind. Vielmehr legen die Angaben zu diesen Studien in Modul 4D nahe, dass insbesondere eine ausreichende Anzahl der Patienten die Extensionsstudie unter randomisierten Bedingungen fortgeführt hat. Somit erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool insgesamt als unvollständig.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu den seinerseits in die Bewertung eingeschlossenen Studien in Modul 4D vollständig zur Verfügung gestellt.
Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4D des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderun-

gen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA).

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz des Diabetes mellitus sowie fehlender Angaben zu Hochrechnungen und Adjustierungen im Dossier insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen in allen Teilpopulationen auszugehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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: 1. Juli 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2014).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an I.E / Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung für Insulin degludec, Humaninsulin, Metformin, Glibenclamid bzw. Glimepirid wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer" ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (Basalinsulin) als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich" dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt[11],[12]. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen.
Für Insulin degludec ist gemäß Fachinformation[13] eine einmal tägliche Anwendung vorgesehen und der Behandlungsmodus entsprechend als „kontinuierlich, 1 x täglich" dargestellt. Gemäß Fachinformation[14] liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Köpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009" angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Beispielhaft für die Kombination mit einem oralen Antidiabetikum ist die Kombination mit Metformin genannt, für die Kombination mit mehreren oralen Antidiabetika wird exemplarisch die Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt. Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin / Tablette zugrunde gelegt.
Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid, Glimepirid sowie Humaninsulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

[11] J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20–24
[12] Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013
[13] Fachinformation Insulin degludec (Tresiba®), Stand: Mai 2013
[14] Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Juli 2012

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Basalinsulin) wurden die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt, für Bolusinsulin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der Intervention basieren die Kosten auf Humaninsulin.

In der Patientenpopulation b) ist im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30% Normalinsulin zu 70% Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Beispielhaft für eine Kombination von Insulin degludec mit einem bzw. mehreren oralen Antidiabetika wurden die Kosten für Metformin bzw. Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) zugrunde gelegt; bei Kombination von Insulin degludec mit anderen oralen Antidiabetika sind hiervon abweichende Kosten möglich.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 19. Dezember 2013 eingegangen am 23. Dezember 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2014 bzw. 25. März 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und in seiner Sitzung am 10. Juni 2014 eine Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen. Das Beratungsgespräch fand am 19. Februar 2014 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2014 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. April 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Insulin degludec beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Oktober 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2014 25. März 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2014	Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	2. September 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. September 2014 30. September 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Oktober 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. 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

Vom 16. Oktober 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2014 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 21. August 2014 (BAnz AT 08.10.2014 B1), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Insulin degludec wie folgt ergänzt:

Insulin degludec

Beschluss vom: 16. Oktober 2014
In Kraft getreten am: 16. Oktober 2014
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Insulin degludec (Tresiba®) ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin plus ggf. Metformin

(Hinweis: In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne orales Antidiabetikum) im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin (plus ggf. Metformin):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Anzahl der Patienten: ca. 44 600 Patienten

b) Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Anzahl der Patienten: ca. 263 700 Patienten

c) Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Anzahl der Patienten: ca. 625 900 Patienten

d) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen:

Anzahl der Patienten: ca. 161 750 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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: 1. Juli 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf

4. Therapiekosten

a) Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung[15]	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)				
Insulin degludec[16]	100 I.E.[17]/ ml	37,8 - 75,6 I.E.	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)[16]	100 I.E. / ml	37,8 - 75,6 I.E.	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.

Kosten:

[15] jeweils größte Packung
[16] durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. / kg KG / Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“)
[17] 1 Einheit (E) Insulin degludec entspricht 1 I.E. Humaninsulin.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabe-preis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge-schriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)		
Insulin degludec	243,66 €	228,98 € [1,80 €[18]; 12,88 €[19]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[20]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[18]; 6,22 €[19]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[21]:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[22]	Anzahl/Tag	Verbrauch/ Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Ver-gleichstherapie - Humaninsulin (NPH-Insulin)	Einmal-nadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

[18] Rabatt nach § 130 SGB V
[19] Rabatt nach § 130a SGB V
[20] Festbetrag
[21] Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 2-mal täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Insulin degludec an.
[22] Anzahl Einmalnadeln / Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Oktober 2014

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)	
Insulin degludec	1 051,08 - 2 102,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	375,37 - 750,74 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[21] (Einmalnadeln)	83,22 €

b) Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Be-handlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Be-handlung (Ta-ge)	Behandlungs-tage pro Pati-ent pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit einem oralen Antidiabetikum [Metformin])[23]				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit mehreren oralen Antidiabetika [Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)])[24]				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)				

[23] Als Beispiel für ein zusätzliches orales Antidiabetikum ist exemplarisch Metformin genannt.
[24] Als Beispiel für die Kombination mit anderen Antidiabetika ist die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) genannt.

Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung[15]	Jahresdurchschnitts-verbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit einem oralen Antidiabetikum [Metformin])[23]				
Insulin degludec[16]	100 I.E.[17] / ml	37,8 - 75,6 I.E.	3 000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
Metformin	1 000 mg[25]	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit mehreren oralen Antidiabetika [Metformin + Sulfonylharnstoff - Glibenclamid oder Glimepirid])[24]				
Insulin degludec[16]	100 I.E.[17] / ml	37,8 - 75,6 I.E.	3 000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
Metformin	1 000 mg[25]	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten
Glibenclamid oder Glimepirid	3,5 mg[26] 1 - 6 mg	1,75 - 10,5 mg 1 - 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 – 1 095 Tabletten 365 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)[16]	100 I.E. / ml	37,8 - 75,6 I.E.	3 000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
Metformin	1 000 mg[25]	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[16]	100 I.E. / ml	37,8 - 75,6 I.E.	3 000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.

[25] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1000 - 3000 mg

[26] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75- 10,5 mg; bei einer Tagesdosis von mehr als 2 Tabletten wird empfohlen, die Gesamtmenge im Verhältnis 2:1 auf eine Morgen- und Abendgabe aufzuteilen

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit einem oralen Antidiabetikum [Metformin])[23]		
Insulin degludec	243,66 €	228,98 € [1,80 €[18]; 12,88 €[19]]
Metformin[20]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[18]; 0,62 €[19]]
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit mehreren oralen Antidiabetika [Metformin + Sulfonylharnstoff -Glibenclamid oder Glimepirid])[24]		
Insulin degludec	243,66 €	228,98 € [1,80 €[18]; 12,88 €[19]]
Metformin[20]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[18]; 0,62 €[19]]
Glibenclamid[20] oder Glimepirid[20]	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,82 € [1,80 €[18]; 0,31 €[19]] 14,60 - 75,07 € [1,80 €[18]; 0,47- 5,66 €[19]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[20]	89,64 €	81,62 € [1,80 € [18]; 6,22 € [19]]
Metformin[20]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[18]; 0,62 €[19]]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[20]	89,64 €	81,62 € [1,80 € [18]; 6,22 € [19]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[27]:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[22]	Anzahl/Tag	Verbrauch/ Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Humaninsulin (NPH-Insulin)	Einmal-nadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika (Insulin degludec + Metformin[23] bzw. Insulin degludec + Metformin + Sulfonylharnstoff[24])	
Insulin degludec + Metformin	1 086,25 – 2 205,70 €
Insulin degludec + Metformin + Glibenclamid bzw. Insulin degludec + Metformin + Glimepirid	1 099,25 – 2 283,68 € 1 115,86 – 2 357,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,54 - 850,26 €
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,37 - 750,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[27] (Einmalnadeln)	83,22 €

c) Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oralen Antidiabetikum [Metformin])[23]				
Insulin degludec	kontinuierlich,	kontinuierlich	365	365

[27] Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 2-mal täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Insulin degludec an.

	1 x täglich			
Humaninsulin (Bolusinsulin[28])	kontinuierlich, 3 x täglich[29]	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Bolusinsulin (mit mehreren oralen Antidiabetika [Metformin und Sulfonylharnstoff - Glibenclamid oder Glimepirid])[24]				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin[28])	kontinuierlich, 3 x täglich[29]	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin -Variante Humaninsulin + Metformin)[30]				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin[28])	kontinuierlich, 3 x täglich[29]	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin+ ggf. Metformin - Variante Humaninsulin)[30]				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin[28])	kontinuierlich, 3 x täglich[29]	kontinuierlich	365	365

[28] schnell wirkendes Humaninsulin
[29] zu den Hauptmahlzeiten
[30] In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne orales Antidiabetikum) im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung[15]	Jahresdurchschnitts-verbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne ein orales Antidiabetikum [Metformin])[23]				
Insulin degludec[16]	100 I.E.[17] / ml	15,12 - 45,36 I.E.[31]	3 000 I.E.	5 518,8 - 16 556,4 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)[16,28]	100 E / ml	15,12 - 45,36 I.E.[31]	3 000 I.E.	5 518,8 - 16 556,4 I.E.
Metformin	1 000 mg[25]	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne mehrere orale Antidiabetika [Metformin und Sulfonylharnstoff - Glibenclamid oder Glimepirid])[24]				
Insulin degludec[16]	100 I.E.[17] / ml	15,12 - 45,36 I.E.[31]	3 000 I.E.	5 518,8 - 16 556,4 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)[16,28]	100 E / ml	15,12 - 45,36 I.E.[31]	3 000 I.E.	5 518,8 - 16 556,4 I.E.
Metformin	1 000 mg[25]	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten
Glibenclamid oder Glimepirid	3,5 mg[26] 1 - 6 mg	1,75 - 10,5 mg 1 - 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 – 1 095 Tabletten 365 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin + Metformin)[30]				
Humaninsulin (NPH-Insulin)[16]	100 I.E. / ml	15,12 - 45,36 I.E.[31]	3 000 I.E.	5 518,8 - 16 556,4 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)[16,28]	100 I.E. / ml	15,12 - 45,36 I.E.[31]	3 000 I.E.	5 518,8 - 16 556,4 I.E.
Metformin	1 000 mg[25]	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin)[30]				
Humaninsulin (NPH-Insulin)[16]	100 I.E. / ml	15,12 - 45,36 I.E.[31]	3 000 I.E.	5 518,8 - 16 556,4 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsu-	100 I.E. / ml	15,12 - 45,36 I.E.[31]	3 000 I.E.	5 518,8 - 16 556,4 I.E.

[31] 40 - 60% des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. / kg KG / Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“).

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung[15]	Jahresdurchschnitts-verbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne ein orales Antidiabetikum [Metformin])[23]				
lin)[16,28]				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne orales Antidiabetikum [Metformin])[23]		
Insulin degludec	243,66 €	228,98 € [1,80 €[18]; 12,88 €[19]]
Humaninsulin (Bolusinsulin)[20]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[18]; 6,22 €[19]]
Metformin[20]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[18]; 0,62 €[19]]
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit mehreren oralen Antidiabetika [Metformin und Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])[24]		
Insulin degludec	243,66 €	228,98 € [1,80 €[18]; 12,88 €[19]]
Humaninsulin (Bolusinsulin)[20]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[18]; 6,22 €[19]]
Metformin[20]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[18]; 0,62 €[19]]
Glibenclamid[20] oder Glimepirid[20]	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,82 € [1,80 €[18]; 0,31 €[19]] 14,60 - 75,07 € [1,80 €[18]; 0,47- 5,66 €[19]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf. Metformin - Variante Humaninsulin + Metformin)[30]		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[20]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[18]; 6,22 €[19]]
Humaninsulin (Bolusinsulin)[20]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[18]; 6,22 €[19]]
Ggf. Metformin[20]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[18]; 0,62 €[19]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf. Metformin - Variante Humaninsulin)[30]		

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne orales Antidiabetikum [Metformin])[23]		
Humaninsulin (NPH-insulin)[20]	89,64 €	81,62 € [1,80 € [18]; 6,22 € [19]]
Humaninsulin (Bolusinsulin)[20]	89,64 €	81,62 € [1,80 € [18]; 6,22 € [19]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[32]:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[22]	Anzahl/Tag	Verbrauch/ Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Humaninsulin (NPH-Insulin)	Einmal-nadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika (Insulin degludec + Bolusinsulin bzw. Insulin degludec + Bolusinsulin + Metformin[23] bzw. Insulin degludec + Metformin + Sulfonylharnstoff[24])	
Insulin degludec + Bolusinsulin[28]	646,45 – 1 563,99 €
Insulin degludec + Bolusinsulin[28]+ Metformin	679,62 – 1 663,53 €
Insulin degludec + Bolusinsulin[28]+ Metformin + Glibenclamid bzw. Insulin degludec + Bolusinsulin[28] + Metformin + Glimepirid	692,62 – 1 741,51 € 709,23 – 1 815,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin + Metformin)[30]	
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin[28]) + Metformin	408,54 - 850,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin)[30]	
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin[28])	375,37 - 750,74 €

[32] Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 2-mal täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Insulin degludec an.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika (Insulin degludec + Bolusinsulin bzw. Insulin degludec + Bolusinsulin + Metformin[23] bzw. Insulin degludec + Metformin + Sulfonylharnstoff[24])	
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[32] (Einmalnadeln)	 83,22 €

d) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Be-handlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Be-handlung (Ta-ge)	Behandlungs-tage pro Pati-ent pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)[28,33]	kontinuierlich, 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humansinsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)[28]	kontinuierlich, 3 x täglich[29]	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung[15]	Jahresdurchschnitts-verbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)				
Insulin degludec[16]	100 I.E.[17] / ml	15,12 - 45,36 I.E.[31]	3 000 I.E.	5 518,8 - 16 556,4 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsu-lin)[16,28]	100 I.E. / ml	15,12 - 45,36 I.E.[31]	3 000 I.E.	5 518,8 - 16 556,4 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humansinsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)[16]	100 I.E. / ml	15,12 - 45,36 I.E.[31]	3 000 I.E.	5 518,8 - 16 556,4 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsu-lin)[16,28]	100 I.E. / ml	15,12 - 45,36 I.E.[31]	3 000 I.E.	5 518,8 - 16 556,4 I.E.

[33] Gemäß Fachinformation muss Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 mit schnell wirkendem Insulin kombiniert werden (Fachinformation Tresiba; Stand: Mai 2014)

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)		
Insulin degludec	243,29 €	228,61 € [1,80 €[18]; 12,88 €[19]]
Humaninsulin (Bolusinsulin)[20,28]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[18]; 6,22 €[19]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[20]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[18]; 6,22 €[19]]
Humaninsulin (Bolusinsulin)[20,28]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[18]; 6,22 €[19]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[34]:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[22]	Anzahl/Tag	Verbrauch/ Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Humaninsulin (NPH-Insulin)	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)	
Insulin degludec + Bolusinsulin[28]	646,45 – 1 563,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humansinsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Bolusinsulin[28]	375,37 - 750,74 €

[34] Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 2-mal täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Insulin degludec an.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[34] (Einmalnadeln)	83,22 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Oktober 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Oktober 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Dienstag, 11. November 2014
BAnz AT 11.11.2014 B1

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Insulin degludec

Vom 16. Oktober 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2014 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 21. August 2014 (BAnz AT 08.10.2014 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Insulin degludec wie folgt ergänzt:

Insulin degludec

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Insulin degludec (Tresiba®) ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   a) Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

   – Humaninsulin

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin:

   Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

   b) Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

   – Metformin plus Humaninsulin

   (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin:

   Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

   c) Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

   – Humaninsulin plus ggf. Metformin

   (Hinweis: In der Kombination mit Bolusinsulin [ohne orales Antidiabetikum] im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin (plus ggf. Metformin):

   Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

   d) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen:

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

   – Humaninsulin

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin:

   Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

   a) Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

   Anzahl der Patienten: ca. 44 600 Patienten

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[7]:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[8]	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Humaninsulin (NPH-Insulin)	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)	
Insulin degludec	1 051,08 – 2 102,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	375,37 – 750,74 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[7] (Einmalnadeln)	83,22 €

b) Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit einem oralen Antidiabetikum [Metformin])[9]				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit mehreren oralen Antidiabetika [Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)])[10]				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
oder				
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

[7] Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 2-mal täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Insulin degludec an.
[8] Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Oktober 2014.
[9] Als Beispiel für ein zusätzliches orales Antidiabetikum ist exemplarisch Metformin genannt.
[10] Als Beispiel für die Kombination mit anderen Antidiabetika ist die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) genannt.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[7]:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[8]	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Humaninsulin (NPH-Insulin)	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)	
Insulin degludec	1 051,08 – 2 102,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	375,37 – 750,74 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[7] (Einmalnadeln)	83,22 €

b) Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit einem oralen Antidiabetikum [Metformin])[9]				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit mehreren oralen Antidiabetika [Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)])[10]				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
oder				
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

[7] Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 2-mal täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Insulin degludec an.
[8] Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Oktober 2014.
[9] Als Beispiel für ein zusätzliches orales Antidiabetikum ist exemplarisch Metformin genannt.
[10] Als Beispiel für die Kombination mit anderen Antidiabetika ist die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) genannt.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung[1]	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit einem oralen Antidiabetikum [Metformin])[9]				
Insulin degludec[2]	100 I.E.[3]/ml	37,8 – 75,6 I.E.	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin	1 000 mg[11]	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit mehreren oralen Antidiabetika [Metformin + Sulfonylharnstoff – Glibenclamid oder Glimepirid])[10]				
Insulin degludec[2]	100 I.E.[3]/ml	37,8 – 75,6 I.E.	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin	1 000 mg[11]	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten
Glibenclamid oder	3,5 mg[12]	1,75 – 10,5 mg	180 Tabletten	182,5 – 1 095 Tabletten
Glimepirid	1 – 6 mg	1 – 6 mg	180 Tabletten	365 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)[2]	100 I.E./ml	37,8 – 75,6 I.E.	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin	1 000 mg[11]	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1095 Tabletten
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[2]	100 I.E./ml	37,8 – 75,6 I.E.	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit einem oralen Antidiabetikum [Metformin])[9]		
Insulin degludec	243,66 €	228,98 € [1,80 €[4]; 12,88 €[5]]
Metformin[6]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[4]; 0,62 €[5]]
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit mehreren oralen Antidiabetika [Metformin + Sulfonylharnstoff – Glibenclamid oder Glimepirid])[10]		
Insulin degludec	243,66 €	228,98 € [1,80 €[4]; 12,88 €[5]]
Metformin[6]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[4]; 0,62 €[5]]
Glibenclamid[6] oder	14,93 €	12,82 € [1,80 €[4]; 0,31 €[5]]
Glimepirid[6]	16,87 – 82,53 €	14,60 – 75,07 € [1,80 €[4]; 0,47 – 5,66 €[5]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[6]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[4]; 6,22 €[5]]
Metformin[6]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[4]; 0,62 €[5]]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)[6]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[4]; 6,22 €[5]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014

[11] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1000 – 3000 mg.
[12] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg; bei einer Tagesdosis von mehr als 2 Tabletten wird empfohlen, die Gesamtmenge im Verhältnis 2:1 auf eine Morgen- und Abendgabe aufzuteilen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin – Variante Humaninsulin)[16]				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)[14]	kontinuierlich, 3 x täglich[15]	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung[1]	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne ein orales Antidiabetikum [Metformin])[9]				
Insulin degludec[2]	100 I.E.[3]/ml	15,12 – 45,36 I.E.[17]	3 000 I.E.	5 518,8 – 16 556,4 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)[2, 14]	100 I.E./ml	15,12 – 45,36 I.E.[17]	3 000 I.E.	5 518,8 – 16 556,4 I.E.
Metformin	1 000 mg[11]	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne mehrere orale Antidiabetika [Metformin und Sulfonylharnstoff – Glibenclamid oder Glimepirid])[10]				
Insulin degludec[2]	100 I.E.[3]/ml	15,12 – 45,36 I.E.[17]	3 000 I.E.	5 518,8 – 16 556,4 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)[2, 14]	100 I.E./ml	15,12 – 45,36 I.E.[17]	3 000 I.E.	5 518,8 – 16 556,4 I.E.
Metformin	1 000 mg[11]	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten
Glibenclamid	3,5 mg[12]	1,75 – 10,5 mg	180 Tabletten	182,5 – 1 095 Tabletten
oder				
Glimepirid	1 – 6 mg	1 – 6 mg	180 Tabletten	365 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin – Variante Humaninsulin + Metformin)[16]				
Humaninsulin (NPH-Insulin)[2]	100 I.E./ml	15,12 – 45,36 I.E.[17]	3 000 I.E.	5 518,8 – 16 556,4 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)[2, 14]	100 I.E./ml	15,12 – 45,36 I.E.[17]	3 000 I.E.	5 518,8 – 16 556,4 I.E.
Metformin	1000 mg[11]	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin – Variante Humaninsulin)[16]				
Humaninsulin (NPH-Insulin)[2]	100 I.E./ml	15,12 – 45,36 I.E.[17]	3 000 I.E.	5 518,8 – 16 556,4 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)[2, 14]	100 I.E./ml	15,12 – 45,36 I.E.[17]	3 000 I.E.	5 518,8 – 16 556,4 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne orales Antidiabetikum [Metformin])[9]		
Insulin degludec	243,66 €	228,98 € [1,80 €[4]; 12,88 €[5]]
Humaninsulin (Bolusinsulin)[6]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[4]; 6,22 €[5]]
Metformin[6]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[4]; 0,62 €[5]]

[17] 40 – 60% des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009").

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[13]:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[8]	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Humaninsulin (NPH-Insulin)	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika (Insulin degludec + Metformin[9] bzw. Insulin degludec + Metformin + Sulfonylharnstoff[10])	
Insulin degludec + Metformin	1 086,25 – 2 205,70 €
Insulin degludec + Metformin + Glibenclamid bzw. Insulin degludec + Metformin + Glimepirid	1 099,25 – 2 283,68 € 1 115,86 – 2 357,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,54 – 850,26 €
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,37 – 750,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[13] (Einmalnadeln)	83,22 €

c) Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oralen Antidiabetikum [Metformin])[9]				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)[14]	kontinuierlich, 3 x täglich[15]	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Bolusinsulin (mit mehreren oralen Antidiabetika [Metformin und Sulfonylharnstoff – Glibenclamid oder Glimepirid])[10]				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)[14]	kontinuierlich, 3 x täglich[15]	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin – Variante Humaninsulin + Metformin)[16]				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)[14]	kontinuierlich, 3 x täglich[15]	kontinuierlich	365	365

[13] Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 2-mal täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Insulin degludec an.
[14] schnell wirkendes Humaninsulin.
[15] zu den Hauptmahlzeiten.
[16] In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne orales Antidiabetikum) im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit mehreren oralen Antidiabetika [Metformin und Sulfonylharnstoff – Glibenclamid oder Glimepirid])[10]		
Insulin degludec	243,66 €	228,98 € [1,80 €[4]; 12,88 €[5]]
Humaninsulin (Bolusinsulin)[6]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[4]; 6,22 €[5]]
Metformin[6]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[4]; 0,62 €[5]]
Glibenclamid[6]	14,93 €	12,82 € [1,80 €[4]; 0,31 €[5]]
oder		
Glimepirid[6]	16,87 – 82,53 €	14,60 – 75,07 € [1,80 €[4]; 0,47 – 5,66 €[5]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf. Metformin – Variante Humaninsulin + Metformin)[16]		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[6]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[4]; 6,22 €[5]]
Humaninsulin (Bolusinsulin)[6]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[4]; 6,22 €[5]]
Ggf. Metformin[6]	18,78 €	16,36 € [1,80 €[4]; 0,62 €[5]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf. Metformin – Variante Humaninsulin)[16]		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[6]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[4]; 6,22 €[5]]
Humaninsulin (Bolusinsulin)[6]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[4]; 6,22 €[5]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:[18]

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[8]	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Humaninsulin (NPH-Insulin)	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika (Insulin degludec + Bolusinsulin bzw. Insulin degludec + Bolusinsulin + Metformin[9] bzw. Insulin degludec + Metformin + Sulfonylharnstoff[10])	
Insulin degludec + Bolusinsulin[14]	646,45 – 1 563,99 €
Insulin degludec + Bolusinsulin[14] + Metformin	679,62 – 1 663,53 €
Insulin degludec + Bolusinsulin[14] + Metformin + Glibenclamid bzw.	692,62 – 1 741,51 €
Insulin degludec + Bolusinsulin[14] + Metformin + Glimepirid	709,23 – 1 815,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin – Variante Humaninsulin + Metformin)[16]	
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin[14]) + Metformin	408,54 – 850,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin – Variante Humaninsulin)[16]	
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin[14])	375,37 – 750,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[18] (Einmalnadeln)	83,22 €

[18] Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 2-mal täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Insulin degludec an.

d) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)[14, 19]	kontinuierlich, 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humansinsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)[14]	kontinuierlich, 3 x täglich[15]	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung[1]	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)				
Insulin degludec[2]	100 I.E.[3]/ml	15,12 – 45,36 I.E.[17]	3 000 I.E.	5 518,8 – 16 556,4 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)[2, 14]	100 I.E./ml	15,12 – 45,36 I.E.[17]	3 000 I.E.	5 518,8 – 16 556,4 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humansinsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)[2]	100 I.E./ml	15,12 – 45,36 I.E.[17]	3 000 I.E.	5 518,8 – 16 556,4 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)[2, 14]	100 I.E./ml	15,12 – 45,36 I.E.[17]	3 000 I.E.	5 518,8 – 16 556,4 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)		
Insulin degludec	243,29 €	228,61 € [1,80 €[4]; 12,88 €[5]]
Humaninsulin (Bolusinsulin)[6, 14]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[4]; 6,22 €[5]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[6]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[4]; 6,22 €[5]]
Humaninsulin (Bolusinsulin)[6, 14]	89,64 €	81,62 € [1,80 €[4]; 6,22 €[5]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[20]:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[8]	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Humaninsulin (NPH-Insulin)	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

[19] Gemäß Fachinformation muss Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 mit schnell wirkendem Insulin kombiniert werden (Fachinformation Tresiba; Stand: Mai 2014).

[20] Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 2-mal täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Insulin degludec an.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)	
Insulin degludec + Bolusinsulin[14]	646,45 – 1 563,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humansinsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Bolusinsulin[14]	375,37 – 750,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen[20] (Einmalnadeln)	83,22 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Oktober 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Oktober 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Insulin degludec eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel" zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Insulin degludec

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Insulin degludec

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Insulin degludec
- **Handelsname:** Tresiba®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novo Nordisk Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2014
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-05-01-D-109)

- Modul 1 (606.3 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-495/2014-04-28_Modul1_Insulin%20degludec.pdf)
- Modul 2 (590.8 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-496/2014-04-28_Modul2_Insulin%20degludec.pdf)
- Modul 3A (2.7 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-497/2014-04-28_Modul3A_Insulin%20degludec.pdf)

- Modul 3B (2.8 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-498/2014-04-28_Modul3B_Insulin%20degludec.pdf)
- Modul 3C (2.8 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-499/2014-04-28_Modul3C_Insulin%20degludec.pdf)
- Modul 3D (2.8 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-500/2014-04-28_Modul3D_Insulin%20degludec.pdf)
- Modul 4A (1.7 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-501/2014-04-28_Modul4A_Insulin%20degludec.pdf)
- Modul 4B (3.2 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-502/2014-04-28_Modul4B_Insulin%20degludec.pdf)
- Modul 4C (2.3 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-503/2014-04-28_Modul4C_Insulin%20degludec.pdf)
- Modul 4D (2.7 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-504/2014-04-28_Modul4D_Insulin_degludec.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1.9 MB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-109/Informationen%20zur%20zVT_Insulin%20degludec.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation Insulin degludec (Tresiba®)

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 ist:

- In der Monotherapie:
  Humaninsulin
- In der Kombination mit einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin):
  Metformin plus Humaninsulin
  (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)
- In der Kombination mit Bolusinsulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum):
  Humaninsulin plus ggf. Metformin*
  *In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne orales Antidiabetikum) im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert

Der G-BA geht davon aus, dass in der antidiabetischen Therapiesituation, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird, eine alleinige orale antidiabetische Therapie nicht in Frage kommt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 ist:

Humaninsulin

Stand der Information: Juni 2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft (5. Kap. § 6 VerfO), in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen

Vergleichstherapie erforderlich macht.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2014 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (548.1 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-505/2014-07-30_A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
- Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (2.6 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-506/Unterlage%20nach%205.%20Kapitel%20%C2%A7%2017%20Abs.%201%20VerfO.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2014
- Mündliche Anhörung: 08.09.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Insulin degludec - 2014-05-01-D-109*

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Insulin degludec - 2014-05-01-D-109*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht

werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.09.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 15.06.2014 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/121/)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 08.09.2014 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Insulin degludec

Stand: 02.09.2014

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1] Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novo Nordisk Pharma GmbH	22.08.2014
Dr. Kristin Sari (Carl-Thiem-Klinikum Cottbus gGmbH)	01.08.2014
Dr. Erik Wizemann (Internist, Diabetologe DDG)	08.08.2014
Dr. Christoph Axmann (Privat-Nerven-Klinik Dr. Fontheim)	11.08.2014
PD Dr. Sigrun Merger (Uniklinikum Ulm)	12.08.2014
Prof. Dr. Norbert Hermanns (Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim)	13.08.2014
Prof. Harald Schmechel	18.08.2014
Dr. med. Tobias Schade (Diabetologische Schwerpunktpraxis, Bernau bei Berlin)	19.08.2014
MSD SHARP & DOHME GMBH	20.08.2014
Prof. Markolf Hanefeld (Studienzentrum Prof. Hanefeld, GWT-TUD GmbH)	20.08.2014
Dr. Tobias Ohde (Ambulantes Diabetes-Zentrum Essen-Nord)	20.08.2014
Dr. Oliver Schubert (Ärztehaus am ZOB, Buxtehude)	20.08.2014
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	21.08.2014
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	21.08.2014
Dr. Elmar Jaeckel (Medizinische Hochschule Hannoverr)	21.08.2014
Dr. med. G. Hubertus Schreiber (Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie, Stuttgart)	21.08.2014
Boehringer Ingelheim Deutschland GmbH	21.08.2014
Lilly Deutschland GmbH	21.08.2014
Dr. Jörg Lüdemann (Schwerpunktspraxis Diabetes Falkensee)	21.08.2014
Dr. Martina Lange (Internistin, Diabetologi, Rheinbach)	21.08.2014
Dr. Björn Paschen (Diabetologische Schwerpunktpraxis Harburg)	22.08.2014
Dr. Gregor M. Hess (Diabetologische Schwerpunktpraxis Worms)	22.08.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2014
Dr. Dirk Hennig (Diabetesschwerpunktpraxis Dr. Hennig, Diabetesschwerpunktpraxis DM König, Meißen)	22.08.2014
Novartis Pharma GmbH	22.08.2014
Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH	22.08.2014
Toralf Schwarz (Diabetologische Schwerpunktpraxis, Zwenkau)	22.08.2014
Prof. Dr. med. G. H. Scholz (St. Elisabeth-Krankenhaus Leipzig)	22.08.2014

Novo Nordisk Pharma GmbH	22.08.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Novo Nordisk Pharma GmbH	Dr. Katharina Thiele
Novo Nordisk Pharma GmbH	Lisa Seitz
Novo Nordisk Pharma GmbH	Dr. Birgit Wilhelm
Novo Nordisk Pharma GmbH	Dr. Marcus Niemeyer
MSD SHARP & DOHME GMBH	Dr. Thomas Bartmus, MPH
MSD SHARP & DOHME GMBH	Dr. Bernd Hörner
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Dr. Klaus Bornholdt
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Dr. Franz-Werner Dippel
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Dr. Dr. med. Andrej Zeyfang
Boehringer Ingelheim Deutschland GmbH	Michael Urbich
Boehringer Ingelheim Deutschland GmbH	Dr. Thomas Roth
Lilly Deutschland GmbH	Prof. Dr. Beate Kretschmer
Lilly Deutschland GmbH	Juliane Darowski
Dr. Jörg Lüdemann (Schwerpunktspraxis Diabetes Falkensee)	Dr. Jörg Lüdemann
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Tina Orben
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Dr. Andrej Rasch
Novartis Pharma GmbH	Helen Hager
Novartis Pharma GmbH	Dr. Stephan Hupfer

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novo Nordisk Pharma GmbH, Dr. Katharina Thiele	Ja	Ja	Ja	Nein		
Novo Nordisk Pharma GmbH, Lisa Seitz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk Pharma GmbH, Dr. Birgit Wilhelm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk Pharma GmbH, Dr. Marcus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Niemeyer						
MSD SHARP & DOHME GMBH, Dr. Thomas Bartmus, MPH	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD SHARP & DOHME GMBH, Dr. Bernd Hörner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dr. Klaus Bornholdt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dr. Franz-Werner Dippel	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	nein
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Dr. Dr. med. Andrej Zeyfang	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Deutschland GmbH, Michael Urbich	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim Deutschland GmbH, Dr. Thomas Roth	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH, Prof. Dr. Beate Kretschmer	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Lilly Deutschland GmbH, Juliane Darowski	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schwerpunktspraxis Diabetes Falkensee, Dr. Jörg Lüdemann	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., Tina Orben	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH, Helen Hager	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH, Dr. Stephan Hupfer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	22. August 2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec / Tresiba®
Stellungnahme von	*Novo Nordisk Pharma GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 30.7.2014 hat das IQWiG eine Dossierbewertung zu Insulin degludec gemäß § 35a SGB V zu dem Auftrag A14-13 publiziert. In dieser Dossierbewertung kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Insulin degludec nicht belegt werden konnte. Novo Nordisk möchte nachfolgend Stellung zu den vom IQWiG in der Dossierbewertung kritisierten Punkten nehmen und zusätzliche neue Daten präsentieren. Die zusätzlichen, unterstützenden Daten stammen aus neuen meta-analytischen Vergleichen und aus der Versorgungsrealität und helfen, weiteren Einblick in die Vorteile von Insulin degludec zu erhalten und ergänzen die Ergebnisse aus den randomisierten klinischen Studien. Des Weiteren präsentiert Novo Nordisk eine Berechnung der Kosten unter Berücksichtigung von Insulinverbrauchs-Spannen und geht damit auf die Anmerkungen des IQWiGs ein.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unvollständigkeit des Dossiers und Veröffentlichung von Daten aus Modul 5 Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung von Insulin degludec zu dem Schluss, dass kein Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin degludec festgestellt werden konnte, da das vorgelegte Dossier inhaltlich unvollständig sei. Diese Einschätzung teilt Novo Nordisk nicht. Novo Nordisk ist der Auffassung, dass das Dossier zu Insulin degludec inhaltlich vollständig ist. Die Einschätzung des IQWiG wird vorrangig damit begründet, dass das Dossier in den öffentlich zugänglichen Modulen 1 bis 4 nicht alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen enthalten habe. Das IQWiG bestätigt gleichzeitig, dass die notwendigen Informationen dem Modul 5 hätten entnommen werden können. Novo Nordisk hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (und somit dem IQWiG) alle Informationen zur Verfügung gestellt. Das Modul 5 eines Dossiers zur Nutzenbewertung enthält jedoch auch Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse und ist aus diesem Grund grundsätzlich nicht zur Veröffentlichung vorgesehen. Vor diesem Hintergrund hat Novo Nordisk lediglich der allgemeinen, nicht-spezifizierten Anfrage des IQWiG nach Benutzung und der damit verknüpften Veröffentlichung von Daten aus dem ver-	Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
traulichen Teil des Dossiers (Modul 5) widersprochen, um Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse und die Innovationskraft des Unternehmens zu schützen.	von Insulin degludec ist daher nicht belegt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie Insulinanaloga und Übertragbarkeit der Ergebnisse *IQWiG Kommentar I 2.2, I 2.7, II 2.2, II 2.7: Übertragbarkeit von Ergebnissen von Insulin Analoga* Position von Novo Nordisk: Novo Nordisk begrüßt**,** dass das IQWiG die Übertragbarkeit der Ergebnisse der von Novo Nordisk vorgelegten Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin zumindest teilweise anerkennt. Novo Nordisk sieht Insulinanaloga jedoch ohne Einschränkung der Endpunkte als zweckmäßige Vergleichstherapie an und widerspricht der Einschätzung des IQWiG zur fehlenden Übertragbarkeit der Ergebnisse bezüglich mikro- und makrovaskulärer Endpunkte. Dies ist bereits im Dossier an verschiedenen Stellen aus-	Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt. Für Insulin-Analoga besteht nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vorteil, noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen stellt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Humaninsulin die zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet dar[35,36,37,38]. Der pharmazeutische Unternehmer definiert hiervon abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch

[35] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-03 [online]. 26.02.2019. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf

[36] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-04 [online]. 15.12.2005. (IQWiG-Berichte; Band 3). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geführt und begründet (z.B. Modul 3b, Seite 14, Abschnitt 3.1.2) Insulinanaloga sind in der Versorgungsrealität etablierte Wirkstoffe. Weltweit werden Insulinanaloga in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) und Typ 2 (T2DM) eingesetzt. Internationale Leitlinien empfehlen Insulinanaloga zur Behandlung von T1DM und T2DM (1) auf Grund ihres Vorteils hinsichtlich Verminderung von nächtlichen Hypoglykämien (2). Ihre Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Humaninsulin sowie untereinander wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. Die im Juni 2012 publizierte Langzeitstudie ORIGIN zeigt zudem, dass das lang wirkende Insulin glargin bei Patienten mit T2DM mit kardiovaskulärem Risiko bzgl. kardiovaskulärer Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte mit der Standardtherapie vergleichbar ist (3), so dass die Vergleichbarkeit hinsichtlich makrovaskulärer Endpunkte auch durch eine explizite randomisierte klinische Studie belegt ist. Das Bundesministerium für Gesundheit beanstandete 2013 zwar das Vorhaben des G-BA, Humaninsulin und Insulinanaloga in einer Festbetragsgruppe zusammen zu fassen, dennoch hat der G-	nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden[35,36,37,38]. Solche Studien wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.

[37] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A05-01 [online]. 18.02.2010. (IQWiG-Berichte; Band 70). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf

[38] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A05-02 [online]. 30.03.2007. (IQWiG-Berichte; Band 22). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
BA in dieser Beschlussvorlage seine Grundhaltung dokumentiert, dass der therapeutische Nutzen von Insulinanaloga und Humaninsulin vergleichbar ist (4). Zitat: „Danach erweisen sich die in die vorliegenden Festbetragsgruppen einbezogenen Wirkstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.“ Bereits in früheren Verfahren stellte der G-BA den vergleichbaren Nutzen zwischen Humaninsulin und Insulinanaloga fest: „… das Ziel der Behandlung des T2DM mit lang wirkenden Insulinanaloga ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist ….“ (5). Neben der Tatsache, dass Insulinanaloga weltweit in der Versorgung etablierte Wirkstoffe sind und Langzeitergebnisse ein vergleichbares Risikoprofil für Insulinanaloga zeigen, ist insbesondere aus dem vom G-BA festgestellten therapeutisch vergleichbaren Nutzen die Vergleichbarkeit von Humaninsulin und Insulinanaloga und somit die uneingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse gegeben.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie Insulinanaloga + orale Antidiabetika (OAD) *IQWiG Kommentar in II 2.2: Der pU benennt jegliche OAD anstelle von Metformin ohne dies hinreichend zu begründen* Position von Novo Nordisk: Für die Kombination Insulin degludec + OAD und Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD (AWG B & AWG C) sieht der G-BA als ZVT	Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie bereits ausgeführt, liegen

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Humaninsulin + Metformin an. Novo Nordisk widerspricht dieser Ansicht und sieht mehrere OAD (auch Mehrfachkombination) in Kombination mit Insulinanaloga als ZVT an. Dies ist bereits im Dossier an verschiedenen Stellen ausgeführt und begründet (z.B.: Modul 3B, Seite 15, Abschnitt 3.1.2). Nationale wie internationale Leitlinien (1, 6) empfehlen bei Nichterreichen der Blutzuckerziele die zeitnahe und individualisierte Mehrfachkombination von Wirkstoffen verschiedener Klassen. Das American Diabetes Association (ADA) / European Association for the Study of Diabetes (EASD) Consensus Statement spricht sich deutlich für eine zeitnahe und patientenindividuelle Kombinationstherapie mit den adäquaten Wirkstoffen aus(1). Dabei soll die patientenspezifische Situation berücksichtigt und z. B. Wirkstoffverträglichkeit, Nebenwirkungen, individuelles Hypoglykämierisiko oder das Erreichen von Körpergewichtszielen bei der Wahl der OAD mit in Betracht gezogen werden. Aus diesen Empfehlungen ergibt sich eine Auswahl von zahlreichen möglichen Kombinationen von Insulin mit OAD. Dies spiegelt sich auch im Versorgungsalltag in Deutschland wider. Neben Metformin kommen vor allem Sulfonylharnstoffe und Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV)-Inhibitoren zum Einsatz (7). Metformin alleine kann also nicht für alle Patienten in Verbindung mit Insulin eine zweckmäßige Therapie darstellen. Vielmehr besteht ein Bedarf nach anderen OAD bzw. mehreren OAD aus verschiedenen Wirkstoffklassen als Kombinationspartner zu Insulin, um eine optimale und patientenindividuelle	für die weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen oralen Antidiabetika im Gegensatz zu Metformin keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vor.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Versorgung zu gewährleisten. Aus diesem Grund betrachtet Novo Nordisk im Anwendungsgebiet B und C Insulinanaloga in Kombination mit OAD als zweckmäßige Vergleichstherapie.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hypoglykämie: Definition, Relevanz, Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin, neue Studiendaten *IQWiG Kommentar: II 2.4.2 „es fehlen in Modul Daten zu bestätigten Hypoglykämien (Ereignisse, bei denen sowohl hypoglykämische Symptome auftraten und gleichzeitig ein Plasmaglucosewert von < 70 mg/dl)* Position von Novo Nordisk: Laut der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) ist „jede Hypoglykämie… potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld“ (6). Daher kommt dem Vermeiden von Hypoglykämien eine besondere Bedeutung bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus zu. Daten zur Inzidenz von Hypoglykämien stammen zumeist aus klinischen Studien. Daten zu Hypoglykämien aus der klinischen Versorgungsrealität sind dagegen selten dokumentiert. Die „Hypoglycaemia Assessment Tool” (HAT) Studie, die größte und umfassendste Studie ihrer Art mit weltweit 27,585 Patienten, erfasst die Hypoglykämiedaten von Menschen mit Diabetes unter Insulinbehandlung aus der klinischen Versorgungsrealität (8). Folgende Ergebnisse zu Hypoglykämien konnten gezeigt werden: - 83% der T1DM und 46,5% der T2DM Patienten hatten eine Hypoglykämie in einem Zeitraum von 4 Wochen	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- 40,6% der T1DM und 15,9% der T2DM Patienten hatten eine nächtliche Hypoglykämie in einem Zeitraum von 4 Wochen - 14,4% der T1DM und 8,9% der T2DM Patienten hatten eine schwere Hypoglykämie in einem Zeitraum von 4 Wochen - Die Inzidenz an Hypoglykämien betrug in dieser Erhebung 73,3 bzw. 19,3 Hypoglykämien pro Patientenjahr für respektive T1DM bzw. T2DM Patienten Die Daten der deutschen Patienten in der Studie zeigen vergleichbare Ergebnisse zu der Auswertung der globalen Patientengruppe. Diese Daten unterstreichen die Wichtigkeit der Vermeidung von Hypoglykämien bei der Therapie des Diabetes mellitus. Der Blutzucker-Schwellenwert für Hypoglykämien wird von verschiedenen Fachgesellschaften bzw. Behörden unterschiedlich definiert: - ≤70 mg/dl (3,9 mmol/l) (European Medicines Agency (EMA)) (9) **geändert von 2006 EMA Guideline von: <54,1 mg/dl (3,0 mmol/l) (EMA. CPMP/EWP/1080/00. 2006**) - ≤70 mg/dl (3,9 mmol/l) (ADA) (10) - <72 mg/dl (4,0 mmol/l) (Canadian Diabetes Association) (11)	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die deutschen Fachgesellschaften machen in ihren Leitlinien keine Angaben bzgl. eines Schwellenwerts für Hypoglykämien. In Anlehnung an die EMA Definition mit einem Schwellenwert von < 54,1 mg/dl (3,0 mmol/l) von 2006 (siehe oben) wurde in den Novo Nordisk Zulassungsstudien die hypoglykämische Schwelle mit 3,1 mmol/l angesetzt. <u>Dies lässt sich wie folgt begründen:</u> Laut einer Auswertung durch Swinnen et al. (2009) von 3.912 Patienten mit T2DM führte eine Herabsetzung des Hypoglykämie-Schwellenwerts von 3,9 mmol/l auf 3,1 mmol/l zu einer deutlichen Reduktion des Anteil an Patienten mit Hypoglykämien und der Anzahl hypoglykämischer Ereignisse. Auch verringerte sich der Anteil an Patienten mit asymptomatischen Hypoglykämien (12). An dieser Stelle ist es wichtig zu betonen, dass der von der <u>ADA gewählte Schwellenwert von 3,9 mmol/l nicht mit einer klinisch relevanten Grenze gleichzusetzen</u> ist, d.h., es besteht kein zwingend erforderlicher Therapiebedarf. Der Schwellenwert dient somit nicht dazu, die Häufigkeit klinisch bedeutsamer Hypoglykämien zu ermitteln, sondern ist vielmehr als Warnsignal für den Patienten zu verstehen, um einer klinisch relevanten Hypoglykä-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mie vorzubeugen (13, 14). Damit ein prophylaktischer Schwellenwert vom Patienten als klinisch relevant verstanden wird, muss er naturgemäß höher liegen als ein Grenzwert, ab dem eine Schadwirkung mit großer Sicherheit eintritt, um dem Patienten ausreichend Zeit für das Ergreifen von Gegenmaßnahmen zu ermöglichen. In Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der glykämischen Schwellen wurden intraindividuelle Schwankungen von etwa 0,2 mmol/l beim Gesunden gefunden (15). Auch bei Patienten mit Diabetes sind glykämische Schwellen dynamisch und werden durch viele Faktoren beeinflusst, wie z. B. durch die Qualität der glykämischen Kontrolle oder die Entstehung einer gestörten Hypoglykämiewahrnehmung (16). Insofern wird bei der Übertragung der Schwelle von 3,9 mmol/l auf klinisch-wissenschaftliche Maßstäbe die tatsächliche Frequenz hypoglykämischer Episoden zwangsläufig überschätzt. Die enge Nähe dieses Wertes zu physiologischen Glukosekonzentrationen in Verbindung mit Messungenauigkeiten und intraindividuellen Schwankungen erlaubt keine definitive Prognose oder gar Diagnose über eine relevante, d. h. den Patienten gefährdende und damit behandlungsbedürftige Hypoglykämie.	
Aus Sicht von Novo Nordisk ist es daher geboten, Ereignisse mit deutlich erniedrigtem Blutzuckermesswert auch oder gerade ohne subjektiv wahrgenommene Symptome als Hypoglykämien zu erfassen und bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Der in	Um die für die Nutzenbewertung patientenrelevante Zielgröße „Hypoglykämie“ adäquat abzubilden, sollte die Definition einer Hypoglykämie (*Bestätigte, symptomatische Hypoglykämie*) auf Grundlage Hypoglykämie-assoziierter Symptome <u>zusammen</u> mit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den Zulassungsstudien verwendete und mit der Zulassungsbehörde (FDA) vereinbarte Schwellenwert von 3,1 mmol/l ist nach Ansicht von Novo Nordisk hierfür in besonderer Weise geeignet, Patienten ohne Symptomwahrnehmung unterhalb dieser Schwelle weisen häufig eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung auf und sind damit zu einer besonders durch Hypoglykämien gefährdeten und belasteten Subgruppe von Menschen mit Diabetes zuzuordnen. <u>Neue Studiendaten:</u> In diesem Zusammenhang präsentiert Novo Nordisk weitere, erst nach Einreichung des Nutzendosiers ausgewertete neue Daten und unterstreicht damit, dass der patientenrelevante Vorteil der Reduktion von nächtlichen Hypoglykämien unter Insulin degludec gegenüber der Vergleichstherapie Insulin glargin <u>unabhängig</u> von der gewählten Hypoglykämiedefinition ist. In einer aktuellen, auf dem ADA 2014 vorgestellten Post-hoc Meta-Analyse der 6 RCTs der Phase 3a Treat-to-Target Studien (26 oder 52 Wochendaten, 4 Studien T2DM, 2 Studien T1) versus Insulin glargin wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Hypoglykämiedefinitionen durchgeführt (17): - Nächtliche Hypoglykämie, ursprüngliche Definition (PG ≤ 56 mg/dl oder schwere Hypoglykämie mit benötigter Hilfe). - Bestätigte, nächtliche Hypoglykämien mit Symptomen	einer bestätigenden Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes erfolgen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Bestätigte, nächtliche Hypoglykämien mit ADA-Definition (symptomatisch und PG ≤ 70 mg/dl) - Ausdehnung der Nachtperiode auf 8 Stunden mit zwei unterschiedlichen Zeitdefinitionen (21:59–5:59 und 0:01–7:59) Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse zeigten, dass auch unter Anwendung der ADA Definition für T2DM sowohl bei insulinnaiven (Rate Ratio 0,73 (0,56, 0,97)) bzw. in der Erhaltungsphase nach 16 Wochen Therapie (Rate Ratio 0,62 (0,45, 0,84)) als auch unter Basis-Bolus-Therapie (Rate Ratio 0,72 (0,55, 0,93)) bzw. in der Erhaltungsphase nach 16 Wochen Therapie (Rate Ratio 0,70 (0,51, 0,96)) eine signifikante Reduktion nächtlicher Hypoglykämien beobachtet werden konnte. Bei Patienten mit T1DM ließ sich ebenfalls eine Reduktion der Rate nächtlicher Hypoglykämien zeigen, dies war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Verringerung der Rate nächtlicher Hypoglykämien war vergleichbar mit der Verringerung der Rate nächtlicher Hypoglykämien in der ursprünglichen von Novo Nordisk angewendeten Definition(17).	

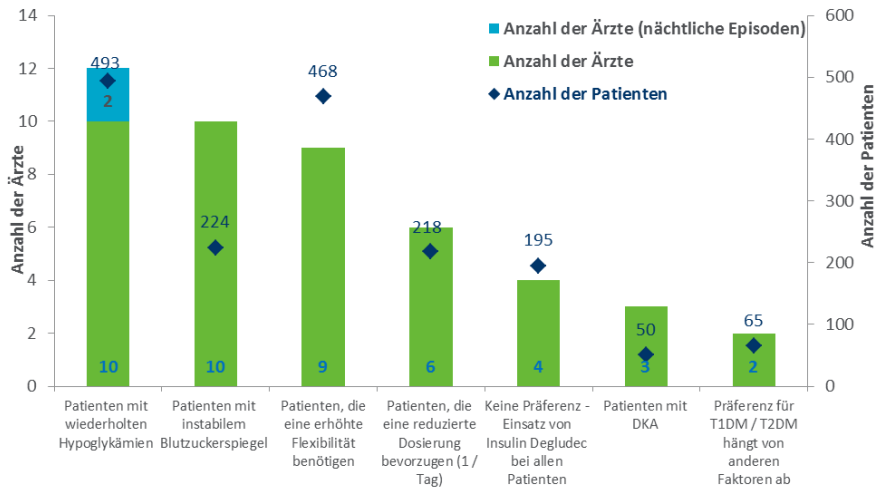
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ergebnisse des klinischen Entwicklungsprogramms von Insulin degludec und neue Studiendaten Insulin degludec (Tresiba®) ist ein Basalinsulin mit neuem Verzögerungsmechanismus. Dieser Mechanismus resultiert in einer dosis-unabhängigen Halbwertszeit von ca. 25 h und einer langsamen, gleichbleibenden Resorption, die ein flaches und stabiles Glucose-senkendes Wirkprofil über die Dauer von 42 Stunden bietet. Insulin degludec hat eine viermal niedrigere tägliche Variabilität für die Blutzucker senkende Wirkung im Vergleich zu Insulin glargin (18). Durch das lange und homogene Wirkprofil erlaubt Insulin degludec als einziges derzeit zugelassenes Basalinsulin bei Bedarf explizit eine flexible Anpassung der Injektionszeitpunkte ohne Beeinträchtigung der Wirksamkeit oder Sicherheit im Vergleich zu Insulin glargin. Der Mindestabstand zwischen 2 Injektionen muss hierbei immer mindestens 8 Stunden betragen. Eine vorab geplante Meta-Analyse ergab in der Gesamtschau der Daten zum T1DM und T2DM für Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin (angewendet entsprechend der Zulassung) eine statistisch signifikante Überlegenheit hinsichtlich der geringeren Anzahl bestätigter nächtlicher Hypoglykämien (isoliert auch bei T2DM sowie bei T1DM in der Erhaltungsphase). Dabei wurde Insulin degludec jeweils mit der Abendmahlzeit und Insulin glargin immer zur gleichen Tageszeit (z. B. abends) appliziert (19). Die Reduktion von Hypoglykämien wurde zudem bei Patienten mit T2DM mit einem niedrigeren durchschnittlichen Nüchternplasmaglucosewert (NPG) bei Insulin degludec erreicht als bei	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insulin glargin. Die Wahrscheinlichkeit, das NPG-Ziel ohne bestätigte nächtliche Hypoglykämie zu erreichen, war mit 82% signifikant höher unter Insulin degludec (20) Zudem berichteten Patienten, die Insulin degludec verwendeten, eine höhere Lebensqualität im Vergleich zu Patienten, die mit Insulin glargin behandelt waren (21). In einer Meta-Analyse der klinischen Studien wurde gezeigt, dass bei vergleichbarer glykämischer Kontrolle die angewendete Dosis für Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin um 10-13% niedriger war (22). Durch seltenere Injektionen (bei allen Patienten einmal täglich) und der Möglichkeit eines geringeren Bedarfes an Blutzuckerselbstmessungen (durch die Reduktion von Hypoglykämien und den damit verbundenen verminderten Blutzuckerkontrollen) kann durch die Verwendung von Insulin degludec auch Verbrauchsmaterial und damit Kosten eingespart werden. Diese neuen Eigenschaften bieten somit die Möglichkeit einer konstanteren Abdeckung des Basalinsulinbedarfs, für eine höhere Anzahl an Patienten das Erreichens eines Nüchternblutzuckerwertes im unteren Normbereich ohne Hypoglykämien und eine bis dato nicht mögliche zeitliche Flexibilität der Basalinsulingabe. <u>Neue Studiendaten</u> In einer Meta-Analyse der klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass signifikant niedrigere durchschnittliche Nüchternplasmaglucosewerte (NPG) mit Insulin degludec vs Insulin glargin in	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
T1DM Patienten und Insulin naiven T2DM Patienten (beide P<0,05) erreicht werden konnten. Bei Patienten mit T2DM in Basal-Bolus Therapie wurde ebenfalls ein niedrigerer durchschnittlicher NPG-Wert mit Insulin degludec vs Insulin glargin erreicht.Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (22). Weitere Meta-Analysen von Insulin degludec vs Insulin glargin konnten folgende Ergebnisse zeigen: - Signifikant niedrigere Intra-individuelle Blutzuckerschwankung mit Insulin degludec (23) - Signifikant niedrigere Rate an Hypoglykämien (-27%) mit Insulin degludec bei T2DM Patienten in Basal-Bolus Therapie mit wiederholten Hypoglykämien (24) - Signifikant niedrigere Rate an Hypoglykämien (-22%) und nächtlichen Hypoglykämien (-37%) mit Insulin degludec bei Patienten mit T2DM und einem BMI von >30kg/m^2 (25) - Signifikant niedrigere Rate an nächtlichen Hypoglykämien (-36%) mit Insulin degludec bei Patienten mit T1DM mit Bedarf an hohen Insulin Dosen (0,45U/kg) (26) - Signifikant niedrigere Rate an Hypoglykämien (-21%) und nächtlichen Hypoglykämien (-29%) mit Insulin degludec bei Patienten mit T2DM und einer Diabetesdauer > 10 Jahre (27) - Signifikant niedrigere Rate an Hypoglykämien (-33%) mit	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einem Blutzuckerwert < 2,3 mmol/l mit Insulin degludec bei Patienten mit T2DM (28)	
Erste Erfahrungen aus der klinischen Versorgungsrealität mit Insulin degludec **Erfahrungsberichte von Ärzten aus Deutschland und vier weiteren europäischen Ländern** In einer Befragung wurden erste Erfahrungen aus der klinischen Praxis von 130 Ärzten in fünf europäischen Ländern geschildert. Die Aussagen der Befragten repräsentieren einen Patientenpool von 2.088 Menschen mit T1DM und T2DM (29). Von den 130 Ärzten stammten 100 aus Deutschland und berichteten im dritten Monat nach Verfügbarkeit von Insulin degludec auf dem deutschen Markt über ihre bisherigen Therapieerfahrungen. 1. <u>Fragestellung: Welche Patienten profitieren aus Sicht der Ärzte am meisten?</u> Auf die Frage nach bestimmten <u>Präferenzen</u> bei der Auswahl der Patienten, die sie mit Insulin degludec behandeln, wurde von den Ärzten neben wiederkehrenden hypoglykämischen Ereignissen und dem Bedarf an erhöhter Flexibilität auch die Instabilität des Blutzuckerspiegels genannt (siehe Abbildung 1)	Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO des G-BA). Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).

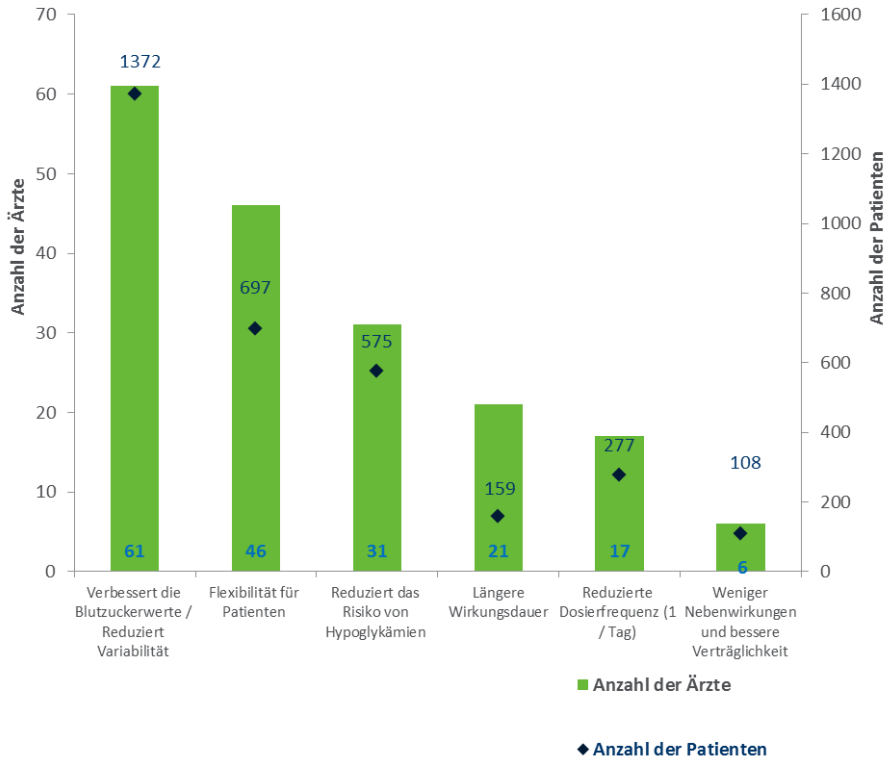
Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Abbildung 1: Patiententypen, die Ärzte bei der Verordnung von Insulin degludec präferieren (es konnte mehr als eine Antwort gegeben werden) 2. <u>Fragestellung: Was sind die wahrgenommenen Hauptvorteile von Insulin degludec?</u> Die Beschreibung der konkret im Praxisalltag beobachteten Vorteile einer Behandlung mit Insulin degludec unterstreicht die genannte Präferenz der Ärzte bei der Auswahl geeigneter Patienten bezüglich einer sicheren Blutzuckerkontrolle, erhöhter Flexibilität	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

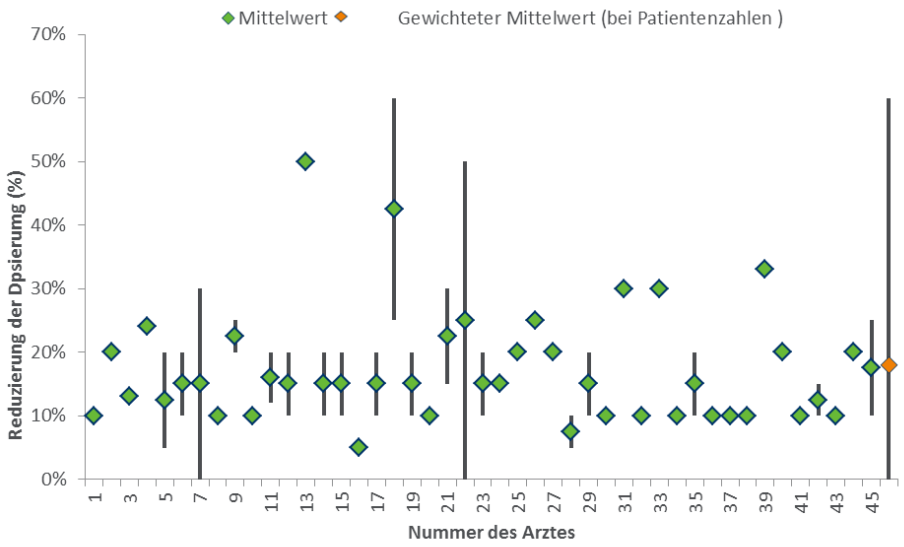
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sowie die wahrgenommene Reduktion des Risikos hypoglykämischer Ereignisse. So gaben 61 Ärzte an, dass sie eine verbesserte Blutzuckerkontrolle bei ihren Patienten (N=1.372) feststellten. Einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten durch die erhöhte Flexibilität wurde von 46 Ärzten (Patienten= 697) angeführt.	

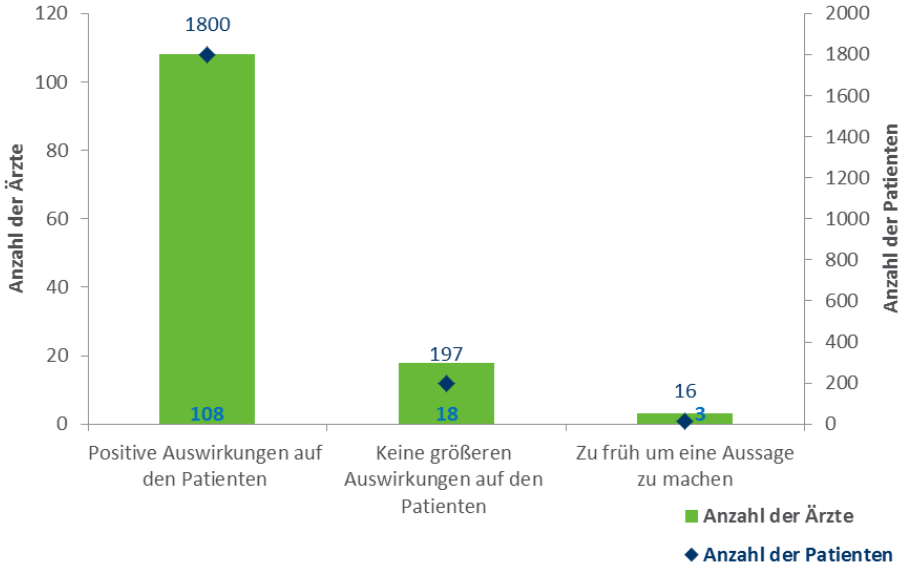
Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Abbildung 2: Vorteile von Insulin degludec (berichtet von Ärzten)	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. <u>Fragestellung: Insulindosis nach Umstellung</u> In einer aktuell veröffentlichten Meta-Analyse (22) wurde im Vergleich zu Insulin glargin das Potential einer Dosisreduktion bei einer Behandlung mit Insulin degludec beschrieben. Diese Ergebnisse spiegelten sich auch in der Schilderung der Ärzte über ihre Erfahrungen in der klinischen Praxis wider (29): 42% der befragten Ärzte (54 Ärzte, 1.452 Patienten) hatten die Basalinsulindosis nach Umstellung auf Insulin degludec im Vergleich zur Vortherapie reduziert. Quantifiziert wurde die Dosisreduktion von 45 Ärzten mit durchschnittlich 17%. Diese 45 Ärzte repräsentieren 61% der Patienten (N=1.266). Aufgrund des frühen Zeitpunktes der Umfrage nach Einführung von Insulin degludec im Markt konnten 48% der Ärzte (63 Ärzte, 412 Patienten) noch keine abschließende Aussage über eine mögliche Dosisreduktion machen.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Abbildung 3: Reduktion der Insulindosis (%) nach Umstellung auf Insulin degludec (berichtet von Ärzten, N=45) 4. <u>Fragestellung: Flexibilität und Lebensqualität</u> 84% der Ärzte (1.800 Patienten) gaben an, dass der flexible Dosierzeitpunkt einen positiven Effekt auf die Patienten und deren Lebensqualität hat (siehe Abbildung 4). Aus Sicht der Ärzte bot der flexible Dosierzeitpunkt von Insulin degludec die Möglichkeit, die Therapie-Adhärenz der Patienten zu	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verbessern, das Vertrauen in die Sicherheit zu bestätigen und die Freiheit der Patienten bei ihren tagtäglichen Aktivitäten zu erhöhen. Erhöhte Flexibilität in Zusammenhang mit stabiler Blutzuckerkontrolle sahen die Ärzte insbesondere für Patienten als Vorteil, deren Lebensumstände z.B. durch regelmäßige Reisen, Schichtdiensten oder Betreuung von Pflegediensten zu unterschiedlichen Tageszeiten beeinflusst werden.  Abbildung 4: Von Ärzten wahrgenommener Einfluss des flexiblen Dosierzeitpunktes von Insulin degludec	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5. Individuelle Aussagen von Ärzten und Patienten Exemplarisch können einige Stimmen von Ärzten bzw. die Wiedergabe der Äußerungen ihrer Patienten die ersten Erfahrungen mit Insulin degludec ergänzen (Aussagen 1:1 aus der jeweiligen Landessprache übersetzt: *Stimme von Ärzten über Insulin degludec:* “Ich arbeite seit ungefähr 18 Jahren im Bereich Diabetes und hatte niemals so zufriedene und zuversichtliche Patienten” “Die Flexibilität wird als großer Vorteil von den Patienten angesehen: Nicht ununterbrochen das Insulin zu einer festen Zeit verabreichen zu müssen. Das “Fenster” der Flexibilität bietet ihnen Wahlfreiheit und eine entspanntere/stressfreiere Herangehensweise an ihr tägliches Diabetes Management ohne durch eine verspätete Injektion eine suboptimale Einstellung und zukünftige Komplikationen zu riskieren.“ „Die Patienten berichten mir von einem erhöhten Sicherheitsgefühl und dem Gefühl weniger Hypoglykämien zu haben“ „Die Lebensqualität ist ein essentieller Bestandteil der Behandlung einer chronischen Erkrankung wie Diabetes. Neben der menschlichen Komponente führt das typischerweise auch zu einer erhöhten Compliance.“ „Die meisten Patienten geben als spontanes Feedback: Erhöhte Schlafqualität, weniger Angst vor nächtlichen Hypoglykämien,	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
seltenere Blutzuckerentgleisung – stabilere Blutzuckerwerte und besser vorhersagbar.“ „Patienten können durchschlafen. Ehefrau muss nachts nicht mehr aufstehen, um ihren Mann zu spritzen“ *Stimme von Patienten/Angehörigen von Patienten gegenüber ihren Ärzten:* “Diese Behandlung hat mein Leben verändert” “Meine Hochs und Tiefs sind verschwunden” „Werte waren noch nie so gut“ „Nachdem ich auf Insulin degludec eingestellt wurde, muss ich nicht mehr über meinen Diabetes nachdenken; es ist so ein gutes Insulin.“	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erste Erfahrungen aus der klinischen Versorgungsrealität mit Insulin degludec **Therapieerfahrung aus der Praxis (Patientenfälle)** Außer in Deutschland, ist Insulin degludec bereits in europäischen Nachbarländern eingeführt und es liegen erste Einzelbeschreibungen und Zusammenfassungen der Therapieerfahrung (anhand von Kasuistiken) aus der klinischen Praxis vor. Nachfolgend stellen wir Einzelfallbeschreibungen und Zusammenfassungen von Erfahrungen von Ärzten aus Deutschland, Schweden und der Schweiz vor. Diese Einzelfallbeschreibungen und Zusammenfassungen aus der klinischen Routine ergänzen und stehen im Einklang mit den Ergebnissen aus den Phase 3 Studien. Bei den dargestellten klinischen Erfahrungen handelt es sich um Originaldaten und Auswertungen der einzelnen Ärzte/Kliniken. Sofern diese aus dem Ausland stammen, wurden sie originalgetreu aus dem Englischen in die deutsche Sprache übersetzt. Jegliche Zusammenfassungen und beschreibende Analysen wurden von den Ärzten selbst initiiert und ohne Beteiligung oder Unterstützung von Novo Nordisk durchgeführt. Novo Nordisk hat keine eigenen Analysen oder Beschreibungen auf Basis der vorliegenden Originaldaten und Auswertungen vorgenommen. Insoweit werden im Folgenden lediglich die Kasuistiken und Ergebnisse präsentiert.	Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO des G-BA). Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erfahrungen aus Deutschland: [39] **Diabetes- und Stoffwechselzentrum, Fachklinik Bad Heilbrunn** **Dr. Andreas Liebl** (30) Stand 12. August 2014	

Diabetes Typ; Geschlecht (Alter); BMI [kg/m²]; Diabetesdauer	**Befund und Therapieerfolg vor und nach Tresiba®**	**Medikation mit Dosis vor und nach Tresiba®**	**Hypoglykämien vor und nach Tresiba®**	**HbA_{1c} vor und nach Tresiba®**
T1DM; [redacted]	Instabile Retinopathie aktuelle Lasertherapie (erfordert möglichst guten HbA_{1c} ohne Hypoglykämien, um Augenlicht nicht zu gefährden)	Lantus® 10-0-0-16 E Apidra® 1-2 E/BE	Tägl. mind. 3-4 leichte, keine schweren	10/2013: 8,3%

[39] Patientenindividuelle Angaben wurden geschwärzt.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stabilisierung der Augensituation; volle Sehfähigkeit erhalten	10/2013: Tresiba® 20 E ↑ 25 E Apidra® unverändert	Keine Hypoglykämien	01/2014: 7,6% 04/2014: 7,1% kein BZ <60 mg/dl	
T1DM; [redacted]	Kaum Hypowahrnehmung; schwere Hypoglykämien; Niereninsuffizienz; Nephropathie	Levemir® 3-0-3-10 E NovoRapid® nach BE	Tägl. mehrfach leichte; zwei schwere Hypoglykämien im Jahr	12/2013: 7,5%	
	Hypoglykämiewahrnehmung ab 60 mg/dl wiederhergestellt	12/2013: Tresiba® 10 E ↑ 17 E NovoRapid® pro Mahlzeit 2-3 E weniger	Keine schweren mehr, leichte Hypoglykämien reduziert	04/2014: 7,5%	
T2DM; [redacted]	Panische Angst vor Hypoglykämien, isst zusätzlich BE und reduziert Insulindosis; metabolisches Syndrom	BOT: Lantus® 0-0-0-46 E JanuMet® 50/1000 mg BID	Keine Hypoglykämien	01/2014: 10,7%	

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kein zusätzliches Essen von BE; Rückgang des BMI auf 34 kg/m^2 (ca. 4kg Gewichtsabnahme); neues Vertrauen in die Therapie hergestellt	01/2014: Tresiba® keine Angabe	Keine Hypoglykämien	07/2014: 6,9%	
T2DM; [redacted]	Häufige nächtliche Hypoglykämien, Patient wacht davon auf, Versuch des Wechsels auf Lantus verstärkte nächtliche Unterzuckerung, Reduktion der Levemir Dosis erhöht den NBZ	ICT: Levemir® 0-0-0-26 E NovoRapid® 10-10-10 E	Wöchentl. mehrfach nächtliche Hypoglykämien (30-50 mg/dl)	05/2014: 7,2%	
	Fast völliges Verschwinden der nächtlichen Hypoglykämien	05/2014: Tresiba® 18 E ↑ 24 E NovoRapid® 10-10-10 E	Fast völliges Verschwinden der nächtlichen Hypoglykämien	08/2014: 7,1%	
T1DM; [redacted]	Diabetes Einstellung seit Jahren instabil; Basalinsulin dreimal täglich; unregelmäßiger Tagesablauf und internationale Geschäftsreisen. Pumpentherapie kommt für Patientin nicht in Frage	Levemir® 3-7-0-12 E NovoRapid® nach BE	Wöchentl. ca. vier leichte Hypoglykämien	08/2013: 6,8%	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebensqualität wesentlich verbessert; unregelmäßige Arbeitsabläufe & internationale Geschäftsreisen kein Problem mehr	08/2013: Tresiba®	Keine Hypoglykämien	06/2014: 6,9% Kein BZ < 50 mg/dl	
T1DM; [redacted]	Konstant erhöhte NBZ-Werte (150-180mg/dl); Dosiserhöhung führt zu nächtlichen Hypoglykämien, Pumpentherapie lehnt der Patient ab	ICT: Lantus® 0-0-0-40 E Apidra® Nach BE	Nächtliche Hypoglykämien bei Dosiserhöhung	01/2014: 8,8% NBZ: 150-180 mg/dl	
	Sehr gute NBZ Werte (um 100mg/dl)	01/2014: Tresiba® 30 E ↑ 45 E Apidra® unverändert	Keine Hypoglykämien	07/2014: 7,6% NBZ: ~100 mg/dl	
T2DM: [redacted]	Anderen Basalinsuline (ausser Actraphane) konnten keine guten NBZ-Werte erzeugen. NBZ mit Actraphane auch erhöht um 140mg/dl	BOT: Actraphane 30 0-0-0-38 E Komboglyze® 5/1000 mg BID Forxiga® 10 mg qd.	Keine Angabe	11/2013: 9,4% NBZ: 140 mg/dl	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gute NBZ-Werte (80-120 mg/dl)	11/2013: Tresiba® 30 E ↑ 50 E Kombogly-ze® und Forxiga® unverändert	Keine Hy-poglykämien	04/2014: 7,3% NBZ: 80-120 mg/dl	
T1DM; [redacted]	Starke BZ-Schwankungen trotz 10x BZ-Messung/Tag; eingeschränkte Sehfähigkeit; schwere Poly-neuropathie	Lantus® 8-0-0-10 E Humalog® nach BE	Tägl. viele leichte, vier schwere Hypoglykämien mit Bewusstlosigkeit im letzen Jahr	10/2013: 8,7%	
	Handhabung einfacher trotz Sehschwäche	10/2013: Tresiba® 14 E ↑ 20 E Humalog® 5 E weniger	Leichte Hypoglykämien reduziert; keine schweren Hypoglykämien	06/2014: 7,6%	
T1DM; [redacted]	Starke BZ-Schwankungen (20-600 mg/dl); CGM-Messung, Patientin lehnt Pumpen-therapie ab	Levemir® 2-2-0-9 E NovoRapid® nach BE	Hypoglykämien: Tägl. mehrfach leichte, eine schwere im Monat	11/2013: 9,4%	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	BZ-Schwankungen um fast 50% reduziert	11/2013: Tresiba® 9 E ↑ 10 E NovoRapid® unverändert	Leichte Hypoglykämien halbiert; nur noch eine schwere Hypoglykämie seit Beginn mit Tresiba®	08/2014: 8,1%	
T1DM; [redacted]	Vorstandsvorsitzender eines großen Konzerns; internationale Geschäftsreisen; Hypoglykämien für ihn großes Problem; will nur einmal am Tag spritzen; CGM	Lantus® 0-10-0-12 E Apidra® nach BE	Tagsüber und nachts zahlreiche leichte Hypoglykämien	02/2014: 7,6%	
	Internationale Geschäftsreisen kein Problem mehr; sehr zufrieden mit Handhabung	02/2014: Tresiba® 20 E ↓18 E Apidra® keine Angabe	Hypoglykämien um 60% reduziert	06/2014: 7,5%	
T1DM; [redacted]	Schwere Retinopathie (10% Restvisus); schwere Polyneuropathie; nicht mehr in der Lage Pumpe zu bedienen	CSII: Basalrate NovoRapid® 17,9 E/Tag	Zweimal Ketoazidosen im letzten Monat	01/2014: 11,5%	

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insulinpen Bedienung (Tresiba® FlexTouch®) trotz Behinderung gut möglich; deutliche HbA_{1c}-Reduktion ohne Hypoglykämien	01/2014: ICT Tresiba® 10 E ↑ 18 E NovoRapid® ähnliche prandiale Dosis wie unter CSII	Keine Hypoglykämien	07/2014: 7,9%	
T1DM; [redacted]	Wegen Demenz nicht mehr in der Lage Pumpe zu bedienen & zu befüllen	CSII Basalrate NovoRapid® 23,4 E/Tag	Einmal Ketoazidose	02/2014: 9,7%	
	Insulinpen Bedienung (Tresiba® FlexTouch®) trotz Demenz gut möglich; deutliche HbA_{1c}-Reduktion; Pflegedienst muss nur 1x täglich morgens kommen und Tresiba® + NovoRapid® spritzen. Die anderen prandialen Injektionen schafft der Patient mit Hilfe der Ehefrau selbst	02/2014: ICT: Tresiba® 16 E ↑ 28 E NovoRapid® keine Angabe	Keine schweren Hypoglykämien, Sehr selten leichte Hypoglykämien	08/2014: 7,6%	
T1DM; [redacted]	Sehr gestresst, vergisst 3-5 Injektionen Basaldosis pro Woche	Levemir® 8-12-0-16 E NovoRapid® nach BE	Keine Hypoglykämien	10/2013: 9,1%	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
[redacted]	Basaldosis wird nicht mehr vergessen, Patientin sehr zufrieden	10/2013: Tresiba® 25 E ↑ 30 E NovoRapid® unverändert	Keine Hypoglykämien	04/2014: 7,6%	
T1DM; [redacted]	Starke BZ-Schwankungen; Schwere Retinopathie (20% Restvisus); nicht mehr in der Lage Pumpe zu bedienen; CGM	CSII: Basal NovoRapid® 14,6 E Bolusdosis 10 E	Hypoglykämien Häufung	09/2013: 9,9%	
	Patientin spritzt selbst und bleibt selbständig, ist voll zufrieden; HbA_{1c}-Reduktion ohne Hypoglykämien	09/2013: ICT Tresiba® 16 E NovoRapid® 6-3-5 E	Keine Hypoglykämien	01/2014: 7,8% Kein BZ < 50 mg/dl	
T2DM; [redacted]	Hochschmerzhafte Polyneuropathie; schläft sehr schlecht: mehrfach nächtliche Stürze; unaufhaltsame Gewichtszunahme durch Insulindosiserhöhungen	ICT: Lantus® 50-0-0-120 E Apidra® 40-40-40 E JanuMet® 50/1000 mg BID	Keine Angabe	08/2013: 9,2% BZ > 150 mg/dl	
	Polyneuropathie wesentlich gebessert; 12 kg Gewichtsabnahme, Patient hochzufrieden	08/2013: Tresiba® 0-0-64 E NovoRapid® 32-10-26 E	Keine Hypoglykämien	01/2014: 6,7%	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
T2DM; [redacted]	Geschäftsfrau, vergisst mehrfach im Monat Insulininjektionen, keine Diabeteskomplikationen	BOT: Lantus® 0-0-42 E Kombogly-ze® 2,5/850 mg BID	Keine Anga-be	07/2013: 7,8%	
	Auch bei Vergessen / Verschieben der Injekti-onen bleibt BZ stabil, Patientin sehr zufrieden	08/2013: Tresiba® 38 E	Keine Anga-be	01/2014: 7,0%	
T2DM; [redacted]	Multiple Komplikatio-nen, sehr stark schwankende BZ Werte (43-360mg/dl)	ICT: Lantus® 4-0-5 E NovoRa-pid®: nach BZ	3-4 Hy-poglykämien pro Woche, 2 x schwere Hypoglykä-mien mit Bewusstlo-sigkeit	04/2014: 8,1%	
	Reduzierung der BZ Schwankungen, Patient hochzufrieden, eigen-ständig seine Therapie steuernd. Will keine Pumpe mehr, auch kein CGM	ICT: Tresiba®: 8 E NovoRa-pid®: keine Angabe	Keine Hy-poglykämien	Keine Angabe	

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
T2DM; [redacted]	Hohe BZ-Werte (BZ: 100-180 mg/dl), Nüchternblutzucker nie unter 120mg/dl (auch nicht bei Levemir® oder Actraphane® Gabe Bettzeit)	Levemir® 0-0-0-50 E oder Actraphane® 0-0-0-0-28E Metformin 1000 mg BID Byetta® 10 µgBID Repaglinid® 2 mg qd	Keine Hypoglykämien	07/2014: 7,5%	
	Blutzuckerschwankungen minimiert, Nüchternblutzucker reduziert	07/2014: Tresiba® 40 E Byetta® 10 µg BID Repaglinid® 2 mg qd			

BE: Broteinheit; BID: Zweimal täglich; BMI: Body Mass Index; BOT: Basal unterstützte orale Therapie; BZ: Blutzucker; CGM: kontinuierliche Glukosemessung; E: Einheit(en); ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie; NBZ: Nüchternblutzucker; qd: einmal täglich; tägl.: täglich; wöchentl.: wöchentlich; ↑: Titration auf; ↓: Rückgang auf;

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erfahrungen aus Schweden: **Diabetes Klinik, Danderyd Universitätskrankenhaus, Stockholm** **Prof. Dr. Lena Landstedt-Hallin (MD, PhD)** (31) Stand: 12. April 2014 Patienten mit Tresiba® Therapie: 261 T1DM Patienten; 47,5% Frauen Gründe für Wechsel auf Tresiba® (mehrere Gründe bei den meisten Patienten vorhanden): 70%: BID Dosierung mit Insulinanaloga; 48% nicht-zufriedenstellender HbA_{1c}; 37% wiederholte Hypoglykämien; 13% unregelmässige Tagesabläufe 101 Patienten haben follow-up Daten nach einer Zeit von 20 Wochen (Median) **Demographie (n= 101 Patienten, T1DM):** Alter: Durchschnitt 48 Jahre (Standardabweichung (SA) 16,2) Diabetesdauer: Durchschnitt 23,6 Jahre (SA 13,3) Insulintherapie: - Insulin glargin: 54 Patienten; 28 Patienten mit BID Dosierung - Insulin detemir: 44 Patienten; 41 Patienten mit BID Dosie-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

rung

- NPH- Insulin: 3 Patienten; alle BID Dosierung

Therapiedaten vor und nach Umstellung auf Tresiba®:

Insulindosis:

	Vor Tresiba® Insulin Einheiten: Durchschnittswert, (Standardabweichung)	Mit Tresiba® Insulin Einheiten: (Durchschnittswert, Standardabweichung)	Dosis Reduktion
Gesamtinsulindosis	54,8 E (20.7)	47,3	-13,7%
Basalinsulin	33,6 E (14.9)	28,4	-15,8%
Bolusinsulin	21,2 E (9.8)	18,9	-11,3%

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
HbA_{1c}:	

Vor Tresiba® Durchschnittswert, (Standardabweichung)	Mit Tresiba®
HbA_{1c}: 70,3 (17,2) mmol/mol	*Gesamtpopulation:* Reduktion um -1,9 mmol/mol (p=0,06) *Patienten die aufgrund nicht-zufriedenstellender HbA_{1c} Werte auf Tresiba® gewechselt wurden (n=48):* Signifikante Reduktion von 83,5 auf 79,3 mmol/mol (-4,2 mmol/mol) (p=0,0055)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hypoglykämien: (4 Wochen retrospektiv, Patienten dokumentiert)	

Vor Tresiba® Durchschnittswert, (Standardabweichung)	Mit Tresiba®
Gesamthypoglykämien: Durchschnitt 8,2 (9,2)	Gesamthypoglykämien: *Gesamtpopulation:* Signifikante Reduktion von 8,2 auf 6,1 (p=0,003) *Patienten, die aufgrund wiederholter Hypoglykämien auf Tresiba® umgestellt wurden (n= 36):* Signifikante Reduktion 12,5 auf 7,2 (p<0,0001)
Nächtliche Hypoglykämien: Durchschnitt 1,7 (3,1)	Nächtliche Hypoglykämien: *Gesamtpopulation:* Signifikante Reduktion von 1,7 auf 0,9 (p=0,008) *Patienten, die aufgrund wiederholter Hypoglykämien auf Tresiba® umgestellt wurden (n= 36):* Signifikante Reduktion von 2,4 auf 1,3 (p=0,016)
	HbA_{1c} bei Patienten, die aufgrund wiederholter Hypoglykämien auf Tresiba® umgestellt wurden (n= 36): Reduktion von 64,1 auf 62,4 mmol/mol (p=0,2716)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassung: Leichte Verbesserung des HbA_{1c} mit fast 14% weniger Insulin Verbrauch. Signifikante Reduktion von Basal- und Bolus-Insulin Dosis Gesamthypoglykämien und nächtliche Hypoglykämien signifikant geringer nach Umstellung auf Tresiba® Patientenzufriedenheit: Signifikant höher nach Umstellung auf Tresiba® (Frage: „Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Insulinbehandlung heute auf einer Skala von 1-10“. Ergebnis vor Tresiba®: 6,8 (Durchschnitt), Ergebnis nach Tresiba® 8,1 (Durchschnitt) ($p<0,0001$) Alle Patienten schätzen die Möglichkeit des flexiblen Injektionszeitpunkts	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erfahrungen aus der Schweiz **Universitätsspital Zürich, Abteilung Endokrinologie, Diabetes und klinische Ernährung** **Prof. Dr. Roger Lehmann** (32) Stand: 21. März 2014 Patienten mit Tresiba® Therapie: 189 Patienten Alter: Durchschnitt 53 Jahre (SA 19) Diabetes Typ: 128 T1DM, 61 T2DM Ergebnisse: **Dosis:** Gesamtinsulindosis:	

Diabetes Typ	Gesamtinsulin-dosis vor Wechsel auf Tresiba®	Gesamtinsulin-dosis nach Wechsel auf Tresiba®	Unterschied (%)
T1DM	46,7 ± 25,0	42,1 ± 28,2	-9,9 ± 13,7
T2DM	81,8 ± 68,3	74,8 ± 48,1	-8,6 ± 10,8
Alle	52,1 ± 40,1	46,3 ± 40,4	-9,4 ± 11,9

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Basalinsulin Dosis:

Diabetes Typ	Basalinsulindosis vor Wechsel auf Tresiba®	Basalinsulindosis nach Wechsel auf Tresiba®	Unterschied (%)
T1DM	23,5 ± 8,9	21,5 ± 9,3	-8,5 ± 24,6
T2DM	38,0 ± 15,6	35,2 ± 23,6	-7,4 ± 23,1
Alle	28,5 ± 12,1	26,1 ± 15,2	-8,2 ± 24,7

Bolusinsulin Dosis:

Diabetes Typ	Bolusinslindosis vor Wechsel auf Tresiba®	Bolusinslindosis nach Wechsel auf Tresiba®	Unterschied (%)
T1DM	23,6 ± 15,0	21,1 ± 18,2	-11,2 ± 10,7
T2DM	47,6 ± 20,1	37,6 ± 19,4	-9,6± 11,9
Alle	27,3 ± 18,1	23,4 ± 18,7	-10,6 ± 10,2

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

HbA_{1c}:

Diabetes Typ	HbA_{1c} vor Wechsel auf Tresiba®	HbA_{1c} nach Wechsel auf Tresiba®	Signifikanz Level (p-Wert)
T1DM	7,6 ± 1,0	7,0 ± 1,0	<0,0001
T2DM	8,2 ± 2,5	7,3 ± 1,4	<0,0001
Alle	7,8 ± 1,8	7,1 ± 1,2	<0,001

Signifikant niedrigerer HbA_{1c} (-0,7%) bei signifikant geringerer Dosis.

Hypoglykämien: (Blutzucker <2,3mM (41,4 mg/dl))

Diabetes Typ	% Patienten mit Hypoglykämien vor Wechsel auf Tresiba®	% Patienten mit Hypoglykämien nach Wechsel auf Tresiba®	Signifikanz Level (p-Wert)
T1DM	1,9 ± 3,0	1,4 ± 1,7	<0,05
T2DM	0,5 ± 0,5	0,1 ± 0,4	<0,01
Alle	1,8 ± 2,8	1,2 ± 2,8	<0,01

Signifikant geringere Hypoglykämien

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erste Daten aus der klinischen Versorgungsrealität mit Insulin degludec **IMS® Disease Analyzer** Für die Monate Mai und Juniwurden im IMS® Disease Analyzer 147 Diabetes Patienten dokumentiert, die mit Insulin degludec behandelt wurden Die folgende Tabelle zeigt die Demographie dieser Patienten bzgl. T1DM oder T2DM und der vor Umstellung auf Insulin degludec verschriebenen Insulin Therapie: - 39,5% der Patienten sind T1DM Patienten; 59,2% sind T2DM Patienten - 70,1% der Patienten erhielten vor Umstellung auf Insulin degludec eine Basal- oder Basal-Bolus-Therapie, wobei 81,6% der Patienten auf einer Basal-Bolus-Therapie waren.	Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO des G-BA). Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	N	%
Patienten gesamt	**147**	**100**
Diabetes Typ		
Typ 1	58	39,5%
Typ 2	87	59,2%
LADA	2	1,4%
Geschlecht		
männlich	82	55,8%
weiblich	65	44,2%
Alter		
Mittelwert	58,87	
Standardabweichung	17,23	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Medikation vor Tresiba® Start		
Basalinsuline	103	70,1%
Basal alleine	19	18,4%
Basal+Bolus	84	81,6%
Kurzzeitinsulin alleine	15	10,2%
OAD/GLP-1 alleine	13	8,8%
Keine Vortherapie in Datenbank	16	10,9%

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.16; II.38	Anmerkung: *IQWiG Kommentar I 3.1.3 II 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation* Vorgeschlagene Änderung: Das IQWiG führt aus, dass die Berechnung der Patientenzahlen nicht nachvollziehbar ist und eher eine Unterschätzung darstellt. Eine mögliche alternative Berechnung wird durch Novo Nordisk derzeit in Betracht gezogen und gegebenenfalls im Rahmen der Anhörung präsentiert.	Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können. Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz des Diabetes mellitus sowie fehlender Angaben zu Hochrechnungen und Adjustierungen im Dossier insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen in allen Teilpopulationen auszugehen.

Stellungnehmer:

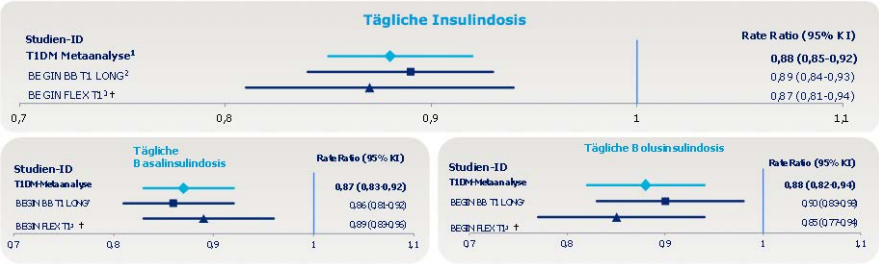
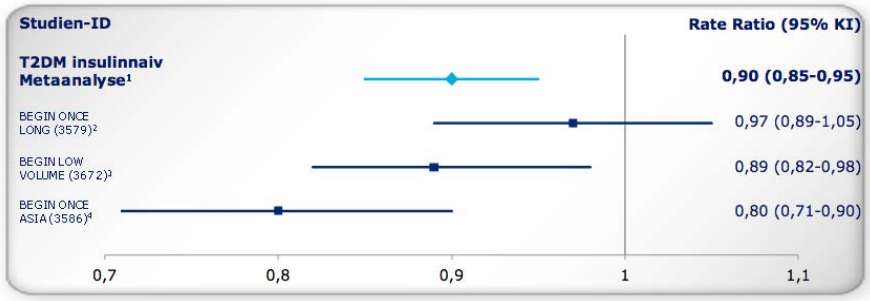
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.17; II.38	Anmerkung: *I 3.2, II 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung* Vorgeschlagene Änderung: **Bei gleicher glykämischer Kontrolle, signifikant geringere Insulindosis mit Insulin degludec vs. Insulin glargin** Auf Basis einer aktuell veröffentlichten Meta-Analyse (22) kann bei der Berechnung der täglichen Insulindosis für die Therapie mit Insulin degludec in den Anwendungsgebieten B und D von einer Einsparung bei der täglichen Insulindosis ausgegangen werden ; dies wird in der Darstellung unten entsprechend berücksichtigt: Für die Ermittlung der täglichen Insulindosis am Ende der Studiendauer wurden die Daten aus sechs Treat-to-target-Studien des Phase-IIIa-Studienprogramms (jeweils Insulin degludec vs. Insulin glargin) gepoolt einer Meta-Analyse unterzogen (22): - Für T1DM-Patienten lag bei vergleichbarer glykämischer Kontrolle die tägliche Gesamtinsulindosis signifikant um 12% niedriger als die Gesamt Insulindosis bei einer Insulin glargin Behandlung(p<0,0001). Bei der separaten Auswertung zu Basal und Bolus-Insulin Dosen waren die täglichen Basaldosen mit 13% und Bolusdosen mit 12% mit Insulin degludec signifikant niedriger als mit Insulin glargin.	Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2014). <u>Verbrauch:</u> Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an I.E / Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt. Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung für Insulin degludec, Humaninsulin, Metformin, Glibenclamid bzw. Glimepirid wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Für T2DM-Patienten unter alleiniger Therapie mit Basalinsuline lag bei vergleichbarer glykämischer Kontrolle die tägliche Gesamtdosis von Insulin degludec signifikant 10% niedriger als bei Insulin glargin (p<0,0001). Diese Ergebnisse lagen bei Einreichen der Zulassung und Verfassung der Fachinformation noch nicht vor und sind somit in der Fachinformation nicht widergegeben. Die Relevanz für den Versorgungskontext wird hiermit deutlich bestätigt und unterstützt. Meta-Analyse Dosis T1DM	der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (Basalinsulin) als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt[40],[41]. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Für Insulin degludec ist gemäß Fachinformation[42] eine einmal tägliche Anwendung vorgesehen und der Behandlungsmodus entsprechend als „kontinuierlich, 1 x täglich“ dargestellt. Gemäß Fachinformation[43] liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Köpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht

[40] J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20–24
[41] Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013
[42] Fachinformation Insulin degludec (Tresiba®), Stand: Mai 2013
[43] Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Juli 2012

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 1=(231), 2=(210), 3=(211) +=ohne Therapiearme mit forcierter flexibler Verabreichung Meta-Analyse Dosis T2DM  1=(231), 2=(215), 3=(232), 4=(221) Forest-Plots des meta-analytischen Vergleichs der täglichen Insulindosis	bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von Insulin degludec und Insulin glargin bei T1DM- und Insulinnaiven T2DM-Patienten (adaptiert von Vora et al, 2014; 22) Diese potentielle Dosisreduktion spiegelt sich auch in den ersten Erfahrungsberichten aus der Versorgungsrealität wider (siehe hierzu auch Abschnitt „Erste Erfahrungen aus der klinischen Versorgungsrealität mit Insulin degludec“). ***IQWiG Kommentar I 3.2.2.*** *„(…) Zur Berechnung der Arzneimittelkosten sollte jedoch der übliche Insulinbedarf von 0,5 bis 1,0 I.E./kg Körpergewicht angenommen werden (…), sodass sich bei dieser Spanne ein höherer oberer Wert ergibt.“* Dem Vorschlag des IQWiG eine Spannenbetrachtung bei der Berechnung der Arzneimittelkosten als Grundlage zu verwenden, wird an dieser Stelle durch Novo Nordisk Folge geleistet und für die Anwendungsgebiete jeweils Berechnungen auf der Basis 0,5-1,0 IE/kg Körpergewicht präsentiert. Darüber hinausgehende Änderungen der Berechnungsbasis wurden nicht vorgenommen. So wurde beispielsweise der Split zwischen Basal- und Bolus-Insulin im Rahmen des Dossiers an geeigneter Stelle detailliert erläutert und mit entsprechenden Quellen belegt (siehe Modul 3C, Abschnitt 3.3.2; Modul 3D, Abschnitt 3.3.2).	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Verbrauchs- und Kostenberechnung</u> Orientiert man sich an der Darstellung einer Spanne sowohl für Insulin degludec in den jeweiligen Kombinationen als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie, gelangt man zu unten stehenden Tabellen. Für Insulin degludec orientiert sich Novo Nordisk in betreffenden Anwendungsgebieten an der nun publizierten Meta-Analyse (22), die eine Reduktion der Dosis beschreibt, welche sich auch im Rahmen erster Erfahrungen aus der klinischen Versorgungsrealität widerspiegelt. <u>Bewertungsmodul 1 (Anwendungsgebiet D) – T1DM</u>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insulin degludec + Bolusinsulin **0,5 E/kg & 76kg (Dosisreduktion 12% Basal/13% Bolus)** / **1,0 E/kg & 76kg (Dosisreduktion 12% Basal/13% Bolus)** Insulin degludec: 460,51 € / 921,03 € Bolus: 166,04 € / 332,07 € GKV Leistungen: 731,02 € / 731,02 € **Gesamt: 1.357,57 € / 1.984,12 €** Berechnungsbasis: Adaptiert aus Modul 3D; Abschnitt 3.3.; Änderung ausschließlich in Bezug auf Spannenbetrachtung	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Humaninsulin</u> **0,5 IE/kg & 76kg (Min GKV)** / **1,0 IE/kg & 76kg (Min GKV)** / **0,5 IE/kg & 76kg (Max GKV)** / **1,0 IE/kg & 76kg (Max GKV)** HI Basal: 150,94 € / 301,88 € / 150,94 € / 301,88 € HI Bolus: 226,41 € / 452,82 € / 226,41 € / 452,82 € GKV Leistungen: 814,24 € / 814,24 € / 897,46 € / 897,46 € **Gesamt**: 1.191,59 € / 1.568,94 € / **1.274,81 €** / **1.652,16 €** Berechnungsbasis: Adaptiert aus Modul 3D; Abschnitt 3.3.; Änderung ausschließlich in Bezug auf Spannenbetrachtung ***<u>IQWiG Kommentar II 3.2.2.</u>*** *„(…) Die unterschiedlichen Annahmen zum Insulinbedarf und zum Körpergewicht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten sind nicht nachvollziehbar. Zur Berechnung der Arzneimittelkosten sollte ein Insulinbedarf von 0,5 bis 1 I. E./kg Körpergewicht angenommen werden (...).“*	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dem Vorschlag des IQWiG eine Spannenbetrachtung bei der Berechnung der Arzneimittelkosten als Grundlage zu verwenden, wird an dieser Stelle durch Novo Nordisk Folge geleistet und für die Anwendungsgebiete jeweils Berechnungen auf der Basis 0,5-1,0 IE/kg Körpergewicht präsentiert. Darüber hinausgehende Änderungen der Berechnungsbasis wurden nicht vorgenommen. So wurde beispielsweise der Split zwischen Basal- und Bolus-Insulin im Rahmen des Dossiers an geeigneter Stelle detailliert erläutert und mit entsprechenden Quellen belegt (siehe Modul 3C, Abschnitt 3.3.2; Modul 3D, Abschnitt 3.3.2). <u>Verbrauchs und Kostenberechnung</u> Orientiert man sich an der Darstellung einer Spanne sowohl für Insulin degludec in den jeweiligen Kombinationen als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie, gelangt man zu unten stehenden Tabellen. Für Insulin degludec orientiert sich Novo Nordisk in betreffenden Anwendungsgebieten an der nun publizierten Meta-Analyse (22), die eine Reduktion der Dosis beschreibt, welche sich auch im Rahmen erster Erfahrungen aus der klinischen Versorgungsrealität widerspiegelt. <u>Bewertungsmodul 2 (Anwendungsgebiete A-C) – T2DM</u>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Indikation A/Anwendungsgebiet A Insulin degludec: **0,5 E/kg & 90kg** / **1,0 E/kg & 90kg** Insulin degludec: 1.253,67 € / 2.507,33 € GKV Leistungen: 193,76 € / 193,76 € **Gesamt: 1.447, 43 € / 2.701,09 €** Berechnungsbasis: Adaptiert aus Modul 3A; Abschnitt 3.3.; Änderung ausschließlich in Bezug auf Spannenbetrachtung Humaninsulin: **0,5 IE/kg & 90kg (Min GKV)** / **1,0 IE/kg & 90kg (Min GKV)** / **0,5 IE/kg & 90kg (Max GKV)** / **1,0 IE/kg & 90kg (Max GKV)** HI Basal: 446,87 € / 893,74 € / 446,87 € / 893,74 €	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

GKV Leistungen	193,76 €	193,76 €	466,05 €	466,05 €
Gesamt	640,63	1.087,5 €	**912,92 €**	**1.359,79 €**

Berechnungsbasis: Adaptiert aus Modul 3A; Abschnitt 3.3.; Änderung ausschließlich in Bezug auf Spannenbetrachtung

Indikation B/Anwendungsgebiet B

Beispielhaft: Insulin degludec + Metformin

	0,5 E/kg & 90kg (Dosisreduktion 10%)	**1,0 E/kg & 90kg (Dosisreduktion 10%)**

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Insulin degludec	1.128,30 €	2.256,60 €
Metformin	66,35 €	66,35 €
GKV Leistungen	194,76 €	194,76 €
Gesamt	**1.389,41 €**	**2.517,71 €**

Berechnungsbasis: Adaptiert aus Modul 3B; Abschnitt 3.3.; Änderung ausschließlich in Bezug auf Spannenbetrachtung

Beispielhaft: Humaninsulin + Metformin

	0,5 IE/kg & 90kg (Min GKV)	**1,0 IE/kg & 90kg (Min GKV)**	**0,5 IE/kg & 90kg (Max GKV)**	**1,0 IE/kg & 90kg (Max GKV)**
HI Basal	446,87 €	893,74 €	446,87 €	893,74 €

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Metformin	66,35 €	66,35 €	66,35 €	66,35 €
GKV Leistungen	194,76 €	194,76 €	372,51 €	372,51 €
Gesamt	707,98 €	1.154,85 €	**885,73 €**	**1.332,6 €**

Berechnungsbasis: Adaptiert aus Modul 3B; Abschnitt 3.3.; Änderung ausschließlich in Bezug auf Spannenbetrachtung

Indikation C/Anwendungsgebiet C

Beispielhaft: Insulin degludec + Bolusinsulin + Metformin

	0,5 E/kg & 90kg	**1,0 E/kg & 90kg**
Insulin degludec	626,83 €	1.253,67 €
Bolus	223,43 €	446,87 €

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Metformin	66,35 €	66,35 €
GKV Leistungen	728,02 €	728,02 €
Gesamt	**1.644,71 €**	**2.494,91 €**

Berechnungsbasis: Adaptiert aus Modul 3C; Abschnitt 3.3.; Änderung ausschließlich in Bezug auf Spannenbetrachtung

Beispielhaft: Humaninsulin + Metformin

	0,5 IE/kg & 90kg (Min GKV)	**1,0 IE/kg & 90kg (Min GKV)**	**0,5 IE/kg & 90kg (Max GKV)**	**1,0 IE/kg & 90kg (Max GKV)**
HI Basal	178,75 €	357,50 €	178,75 €	357,50 €
Bolus	268,12 €	536,24 €	268,12 €	536,24 €
Metformin	66,35 €	66,35 €	66,35 €	66,35 €

Stellungnehmer:

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>GKV Leistungen</td><td>728,02 €</td><td>728,02 €</td><td>811,24 €</td><td>811,24 €</td></tr>
<tr><td>Gesamt</td><td>1.241,24 €</td><td>1.688,11 €</td><td>1.324,46 €</td><td>1.771,33 €</td></tr>
</table>
Berechnungsbasis: Adaptiert aus Modul 3C; Abschnitt 3.3.; Änderung ausschließlich in Bezug auf Spannenbetrachtung
</td><td></td></tr>
<tr><td>I.2; I.8</td><td>Anmerkung: Studienliste und Ausschluss der Studie NN1250-3585 und Verlängerungsstudien

Vorgeschlagene Änderung:

<u>Begründung: Ausschluss der Studie NN1250-3585 (Insulin degludec vs Insulin detemir)</u>:

Novo Nordisk betrachtet wie bereits an anderer Stelle ausgeführt und begründet Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie. Ihre Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Humaninsulin sowie untereinander wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. Die im Juni 2012 publizierte Langzeitstudie ORIGIN zeigt zudem, dass das lang wirkende Insulin glargin bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko bzgl. kardiovaskulärer Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte mit der Standardtherapie vergleichbar ist.</td><td>Für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zwei Studien, die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770, in die Bewertung eingeschlossen. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da in diesem Fall bei diesen Studien von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga (Insulin glargin, Insulin detemir) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann.

Anhand der Studienliste und der grundsätzlich zur Identifizierung bewertungsrelevanter Studien als geeignet zu bewertenden Einschlusskriterien des pharmazeutischen Unternehmers wurde jedoch</td></tr>
</table>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Da als zweckmäßige Vergleichstherapie vor allem Substanzen gewählt werden sollen, die in einer Endpunktstudie die Beeinflussung patientenrelevanter makrovaskulärer Endpunkte belegen können, wurden nur Studien gegen Insulin glargin im Dossier berücksichtigt. Die Studie NN1250-3585 vergleicht Insulin degludec mit Insulin detemir und wurde daher von Novo Nordisk für die Nutzenbewertung ausgeschlossen. <u>Begründung: Ausschluss der Verlängerungsstudien</u>: Bereits im Dossier wurde an verschiedenen Stellen der Ausschluss der Verlängerungsstudien begründet (z.B.: Modul 4D, Seite 74, Abschnitt 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen) An die Studien NN1250-3583 (T1BB), NN1250-3582 (T2BB) und NN1250-3579 (Once long T2) schlossen sich je eine 52-wöchige, an die Studie NN1250-3770 (T1Flex) eine 26-wöchige Verlängerungsphase an. Alle Verlängerungsphasen dienten der Erhebung von Langzeit-Sicherheitsdaten. Da es den Patienten nach der randomisierten Phase freigestellt war, die zugeteilte Behandlung weiterzuführen oder die Studie und die Behandlung zu beenden, lag der Anteil der Patienten, die an der Verlängerungsphase teilnahmen in den Studien bei ca. 70-80 %. Aufgrund dessen und weil eine adäquate Randomisierung nicht mehr gewährleistet war, weisen die Ergebnisse der Verlängerungsphase, bei Befolgen der G-BA Krite-	eine weitere Studie als bewertungsrelevant eingestuft, die Studie NN1250-3585. Diese Studie wurde jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in die Bewertung eingeschlossen. Bei allen drei Studien handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Studien mit einer Behandlungsphase von 26 Wochen (Studien, NN1250-3770 und NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3583), jeweils gefolgt von einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase. Nach der jeweiligen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 26 Wochen (NN1250-3770-ext zur Studie NN1250-3770 und NN1250-3725 zur Studie NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3644 zur Studie NN1250-3583) an einer Extensionsstudie teilnehmen. Als Bolusinsulin wurde in allen Studien Insulin aspart eingesetzt. Hinsichtlich der Basalinulin-Komponente wurde in den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 im Vergleichsarm jeweils das langwirkende Insulinanalogon Insulin glargin, in der Studie NN1250-3585 das langwirkende Insulinanalogon Insulin detemir eingesetzt. Als Therapieziel wurde übereinstimmend ein Nüchternplasmaglukosewert von <90 mg/dl angestrebt. Auch der primäre Endpunkt stimmt in allen Studien überein: alle Studien waren darauf ausgelegt, die HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Behandlungsende zu untersuchen. Somit ergeben sich keine Hinweise, dass die Studie NN1250-3585 im Gegensatz zu den beiden vom pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung eingeschlossenen Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 grundsätzlich nicht für eine Bewertung geeignet ist.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials, ein hohes Verzerrungspotenzial auf. G-BA Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials: „Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.“ Um einen theoretisch möglichen, und somit nicht komplett auszuschließenden Einfluss auf die Studienergebnisse zu vermeiden und die Ergebnissicherheit der Studiendaten zur Beurteilung des Nutzens von Insulin degludec zu gewährleisten, hat Novo Nordisk die Verlängerungsstudien für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.	Die Studie NN1250-3585 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Begründung „Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin verletzt“ ausgeschlossen. Für die vorliegende Bewertung ist diese Eingrenzung der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien auf Studien mit einem bestimmten Insulinanalogon (Insulin glargin) nicht nachvollziehbar und nicht geeignet, der pharmazeutische Unternehmer widerspricht hiermit zudem den in Modul 4D des Dossiers angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Eine Begründung für dieses Vorgehen wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Das Einschlusskriterium des pharmazeutischen Unternehmers zur Vergleichstherapie umfasst Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) in Kombination mit kurz wirkendem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) gemäß deutschem Zulassungsstatus. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, können Studien des zu bewertenden Wirkstoffes zum Vergleich mit Insulinanaloga, die nicht die Auswirkungen einer langfristigen Behandlung auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen der Diabetes mellitus Erkrankung untersuchen, bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Aufgrund der gewählten Einschränkung auf das Insulinanalogon Insulin glargin bei Fehlen von Studien mit anderen in Deutschland zugelassenen langwirkenden Insulinanaloga (Insulin detemir) erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool als unvollständig.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Darüber hinaus werden die Studien NN1250-3644 (Extension der Studie NN1250-3583), NN1250-3770-ext (Extension der Studie NN1250-3770) sowie NN1250-3725 (Extension der Studie 1250-3585) seitens des pharmazeutischen Unternehmers von der Bewertung mit der Begründung ausgeschlossen, dass es sich hierbei nicht um randomisierte kontrollierte Studien handele. Die Extensionsstudie NN1250-3770-ext ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da Patienten des Interventionsarms zu Beginn der Extensionsstudie von einer zulassungskonformen (zu festen Injektionszeitpunkten erfolgte Anwendung von Insulin degludec) auf eine nicht zulassungskonforme flexible Gabe von Insulin degludec umgestellt wurden. Für die Extensionsstudien NN1250-3644 sowie NN1250-3725 geht aus den in Modul 1 - 4D des Dossiers vorgelegten Unterlagen hingegen nicht hervor, dass diese Studien nicht relevant sind. Vielmehr legen die Angaben zu diesen Studien in Modul 4D nahe, dass insbesondere eine ausreichende Anzahl der Patienten die Extensionsstudie unter randomisierten Bedingungen fortgeführt hat. Somit erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool insgesamt als unvollständig. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu den seinerseits in die Bewertung eingeschlossenen Studien in Modul 4D vollständig zur Verfügung gestellt.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4D des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweck-

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		mäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012;35(6):1364-79. Epub 2012/04/21.

2. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with Insulin glargin: a meta-analysis comparing Insulin glargin with human NPH Insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;28(4):950-5. Epub 2005/03/29.

3. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal Insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. The New England Journal of Medicine. 2012;367(4):319-28. Epub 2012/06/13.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1,2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Nummer 33 und 33a2013. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2209/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga_TrG.pdf.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des T2DM. Bundesanzeiger [Internet]. 2010;103:[2422 p.]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_BAnz.pdf.

6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage, Version 2, zuletzt geändert: September/2013 20.08.2014. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf.

7. IMS Health. IMS® Disease Analyzer - Analysen für Value Dossier Basalinsulin. Datenstand 10/2013. 2013.

8. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berkovic M, Enters-Weijnen C, Forsén T, Galstyan G, Geelhoed-Duijvestijn P, Goldfracht M, Kapur R, Lalic N, Ludvik B, Moberg E, Pedersen-Bjergaard U, Ramachandran A. Self-reported hypoglycaemia: a global study of 24 countries with 27,585 insulin-treated patients with diabetes: the HAT study. Clinical Trial Registration Number: NCT01696266. 2014. EASD 2014 Abstract, Abstract #481

9. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (14.05.2012) 2012 15.02.2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.

10. ADA Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care. 2005;28(5):1245-9.

11. Clayton D, Woo V, Yale J-F. Clinical Practice Guidelines Hypoglycemia. Canadian Journal of Diabetes. 2013;37:S69-S71.

12. Swinnen SG, Mullins P, Miller M, Hoekstra JB, Holleman F. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. Diabetologia. 2009;52(1):38-41.

13. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009;94(3):709-28.

14. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? Diabetologia. 2009;52(1):35-7.

15. Vea H, Jorde R, Sager G, Vaaler S, Sundsfjord J. Reproducibility of glycaemic thresholds for activation of counterregulatory hormones and hypoglycaemic symptoms in healthy subjects. Diabetologia. 1992;35(10):958-61

16. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? Diabetologia. 2009;52(1):31-4.

17. Heller S, Mathieu C, Kapur R, Wolden ML, Zinman B. Rate Ratios for Nocturnal Confirmed Hypoglycemia with Insulin Degludec vs. Insulin Glargine using Different Definitions. Diabetes 2014; 63 (Suppl 1): A106 (Abstract 402-P)

18. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2012 Sep;14(9):859-64.

19. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013 Feb;15(2):175-84.

20. Zinman B, Vora J, Niemeyer M, Gall M-A, Mathieu C. Achieving FPG Target without Nocturnal Hypoglycemia: A Pooled Analysis of Studies in T2D Comparing Insulin Degludec vs. Insulin Glargine. 388-P/0388 American Diabetes Association Scientific Sessions; Chicago ,IL2013.

21. Freemantle N, Meneghini L, Christensen T, Wolden ML, Jendle J, Ratner R. Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36(R)) compared with Insulin glargin in people with Type 2 diabetes starting on basal Insulin: a meta-analysis of phase 3a trials. Diabetic Medicine. 2013 Feb;30(2):226-32

22. Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin degludec versus insulin glargine in Type 1 and Type 2 diabetes: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. Diabetes Therapy. 2014 Aug 1. [Epub ahead of print]. 2014.

23. Meneghini L Harris S, Evans M, SRRM, THUJ, Pieber TR. Within-subject variability in mean blood glucose concentration is lower with insulin degludec vs insulin glargine: a meta-analysis in T2D. P-1268. Melbourne World Congress IDF, 2-6 December 2013.

24. Garber AJ, Evans M, Bardtrum L, Johansen T, Heller S. Recurrent confirmed hypoglycaemia – a meta-analysis in patients with type 2 diabetes receiving insulin degludec or insulin glargine. P-1297. Melbourne World Congress IDF, 2-6 December 2013

25. Philis-Tsimikas A, Rodbard HW, Meneghini LF, RAHK, LAEN, Russell-Jones DL. Insulin degludec reduces the risk of hypoglycaemia vs. insulin glargine in type 2 diabetes patients with a BMI >30 kg/m2: a meta-analysis. P-1301. Melbourne World Congress IDF, 2-6 December 2013.

26. Rodbard HW, Lane W, Handelsman Y, TDDH, LKOO, Gough SCL. A reduced risk of nocturnal hypoglycaemia in patients with T1D requiring high dose basal insulin: insulin de-

gludec vs. insulin glargine. Title of abstract. P-1302. Melbourne World Congress IDF, 2-6 December 2013.

27. Vora J, Harris S, TLUC, RAHK, Brod M. Insulin degludec has lower risk of hypoglycaemia than insulin glargine: meta-analysis in type 2 diabetes with >10 years disease duration. P-1304. Melbourne World Congress IDF, 2-6 December 2013.

28. Garber AJ, Evans M, Bardtrum L, Johansen T, Heller S. Reduced risk of hypoglycaemia with Insulin degludec vs. Insulin glargine in patients with T2D: a meta-analysis of 5 randomised trials. O-72. Melbourne World Congress IDF, 2-6 December 2013.

29. Novo Nordisk. Survey. Basis: Länder (Anzahl Ärzte): Luxemburg (6), Schweden (6), Schweiz (5), Vereinigtes Königreich (9), Deutschland (100); Methode: Persönliche oder telefonische Befragung der Ärzte anhand strukturiertem Fragebogen; Zeitraum: In Wellen nach Inverkehrbringen von Insulin degludec auf dem jeweiligen Markt (Welle 1: Dezember 2013, Welle 2: März 2014, Welle 3: Juli 2014). 2014. Data on file

30. Liebl. Fallberichte von Patienten mit Tresiba®. Dr. Andreas Liebl, Diabetes- und Stoffwechselzentrum, Fachklinik Bad Heilbrunn. 2014. Data on file

31. Landstedt-Hallin. Fallberichte von Patienten mit Tresiba®. Prof. Dr. Lena Landstedt-Hallin, Diabetes Klinik, Danderyd Universitätskrankenhaus, Stockholm. 1:1 Übersetzung des englischen Originals. 2014. Data on file

32. Lehmann. Fallberichte von Patienten mit Tresiba®. Prof. Dr. Roger Lehmann, Universitätsspital Zürich, Abteilung Endokrinologie, Diabetes und klinische Ernährung. Data on file

5.2 Stellungnahme Dr. Kristin Sari

Datum	01.08.2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec
Stellungnahme von	Dr. Kristin Sari (Carl-Thiem-Klinikum Cottbus gGmbH)

From: K.Sari@ctk.de
To: nutzenbewertung35a@g-ba.de
Subject: degludec_sari
Date: Freitag, 1. August 2014 11:30:07

Sehr geehrte Mitglieder des Arzneimittelnutzenbewertungsausschusses !

Hiermit möchte ich mich für das neue Insulin Degludec (Tresiba) einsetzen. Von großem Vorteil ist hier die lange Wirkdauer im vgl. zu anderen langwirksamen Analoginsulinen.
Dieses Insulin hat sich bereits in der Therapie insbesondere meiner Typ 1 Diabetiker sehr bewährt. Es sind deutlich weniger Hypoglykämien bei normnaher Einstellung zu beobachten. Die Stoffwechseleinstellung ist in der Folge sehr stabil.
Ich möchte in der Zukunft nicht auf die Möglichkeit des Einsatzes bezüglich dieses neuen Insulins verzichten müssen.

Mit den besten Grüßen, Dr. K.Sari
Carl – Thiem – Klinikum Cottbus

--

Carl-Thiem-Klinikum Cottbus gGmbH
Thiemstrasse 111
03048 Cottbus
Telefon: 0355 46-0

E-Mail: ctk.de
Internet: www.ctk.de

Bankverbindung:
Sparkasse Spree-Neisse
IBAN: DE97 1805 0000 3205 1110 00
BIC: WELADED1CBN
BLZ: 180 500 00
Konto: 3 205 111 000
Ust.IdNr.: DE813850781

Aufsichtsratsvorsitzender Holger Kelch
Geschaeftsfuehrer: Ass. jur. Till Frohne

Amtsgericht Cottbus
HRB: 6950

Diese E-Mail koennte vertrauliche und/oder rechtlich geschuetzte Informationen enthalten. Wenn Sie nicht der richtige Adressat sind oder diese E-Mail irrtuemlich erhalten haben, informieren Sie bitte sofort den Absender und vernichten Sie diese E-Mail. Unerlaubtes Kopieren bzw. unbefugte
Weitergabe dieser E-Mail sind ausdruecklich untersagt.

This e-mail may contain confidential and/or privileged information. If You are not the intended recipient or You have received this e-mail in error, please notify the sender immediately and destroy this e-mail. Any unauthorised copying, disclosure or distribution of the material in this e-mail are strictly forbidden.

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).

5.3 Stellungnahme Dr. med. Erik Wizemann

Datum	07.08.2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec, Tresiba ***(Insulin degludec - 2014-05-01-D-109)***
Stellungnahme von	Dr. med. Erik Wizemann, Internist, Diabetologe DDG Hindenburg Str. 9/1 71083 Herrenberg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Erik Wizemann, Internist, Diabetologe DDG, Hindenburg Str. 9/1, 71083 Herrenberg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insulin Degludec ist in der Hand des Erfahren Diabetologen ein hervorragendes Therapeutikum zur Behandlung des Diabetes mellitus. Die Studienlage spricht eindeutig für dieses Insulin. Alle Vergleiche gegenüber dem weltweit meist eingesetzten Verzögerungsinsulin glargin sind entweder tendenziell aber meistens signifikant besser ausgefallen (insbesondere Unterzuckerungshäufigkeit und nüchtern Blutzucker). Als Therapeut und Fürsprecher für meine Patienten möchte ich nicht auf die Studienlage im Einzelnen eingehen sondern Ihnen meine tägliche und gut dokumentierte Erfahrung schildern. Diese beläuft sich bisher auf 45 mit Insulin degludec behandelte Patienten (33 Typ 1 Diabetes, 12 Typ 2 Diabetes). Der Vorteil der Substanz im einzelnen scheint folgender zu sein: **Für Typ 1 Diabetes:** • Patienten mit geringer Amplitude des diurnalen, basalen Insulinbedarfs (ältere Menschen, Diabetiker mit langer Diabeteslaufzeit, Typ 1 LADA, schlecht eingestellte Pumpenpatienten mit wenig variierenden Basalraten) profitieren ausgesprochen von diesem Insulin. Im täglichen Einsatz bei diesen Menschen wirkt sich die ungleich gleichmäßigere Wirkung des Insulins dadurch aus, dass sonst häufig	Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO des G-BA). Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu patientenre-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auftretende Insulinüberhänge und Wirkungsschwankungen entfallen. Dadurch kann hervorragend ein Blutzuckerergebnis titriert werden ohne dabei zu sonst typischen Zeiten, Unterzuckerungen zu generieren. • Die Insulinisierung scheint so gut zu sein, dass Patienten bericheten, das selbst wenn es z. B. aus beruflichen Gründen nicht möglich war, für gegessene KH zu spritzen, der Blutzucker im Anschluss nicht so dramatisch gestiegen sei. Dies Äußerungen wie auch die im Folgenden aufgeführten Vorteile sind von den Patienten selbst erfahren und im Gespräch aufgebracht worden. Da sich in den ersten Wochen des Einsatzes dieses Insulins die positiven Erfahrungsberichte so sehr gehäuft hatten, habe ich diese gesammelt und so zusammengetragen, dass ich sie hier systematisch auflisten kann. • Entgegen der Annahme des IQWiG haben sich, sowohl in der Literatur, als auch im täglichen Einsatz, die bisherigen langwirksamen Analoginsuline bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes, als überlegen gezeigt. Der Vergleich von Degludec mit einem NPH Insulin ist völlig absurd und fern der täglichen Praxis, da der therapeutische Standard Insulin detemir oder Insulin glargin ist. Dennoch müssen auch diese beiden Insuline, deren Halbwertszeit sich auf etwa 12 Stunden beläuft, bei Typ 1 Diabetes zwei- oder drei mal gespritzt werden. Dies ist bei Insulin degludec nicht nötig. *Hier reicht definitiv eine einmalige Applikation aus*. Neben dem hohen	levanten Endpunkten. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Komfort für den Anwender stellt dies auch einen erheblichen Sicherheitsaspekt dar. Das Insulin kann nun zu jeder Tageszeit, im Übrigen auch an jeden Beliebigen Ort am Körper gespritzt werden. Versehentliche Doppelapplikationen gefährden den Patienten nur unwesentlich, genau so führt das Vergessen der Spritze nicht zu stark steigenden Blutzuckerwerten. • Besonders Insulinpflichtige Menschen mit Typ 1, Typ 2 oder Typ 3 Diabetes müssen bisher das „Spätinsulin“ so spät wie möglich spritzen. Der Grund ist ein existierender Wirkgipfel aller bisherigen Verzögerungsinsuline. Dieser sollte nicht in die Phase der größten Insulinempfindlichkeit nachts fallen (ca. 02°° Uhr), da hier die Gefahr einer Unterzuckerung am größten ist. Das sehr eben wirkende Insulin degludec hat nicht diese Problematik. Somit kann es zu jeder Tageszeit gespritzt werden, auch früher am Abend. Dies ist für alle die im Schichtbetrieb arbeiten und gelegentlich früh aufstehen müssen und demzufolge früh zu Bett gehen hervorragend geeignet. Aber auch Alle die viel privat oder beruflich unterwegs sind profitieren von diesem Insulin erheblich. Menschen die abends früh (z. B. vor dem Fernseher) einschlafen und mitten in der Nacht erwachen und nur noch ins Bett können und so gut wie jede zweite Nacht das Verzögerungsinsulin aus diesem Grund überhaupt nicht spritzen können sind wesentlich besser eingestellt. Der tägliche Insulinbedarf sinkt. Die metabolische Insulinresistenz ebenfalls. Somit rann rel. rasch eine deutli-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
che Senkung der Insulinresistenz erzielt werden. • Somit stellt dieses Insulin, durch den flexiblen Applikationszeitpunkt, derzeit das sicherste Insulin bezüglich nächtlicher Unterzuckerungen und gleichzeitig best möglicher Nüchtern Blutzuckerwerte dar.	
Für Typ 2 Diabetes: Hier gelten weitest gehend die gleichen, oben angeführten Argumente, wie bei Typ 1 Diabetes. Als weiterer Punkt kommt hier noch begünstigend hinzu: • Die Menschen mit Diabetes, die noch eine Eigenproduktion von Insulin zu verzeichnen haben, können das für die Mahlzeiten notwendige Insulin nur in ausreichender Menge ansammeln, vorspeichern und im Bedarfsfall (z. B. einer Mahlzeit) auszuschütten, wenn der nüchtern Blutzucker tatsächlich im Bereich um 100mg/dl (5,5 mmol/L) liegt. Nur so konnten die B- Zellen der Bauschspeicheldrüse über Nacht Insulin sparen und sammeln und nicht freisetzen. Dieser Bereich kann unter den herkömmlichen Verzögerungsinsulinen, schon gar nicht unter NPH Insulin, nur selten erzielt werden, ohne nächtliche Unterzuckerungen zu generieren. Somit kann in diesen Fällen tagsüber nicht mehr voll auf die eigene Insulinproduktion zu den Mahlzeiten zugegriffen werden. Es müssen schnellwirksame, möglichst schnellstwirksame Insuline zu den Mahlzeiten eingesetzt werden. Aber auch diese sind derzeit nur bedingt schnell genug (wobei die kurzwirksamen Analoginsuline	Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO des G-BA). Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Insulineinsparung bzw. Volumenreduzierung aufgrund auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hier, im täglichen Einsatz, einen erheblichen Vorteil gegenüber den humanen Normalinsulinen haben) und führen gelegentlich zu Unterzuckerungen (2 - 3 Stunden nach der Mahlzeit). Dies kann eindeutig umgangen werden, wenn die eigene Insulinproduktion noch genützt werden kann, was nur möglich ist, wenn der nüchtern BZ unter 100 mg/dl liegt, was wiederum mit den bisherigen Verzögerungsinsulinen nicht ohne weiteres erreicht werden kann, mit Insulin degludec aber möglich ist. • Durch die U 200 Formulierung profitieren hier auch die Betroffenen, die aufgrund sehr hoher Insulinresitenz hohe Dosen spritzen müssen. Durch die Halbierung des Volumens wird der Gewebedruck eindeutig reduziert und die Wirksamkeit optimiert.	
Zusammenfassend stelle ich für mich und meine Patienten fest: • Noch nie wurde ein neues Therapeutikum von meinen Patienten (insbesondere den Menschen mit Typ 1 Diabetes) so geschätzt und freudig aber auch verantwortungsbewusst angenommen, wie es bei diesem Insulin der Fall ist. • Mittlerweile konnte ich bei fünf Patienten mit Typ 1 Diabetes eine teure Pumpentherapie vermeiden und die bisher insuffiziente ICT mit den diversen Verzögerungsinsulinen durch den Einsatz von Insulin degludec eindeutig verbessern. Drei Patienten, die bisher eine Insulin Pumpentherapie durchführten konnte ich mit besseren Ergebnissen, und	

Stellungnehmer: Dr. med. Erik Wizemann, Internist, Diabetologe DDG, Hindenburg Str. 9/1, 71083 Herrenberg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
weniger Unterzuckerungen auf dieses Insulin umstellen. • Gerade das bei Typ 1 Diabetes im Vordergrund stehenden Problem der diffizilen Baslinsulinversorgung wird durch dieses neue Insulin in vielen Fällen bestens gelöst. • Wenngleich es momentan auch scheint, dass Menschen mit Typ 1 Diabetes von diesem Insulin mehr profitieren könnten, so ist doch zu verzeichnen, dass auch eine nicht geringe Anzahl von Menschen mit Typ 2 Diabetes durch dieses Insulin besser, sicherer und effektiver einstellbar sind. • Dieses Insulin stellt eine echte Innovation gegenüber den bisherigen Verzögerungsinsulinen dar und ist in der Hand des geübten Insulintherapeuten eine wunderbare Ergänzung der bisherigen Therapiepalette. • Insulin degludec sollte den Menschen mit dieser schweren chronischen Erkrankung zur Verfügung gestellt werden, so dass jeder, individuell nach seinen Bedürfnissen auch dieses Insulin einsetzen und dadurch bessere Blutzuckerziele erreichen kann, ohne sich übermäßig durch Unterzuckerungen, insbesondere nächtliche Unterzuckerungen, zu gefährden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme Dr. Christoph Axmann

Datum	11.08.2014
Stellungnahme zu	Insulin Degludec-2014-05-01-D-109
Stellungnahme von	*Dr. Christoph Axmann, Internist und Diabetologe DDG, ÄKN, Klinik Dr. Fontheim, 38701 Liebenburg, Lindenstraße 10, 05346/810*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Christoph Axmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pat.1[44]: [redacted] Schlechte Einstellung mit 2x Lantus, reicht nicht über 24 h, will nicht 3x Lantus spritzen. Umstellung auf 1x Tresiba, sehr stabile KH-Stoffwechsellage, muss nur noch Bolusinsulin spritzen. Flexibilität des Injektionszeitpunktes, sehr zufrieden. „So ein Insulin habe ich mir immer gewünscht“, HbA1c um 1,5% in 9 Wochen gesenkt.	Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO des G-BA). Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden

[44] Patientenindividuelle Angaben wurden geschwärzt

Stellungnehmer: Dr. Christoph Axmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor
Pat.2[45], [redacted] HbA1c 9,4%, häufige Hypos wegen wiederholter Korrekturgaben, 1x tgl. Tresiba mit sehr stabiler Einstellung, Pat sehr (!) zufrieden,	

[45] Patientenindividuelle Angaben wurden geschwärzt

Stellungnehmer: Dr. Christoph Axmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
deutliche Verbesserung der KH-Stoffwechsellage,fühlt sich frei, „endlich ein Basisinsulin, das verlässlich 24 Std. wirkt“.	
Auch bei anderen Patienten fällt die außerordentliche Stabilität der BZ Werte (v.a. nüchtern) auf, sehr verlässlich wirkend. Aus der Insulintherapie nicht mehr wegzudenken, für T1D und T2Diabetiker	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme PD Dr. Sigrun Merger

Datum	<<11.August.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Insulin Deglutec/Tresiba >>
Stellungnahme von	*<< PD Dr. Sigrun Merger, Leiter der Sektion Endokrinologie/Diabetologie, Uniklinik Ulm >>*

Diabetes mellitus ist durch einen relativen oder absoluten Insulinmangel gekennzeichnet, was im Langzeitverlauf meist zu einer Lebensnotwendigen Insulintherapie führt. Hierbei ist der tägliche Insulinbedarf vom Zusammenspiel vieler Faktoren (Nahrungszusammensetzung, Nahrungsmenge, Bewegung, weitere Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Hormonspiegel,…) abhängig, so dass eine Insulintherapie nicht nach einem Standardschema (3x1) durchgeführt werden kann, sondern individuell angepasst werden muss. Eine Studie, die als Vergleichsmedikation ausschließlich Humaninsuline zulässt, geht an der Realität vorbei, da eine Einstellung mit Humaninsulinen für viele Patienten keine suffiziente Blutzuckereinstellung zulässt. Der HbA1c als bekanntester Parameter für die Blutzuckerlangzeiteinstellung ist hierbei kein verlässlicher Wert, da kurzzeitige Glukosespitzen nicht abgebildet werden und unbemerkte Unterzuckerungen den HbA1c senken, also besser erscheinen lassen, als die BZ-Einstellung in Wirklichkeit ist.

Hypoglykämien gehen mit einem erhöhten Risiko für Herzkreislauferkrankungen und Herztod bei Pat. mit Diabetes einher [1]. Viele dieser Unterzuckerungen treten unbemerkt auf[2]. Insulinanaloga konnten die Häufigkeit von Hypoglykämien signifikant senken[3, 4]. Dennoch weisen viele Patienten im klinischen Alltag starke Blutzuckerschwankungen auf, die unter der bisher zur Verfügung stehenden Therapie nicht korrigierbar waren: Pat. mit hoher Insulinempfindlichkeit und geringem Insulinbedarf müssen multiple Basalinsulininjektionen am Tag durchführen und häufig nachts aufstehen, um noch einmal Basalinsulin zu injiziere. Wenn die Patienten dies nicht durchführen, erleiden Sie entweder nächtliche Hypoglykämien oder morgendlich zu hohe BZ-Werte mit der Folge von Spätschäden (mit den Folgekosten für Arbeitsunfähigkeit, Krankhauskosten, Hilfsmittelversorgung). Auch die Folgen der regelmäßig gestörten Nachtruhe führen zur Häufung von Depressionen und anderen psychischen Erkrankungen, die weitere Folgekosten nach sich ziehen. Hier zeigt Insulin deglutec deutliche Vorteile gegenüber den bisher zur Verfügung stehenden Basalinsulinen, bei denen die in den Studien beschriebenen 18-24h Wirkdauer erst ab Dosen von 15-20 IE eintreten, bei kleinen Mengen jedoch nur etwa 5 h wirken. In unserer Spezialambulanz haben wir erfolgreich Pat. mit 3-8 IE Insulin deglutec einstellen, können, die mit 1mal tägliche Insulininjektion gleichmäßige Nachtprofile aufweisen. Alternative wäre die um vieles teurere und kompliziertere Insulinpumpentherapie.

Gegenüber Insulin glargin weist Insulin deglutec den Vorteil auf, dass es weniger starke intraindividuelle Schwankungen gibt, d.h. bei Injektion der gleichen Insulinmenge zeigen sich weniger Blutzuckerschwankungen, die bei Insulin glargin u.a. dadurch auftreten, dass die Freisetzung des Insulins von vielen lokalen Paramentern abhängig ist, die sich im Fettgewebe des Pat. durch Hautdurchblutung, Erkrankungen, Stresssituationen, Medikamenteneinnahme, … innerhalb eines Tages stark verändern können, weshalb die Freisetzung des Insulin glargins zu 80% bei einem Pat. von Tag zu Tag schwanken kann, bei Insulin deglutec sind Schwankungen kaum nachweisbar.

Insulin detemir zeigt bei vielen Pat. eine lokale Hautunverträglichkeit die eine weitere Therapie nicht zulässt, auch hier ist Insulin deglutec eine wichtige Alternative

NPH-Insuline erfordern multiple tägliche Injektionen und weisen ein hohes Risiko auf Hypoglykämien auf, auch hier zeigt Insulin deglutec eine deutliche Verbesserung.

Besonders wichtig sind diese Effekte bei Patienten mit dem Bedarf an kleinen Insulindosen, bei Pat. die Leber-, Nieren-, Herz- und Bauchspeicheldrüsenerkrankungen mit einem deutlich erhöhten Risiko auf Unterzuckerungen und den Folgen von Herzinfarkten, Schlaganfällen, Invalidität, Arbeitsunfähigkeit und Krankenhausaufenthalten haben, die durch den Einsatz von Insulin deglutec deutlich vermindert werden können.

Für Pat., die im Schichtdienst tätig sind, hat Insulin deglutec einen weiteren Vorteil: die Injektionszeit ist sekundär, so dass auch Schichtwechsel ohne Hypo-/Hyperglykämien durchgeführt werden können. Hieraus ergibt sich ein geringeres Risiko auf Arbeitsunfälle, ausgelöst durch Hyper- bzw. Hypoglykämien, ebenso wie eine Verringerung der Berufsunfähigkeiten, für im Schichtdienst tätige insulinpflichtige Patienten.

Für den klinisch tätigen Arzt ist die Verfügbarkeit von Insulin deglutec von großer Wichtigkeit und der Zusatznutzen klar in der täglichen Praxis erwiesen. Es ist problematisch, den Nutzen von Arzneimitteln anhand formaler Fehler, die mit dem Alltag von Patienten nichts zu tun haben, zu bewerten und ich lade die Mitglieder der Kommission gern ein, sich ein Bild von der Wirklichkeit der Diabetestherapie und den Problemen von Pat. mit Diabetes im Alltag zu machen, die durch den Einsatz von Insulin deglutec vermindert werden können, was sich in unserer Ambulanz und bei stationären Patienten nicht nur durch die Ergebnisse der vorliegenden Studien zeigt. Bei uns sind die Fälle der verzweifelten Patienten, die in der nächtlichen Hypoglykämie einen Myokardinfarkt erlitten haben und Panik vor jeder Nachtruhe haben, die Jugendlichen Diabetiker, die wegen einer Hypoglykämie mit Bewusstseins Verlust am Arbeitsplatz nach ihrer Ausbildung nicht vom Arbeitgeber übernommen werden und keine Arbeit finden, die Patienten die wegen Hypoglykämie mit dem Notarzt eingeliefert werden, die Angehörigen, die Angst ihrem Diabetes erkrankten Ehemann haben, der in der Hypoglykämie aggressiv wird und sie bedroht, die Eltern, die keine Nacht schlafen, weil sie Angst haben, dass ihr Kind eine nächtlichen Unterzuckerung bekommt, die Pat. die nach Hyper- bzw. Hypoglykämischer Entgleisung dauerhaft Dement sind, keine Einzelfälle sondern Alltag. Es ist sehr problematisch innovative Medikamente aus Kostengründen und Formalen Fehlern vom deutschen Markt zu verdrängen, es sollte auch beim gBA das Wohl des Patienten im Vordergrund stehen.

Literaturverzeichnis

1. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013; 347:f4533.

2. Rankin D, Elliott J, Heller S, Amiel S, Rogers H, DeZoysa N*, et al.* Experiences of hypoglycaemia unawareness amongst people with Type 1 diabetes: A qualitative investigation. *Chronic Illn* 2013; 10:180-191.

3. Dailey GE, Gao L, Aurand L, Garg SK. Impact of diabetes duration on hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:1085-1092.

4. Heller S, Bode B, Kozlovski P, Svendsen AL. Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus. *J Diabetes* 2013; 5:482-491.

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor.

5.6 Stellungnahme Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FI-DAM)

Datum	*12. August 2014*
Stellungnahme zu	*Insulin degludec*
Stellungnahme von	*Prof. Dr. Norbert Hermanns* *PD Dr. Bernhard Kulzer* *Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM)* *Theodor-Klotzbücher-Str.12, D-97980 Bad Mergentheim* *hermanns@diabetes-zentrum.de; kulzer@diabetes-zentrum.de*

Stellungnehmer: Prof. Dr. Norbert Hermanns, PD Dr. Bernhard Kulzer / Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 30.7.2014 hat das IQWiG eine Dossierbewertung zu Insulin degludec gemäß § 35a SGB V zu dem Auftrag A14-13 publiziert. In dieser Dossierbewertung kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Insulin degludec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Humaninsulin weder für die Anwendung bei Diabetes mellitus Typ 1 noch bei Diabetes mellitus Typ 2 belegt ist. Diese Bewertung unterschätzt unseres Erachtens die Bedeutung von Studienergebnissen zur signifikanten Reduktion von bestätigten nächtlichen Hypoglykämien und schweren Hypoglykämien in den Interventionsarmen mit Insulin degludec im Vergleich zu den Kontrollbedingungen mit langwirksamen Analoginsulinen (Insulin glargin bzw. Insulin detemir) im Hinblick auf die Lebensqualität und die Konsequenzen auf das Leben von Menschen mit Diabetes.	Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor.
Durch das wiederholte Auftreten niedriger Blutglukosewerte bzw. leichter Hypoglykämien besonders in der Nacht kann es zu einer Absenkung der glykämischen Schwellen kommen, ab denen eine hormonelle Glu-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kosegegenregulation und Symptomantwort ausgelöst wird [1]. Dieses hypoglykämie-assoziiertes-autonomes Versagen geht bei betroffenen Menschen mit Diabetes mit einem erhöhten Risiko schwerer Hypoglykämien einher. In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse zur Vermeidung nächtlicher Hypoglykämien in den Studien aufgeführt, die das IQWiG in seiner Dossierbewertung berücksichtigt hat. Datenquelle für diese Tabelle ist der „CHMP Assessment Report“ zu Tresiba/ Insulin degludec der European Medical Agency (EMA) [2].	

Tabelle 1: Reduktion nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin degludec im Vergleich zu langwirksamem Analoginsulin [*Anzahl pro 100 Patientenjahre und Ratio mit 95% Konfidenzintervall*]

Nächtliche Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre - Diabetes mellitus Typ 1			
Studien-Nummer	Insulin degludec	Langwirksames Analoginsulin	Rate Ratio (95% KI)
NN1250-3583	440,7	585,7	**0,75 (0,59 - 0,96)***
NN1250-3585	414,1	593,5	**0,66 (0,49 - 0,88)***
NN1250-3770	623,2	995,6	**0,60 (0,44 - 0,82)***
Nächtliche Hypoglykämien per 100 Patientenjahre - Diabetes mellitus Typ 2			
Studien-Nummer	Insulin degludec	Langwirksames Analoginsulin	Rate Ratio (95% KI)
NN1250-3582	138,7	184,4	**0,75 (0,58 - 0,99)***
NN1250-3579	25,3	38,5	**0,64 (0,42 - 0,98)***

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

NN1250-3672	18,0	28,1	0,64 (0,30 - 1,37)
NN1250-3586	78,0	123,8	0,62 (0,38 - 1,04)
NN1250-3668	62,9	74,8	0,77 (0,44 - 1,35)

In allen drei Studien im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 und in zwei der fünf Studien im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 konnte eine signifikante Reduktion nächtlicher Hypoglykämien beobachtet werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 konnten nächtliche Hypoglykämien durch Insulin degludec signifikant um 25% bis 40% reduziert werden, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 um 25% bis 36%. Für der Therapie mit Insulin degludec zeigt sich somit ein deutlicher Vorteil im Hinblick auf die Reduktion nächtlicher Hypoglykämien.
Die Studie NN1250-3579 wurde vom Sponsor um ein Jahr verlängert, wodurch der Gesamtbeobachtungszeitraum für die Therapie mit Insulin degludec auf 1102 Patientenjahre und für Insulin glargin auf 348 Patientenjahre ausgedehnt werden konnte. Über die gesamte Studiendauer von 2 Jahren konnte eine signifikante Reduktion schwerer Hypoglykämien (Kriterium Fremdhilfe) und nächtlicher Hypoglykämien nachgewiesen werden (siehe Tabelle 2) [3].

Tabelle 2: Reduktion bestätigter nächtlicher Hypoglykämien und schwerer Hypoglykämien unter Insulin degludec im Vergleich zu langwirksamem Analoginsulin in einem 2-Jahres Follow-up der Studie NN1250-3579 [*Anzahl pro 100 Patientenjahre und Ratio mit 95% Konfidenzintervall*]

	Insulin degludec	Langwirksames Analoginsulin	Ratio (95% KI)
Nächtliche	27,0	42,0	**0,58**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
---	---	---	---	---
Hypoglykämien			**(0,39 - 0,86)***
Schwere Hypoglykämien	0,6	2,1	**0,33 (0,12 - 0,96)***

In der Studie NN1250-3579 wurden Patienten mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung oder mit rezidivierenden schweren Hypoglykämien von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Durch den Ausschluss dieser relevanten Risikogruppe kann davon ausgegangen werden, dass der protektive Effekt von Insulin degludec im Hinblick auf die Inzidenz schwerer Hypoglykämien und bestätigter nächtlicher Hypoglykämien eher unter- als überschätzt wird.

Das IQWiG bewertet den Zusatznutzen von Insulin degludec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit NPH-Insulin, während das Vergleichspräparat zu Insulin degludec in der Kontrollbedingung der Studien langwirksames Analoginsulin war. Im IQWiG Abschlussbericht A05-01 zur „Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1“ ist aufgeführt, dass durch die Therapie mit Insulin glargin im Vergleich zur Therapie mit NPH-Insulin das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien um 25% (OR 0,75; 95-KI 0,56 - 1,01) gesenkt werden konnte [4]. Im IQWiG Abschlussbericht A05-03 zur „Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2“ ergab sich „bezüglich schwerer Hypoglykämien ein eingeschränkter Hinweis bzw. bezüglich schwerer nächtlicher Hypoglykämien ein Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin“ im Vergleich zur Therapie mit NPH-Insulin (Seite vii) [5].
Aus diesen Ergebnissen lässt sich als folgender Schluss ableiten: (i) In der Nutzenbewertung langwirksamer Analoginsuline hinsichtlich der Inzidenz nächtlicher und schwerer nächtlicher Hypoglykämien hat sich ein Vorteil für Insulin glargin im Vergleich zu NPH-Insulin gezeigt. (ii) In

Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt. Für Insulin-Analoga besteht nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vorteil, noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen, zu Insulin-Analoga vor.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen stellt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Humaninsulin die zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet dar.

Der pharmazeutische Unternehmer definiert hiervon abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Be-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den oben aufgeführten Studien zur Therapie mit Insulin degludec hatte sich im Vergleich zu Insulin glargin ein Vorteil hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien gezeigt. (iii) Daraus lässt sich folgern, dass die Therapie mit Insulin degludec im Vergleich zu NPH-Insulin ebenfalls einen Vorteil bietet.	gründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden. Solche Studie wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.
Ebenfalls unterschätzt und bei der Nutzenbewertung des IQWiG nicht ausreichend berücksichtigt wird die Bedeutung Hypoglykämien auf die Lebensqualität der Betroffenen. Da die generische Lebensqualität als ein sogenannter harter klinischer Endpunkt zu werten ist, sollten diese Befunde für die Bewertung des Patientennutzens ebenfalls berücksichtigt werden. In einer bevölkerungsrepräsentativen multi-nationalen Studie wurde mittels eines sog. „Time-Trade-Off“-Modells der Einfluss des Auftretens einer Diabeteserkrankung auf die Lebensqualität und zusätzlich der Einfluss des Auftretens von symptomatischen nicht-schweren und schweren Hypoglykämien sowie von nächtlichen und nicht-nächtlichen symptomatischen Hypoglykämien ermittelt [6]. Der Utility-Index bei Auftreten einer Diabeteserkrankung betrug 0,844. Bei dem einmaligen Auftreten einer nicht-schweren Hypoglykämie pro Quartal verrin-gerte sich dieser Utility-Index auf 0,804, bei einem wöchentlichen Auftreten auf 0,775 und bei einem Auftreten mehrmals wöchentlich auf 0.729. Das einmalige Auftreten einer schweren nächtlichen Hypoglykämie pro Jahr verringerte den Utility-Index von 0,844 auf 0,759 und das rezidivierende	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).

Stellungnehmer: Prof. Dr. Norbert Hermanns, PD Dr. Bernhard Kulzer / Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auftreten auf 0,738. Somit reduziert das wiederholte Auftreten von nicht-schweren Hypoglykämien die Lebensqualität um ca. 8% und das Auftreten von schweren nächtlichen Hypoglykämien um ca. 10%. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass Hypogly-kämien einen deutlich negativen Einfluss auf die generische Lebensqualität von Menschen mit einer Diabeteserkrankung haben. In einer anderen Studie, in der die generische Lebens-qualität mit dem EQ-5D Fragebogen erfasst wurde, gehen Hypoglykämien bei Menschen mit Typ 2 Diabetes mit einem deutlich reduzierten EQ-5D Index einher, mit Reduktionen von 0,09 bis 0,13 EQ-5D Indexpunkten bzw. um 13% bis 19% [7].	
Auch in Studien zu Insulin degludec, welche die generische Lebensqualität mit dem SF-36 Fragebogen erfasst haben, zeigten sich signifikant positive Effekte von Insulin degludec in verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität. Für Patienten mit Typ 2 Diabetes zeigte sich, dass die Therapie mit Insulin degludec im Vergleich zur Therapie mit Insulin glargin mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität in der Dimension „Physische Gesundheit“ sowie in den Subskalen „Körperliche Schmerzen“ und „Vitalität“ einhergeht [8]. Für Patienten mit Typ 1 Diabetes zeigt sich eine signifikante Verbesserung in der Dimension „Psychische Gesundheit“ sowie in den Skalen „Soziale Funktionsfähigkeit“ und „Psychisches Wohlbefin-den“ [9]. Diese Verbesserungen in der Lebensqualität lassen sich sicherlich auch durch die Vermeidung von Hypoglykämien und deren direkten aversiven Konsequenzen im Alltag der Betroffenen (siehe unten) erklären. Somit belegen diese Befunde das Potenzial einer Therapie mit Insulin degludec hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität aufgrund der Vermeidung von Hypoglykämien.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Norbert Hermanns, PD Dr. Bernhard Kulzer / Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei der Bewertung eines Zusatznutzes einer Therapie mit Insulin degludec wurden auch die direkten Auswirkungen von hypoglykämischen Ereignisse in der Nacht im Alltag der Betroffenen nicht angemessen berücksichtigt. In einer Studie von Brod et al. wurden die Auswirkungen von nichtschweren nächtlichen Unterzuckerungen und deren Bedeutung für die Betroffenen erhoben [10]. In dieser strukturierten Befragung berichteten 64% bis 68% aller Diabetespatienten, bei denen nächtliche Hypoglykämie auftraten, dass ihre Schlafqualität durch die nächtliche Unterzuckerung beeinträchtigt wurde; etwa 13% der Betroffenen konnten nach dem Ereignis in der Nacht keinen Schlaf mehr finden und 71% gaben an, am nächsten Tag noch müde gewesen zu sein. Zudem berichten 18% der Menschen mit Typ 1 Diabetes und 28% der Menschen mit Typ 2 Diabetes vom Ausfall bezahlter Arbeitsstunden infolge der nächtlichen Hypoglykämie am Folgetag. Auch hinsichtlich der direkten Gesundheitskosten zeigen sich nachteilige Auswirkungen nächtlicher Hypoglykämien. So erhöhte sich in den Folgetagen nach einer nächtlichen Unterzuckerung der Teststreifenverbrauch um ca. 5 Teststreifen. Weiterhin suchten 19% der Menschen mit Typ 1 Diabetes und 28% der Menschen mit Typ 2 Diabetes in der Folge einer nächtlichen Hypoglykämie eine Sprechstunde auf oder hatten Kontakt mit einem Behandler/ „Health Care Professional“ [10]. Diese Befunde können auch die eingeschränkte Lebensqualität von Menschen mit Diabetes und rezidivierenden auch leichten Unterzuckerungen erklären, welche durch andere Studien (siehe oben) belegt wurde. Zudem zeigt sich sich hier ein direkter Patientennutzen durch die Vermeidung auch leichter nächtlicher Hypoglykämien für Diabetespatienten.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Norbert Hermanns, PD Dr. Bernhard Kulzer / Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassend ergeben sich deutliche Hinweise auf einen Nutzen von Insulin degludec hinsichtlich der Vermeidung von schweren Hypoglykämien und von nächtlichen Hypoglykämien. Ebenso zeigen Ergebnisse von Studien zum negativen Einfluss von Hypoglykämien auf die Lebensqualität ein deutliches Potenzial für eine Verbesserung der Lebensqualität durch die signifikante Reduktion von Hypoglykämien. Die Therapie mit Insulin decludec war sowohl im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 als auch Diabetes mellitus Typ 2 mit einer signifikanten Verbesserung bestimmter Aspekte der generischen Lebensqualität assoziiert. Auch die Reduktion von Belastungen und Einschränkungen im Alltag für die Betroffenen selbst ist als direkter Patientennutzen relevant. Weiterhin ergibt sich durch eine Vermeidung von schweren Hypoglykämien und von nächtlichen Hypoglykämien ein Einsparpotenzial bei den direkten und indirekten Gesundheitskosten. Insgesamt sollten diese Aspekte bei der Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec stärkere Berücksichtigung finden.	Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

[1] Cryer, P.E. (2013). Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. NEJM 2013; 369:362-72.

[2] European Medical Angency (EMA). (2012). CHMP Assessment Report. Tresiba. (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002498/human_med_001609.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [zuletzt aufgerufen am 12.08.2014].

[3] Rodbard, H.W.; Cariou, B. Zinman, B. et al. (2013). Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. Diabet Med 2013; 30(11):1298-304.

[4] IQWiG. (2010). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-01 - Version 1.0 - Stand 18.02.2010 (https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a05_01_langwirksame_insulinanaloga_zur_behandlung_des_diabetes_mellitus_typ_1.1197.html [zuletzt aufgerufen am 12.08.2014].

[5] IQWiG. (2009). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03 - Version 1.1 - Stand 26.02.2009 (https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a05_03_langwirksame_insulinanaloga_zur_behandlung_des_diabetes_mellitus_typ_2.1194.html [zuletzt aufgerufen am 12.08.2014].

[6] Evans, M.; Khunti, K.; Mamdani, M. et al. (2013). Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. Health Qual Life Outcomes 2013; 11:90.

[7] Mitchell, B.D.; Vietri, J.; Zagar, A. et al. (2013). Hypoglycaemic events in patients with type 2 diabetes in the United Kingdom: associations with patient-reported outcomes and self-reported HbA1c. BMC Endocr Disord 2013; 13(1):59.

[8] Freemantle, N.; Meneghini, L.; Christensen, T. et al. (2013). Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36) compared with insulin glargine in people with Type 2 diabetes starting on basal insulin: a meta-analysis of phase 3a trials. Diabet Med 2013; 30(2):226-32.

[9] Home, P.D.; Meneghini, L.; Wendisch, U. et al. (2012). Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with type 1 diabetes. Diabet Med 2012; 29(6):716-20.

[10] Brod, M.; Christensen, T.; Bushnell, D.M. (2012). Impact of nocturnal hypoglycemic events on diabetes management, sleep quality, and next-day function: results from a four-country survey. J Med Econ 2012; 15(1):77-86.

5.7 Stellungnahme Professor Dr. Harald Schmechel

Datum	18. 08. 2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec
Stellungnahme von	*Prof. Dr. Harald Schmechel* Diabetologische Schwerpunktpraxis Zentrum für ambulante Medizin Weimar Straßburger Platz 5 / 99427 Weimar

Stellungnehmer: Prof. Dr. Harald Schmechel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das seit Anfang Mai 2014 nach Zulassung durch die EMA in Deutschland verfügbare neue Basalinsulin Insulin degludec wird im Bewertungsverfahren vom IQWiG so bewertet, dass „ein Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet des Typ 1-Diabetes nicht belegt sei“. Auch für Patienten mit Typ 2- Diabetes wird ein Zusatznutzen nicht bestätigt. Damit wird für die diabetologischen Schwerpunktbereiche die Gewinnung zusätzlicher klinischer Erfahrungen für ausgewählte Patienten limitiert bzw. unterbunden , bei denen trotz Ausschöpfung der bisherigen Möglichkeiten der Insulintherapie und Mitarbeit des Betroffenen nur eine unbefriedigende Stoffwechseleinstellung bei eingeschränkter Lebensqualität vorliegt. Klinische Erfahrungen in der diabetologischen Versorgungsmedizin sind seit der Markteinführung naturgemäß begrenzt, da eine Umstellung auf Insulin degludec bei kritischer Grundhaltung nur erfolgt, wenn die bisherige Therapie nicht zielführend war. Erste eigene Erfahrungen mit Insulin degludec an Einzelbeispielen mit Typ 1- und Typ 2- Diabetes bei labiler und nicht therapiezielgerechter Einstellung zeigen bei sorgfältiger Kontrolle des Stoffwechsels vor und nach Umstellung eine Stoffwechselberuhigung und eine deutliche Reduktion der dokumentierten Hypoglykämien , z.T. im Verhältnis 5 : 1. Insbesondere bei DM-1 wird zugleich eine Verbesserung des Lebensgefühls hervorgehoben. Hierbei sinkt z.T. das mittlere Blutzuckerniveau im Tagesprofil mit signifikantem Abfall des Nüchtern-BZ: 8, 1 +/- 2,7 vs. 6, 8 +/- 1, 6 mmol/l (28 vs. 35 Mess- Tage).	Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Harald Schmechel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Ausgehend von der von T. Heise (1) clamptechnisch nachgewiesenen geringen intraindividuellen Wirkungsvariabilität von Insulin degludec gegenüber dem Langzeitinsulin Glargin bieten sich einige Indikationen für Insulin degludec an, deren klinische Relevanz gezielt fachspezifisch zu prüfen wäre. Als solche kämen in Betracht: Stoffwechsellabilität , Hypoglykämieneigung , beruflich oder persönlich bedingte Zeitverschiebungen in der Basalinsulin – Applikation. Vorgeschlagene Änderung:	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Le-bensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).

Literaturverzeichnis

1) Heise , T , L. Hermanski et al :

Insulin dedgludec : four times lower pharmakodynamic variability than insulin glargine under stady – state conditions in type 1 diabetes.

Diabetes, Obesity and Metabolism 2012; 14: 859 - 864

5.8 Stellungnahme Dr. med. Tobias Schade

Datum	18.August.2014
Stellungnahme zu	Insulin Degludec/Tresiba
Stellungnahme von	*Dr. med. T. Schade, Diabetologische Schwerpunktpraxis*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Tobias Schade

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insulin Degludec stellt eine Bereicherung der Therapiemöglichkeiten in der täglichen Praxis dar. Keine zusätzlichen wissenschaftlichen Informationen meinerseits, aber gute Erfahrungen (in 50% der Fälle, derzeit 16 Patienten in unserer Praxis unter Therapie): Verbesserung der (Surrogatparameter) HbA1c und Blutzucker, Verringerung der Hypoglykämien. Bei aller Kritikwürdigkeit der Pharmaindustrie sollte das Medikament in der Diabetologie zur Verfügung stehen.	Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO des G-BA). Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.9 Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	20.08.2014
Stellungnahme zu	Insulin Degludec_Tresiba®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

2. Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bewerwertungsmodul II, S. 14, Zeile 5-6 mit S. 19, Zeile 4-5	Anmerkung: Bei der Fragestellung B (Insulin degludec plus orale Antidiabetika vs. Humaninsulin plus Metformin) und C (Insulin degludec plus Bolusinsulin plus orale Antidiabetika vs. Humaninsulin plus Metformin) beschreibt das IQWiG unter Punkt II 2.4.1.1 bzw. II 2.5.1.1, dass den Studien bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 ein Treat- to-target- Design zu Grunde liegt, bei dem die Nüchternplasmaglukose auf ein festgelegtes Ziel titriert wurde, ohne dabei explizit einen Zielwert zu benennen. Vorgeschlagene Änderung: Es ist unklar, welche Zielvorgaben seitens des Instituts im Rahmen einer Treat- to- target Strategie als angemessen erachtet werden. Im Hinblick auf die Nutzenbewertung von Insulinpräparaten bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 wäre es wünschenswert, wenn diese analog zu den oralen Antidiabetika konkretisiert werden.	Eine individuelle Anpassung an geeignete Zielwerte unter Berücksichtigung einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung[46] entsprechend der klinischen Praxis soll vorgenommen werden.

[46] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013

5.10 Stellungnahme Professor Dr. Markolf Hanefeld

Datum	20. August 2014
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung Insulin degludec -2014-05-01-D-109
Stellungnahme von	*Prof.Dr.med.habil.M. Hanefeld, Studienzentrum Prof. Hanefeld, GWT-TUD GmbH, Fiedlerstraße 34, 01307 Dresden*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: 1. Das Dossier des IQWIQ zur frühen Nutzenbewertung von Deglutec vergleicht die Ergebnisse des neuen Basalinsulins ausschließlich mit der von Humaninsulin in der Behandlung des Typ 1 und Typ 2 Diabetes in den zugelassenen Indikationen. Damit schließen die Gutachter a priori die Mehrzahl der Phase 3 Studien aus, die vorwiegend gegen Glargineinsulin, dem Weltführer bei Basalinsulinen gewonnen wurden. Bei der Bewertung der akzeptierten Studien werden alle Anstrengungen unternommen, um an formalen Mängeln (?) eine Ablehnung der Validität der Ergebnisse fest zu machen. Überhaupt bleibt unklar, was das IQWIQ denn als relevant betrachtet. HbA1c-Werte, Hypoglykämien (Events) etc. werden nicht angegeben, so dass der Leser die Argumente des IQWIQ im Dossier nicht überprüfen kann. Typische Beispiele: Tab. 3 I.6, Tab. 8 II.18. Konkret wird das IQWIQ nur beim Geld. Allerdings fehlen hier wieder Sachkenntnisse zur Bedeutung schwerer Hypoglykämien als SAE [1-3]. Wichtige Studien zum erhöhten Risiko von Hypoglykämien unter NPH-Insulinen im Vergleich mit Basalinsulinen werden gar nicht erwähnt [4-7]. Mangelnde Sorgfalt zeigt sich auch im Detail: So ist auf I.16 unter ‚therapeutischen Bedarf' vom ‚Hypoglykämierisiko' die Rede. Das Hypoglykämierisiko wird nicht klar	Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgeleg-

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	benannt, die anerkannten Definitionen werden nicht den Hypoevents zugrunde gelegt. Wie beim HbA1c wird keine konkrete Zahl angegeben. Insgesamt ist das Dossier oberflächlich und klar parteilich zugunsten des pU abgefasst. Für mich drängt sich hier auch die Frage auf, wieweit im Vorfeld solcher Studien durch Kommunikation zwischen pU und IQWIG eine zielführende Studienplanung möglich ist, um Verschwendung von Ressourcen und Verzögerungen bei der Einführung von Arzneimitteln mit Zusatznutzen zu minimieren.	ten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet: <u>Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</u> Für die Monotherapie mit Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt. Begründung: Für die Monotherapie mit Insulin degludec hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie NN1250-3668 identifiziert. In dieser dreiarmigen, offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika, sowie dem Insulinanalogon Insulin glargin allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika untersucht. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 4) ausgeführt, kann diese Studie berücksichtigt werden, da in die-

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		sem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon (Insulin glargin) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Bei der Mehrheit der Patienten wurde während des Studienverlaufs die Vorbehandlung mit oralen Antidiabetika in der Mono- oder Kombinationstherapie beibehalten. Folglich entsprechen gemäß der Angaben in Modul 4A lediglich 21 der 687 eingeschlossenen Patienten (8 Patienten im Insulin degludec-Arm mit einmal-täglicher Gabe am Abend, 7 Patienten im Insulin degludec-Arm mit flexibler Dosierung im Abstand von 8 bis 40 Stunden bzw. 6 Patienten im Insulin glargin-Arm) der Zielpopulation[47]. Für diese Studie bzw. die relevante Teilpopulation wurden vom pharmazeutischen Unternehmer aufgrund der geringen Stichprobengröße keine Ergebnisse vorgelegt. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin keine auswertbaren Daten vor, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) ist daher nicht belegt. <u>Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabeti-</u>

[47] Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Diese Zulassungsvoraussetzung war in der vorliegenden Studie für den Studienarm mit flexibler Dosierung nicht erfüllt.

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ka: Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Humaninsulin (ggf. Humaninsulin allein) nicht belegt. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die folgenden vier Studien vorgelegt: NN1250-3586, NN1250-3668, NN1250-3579 sowie NN1250-3672. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 6) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da bei diesen Studien in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Für alle vier Studien sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die entsprechend der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin als oralen antidiabetischen Wirkstoff

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		erhalten haben. Wie bereits ausgeführt, weicht der pharmazeutische Unternehmer dahingehend von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, dass verschiedene orale Antidiabetika als Bestandteil der Vergleichstherapie benannt werden. Auswertungen für die jeweils relevanten Teilpopulationen wurden jedoch in Modul 4B des Dossiers nicht vorgelegt. In die 26-wöchige, offene, randomisierte Phase-III-Studie NN1250-3586 wurden 435 insulinnaive Patienten eingeschlossen, die seit 3 Monaten unverändert eine Monotherapie mit Metformin bzw. einem Sulfonylharnstoff[48] oder eine Kombinationstherapie dieser beiden Wirkstoffe jeweils mit oder ohne weitere orale Antidiabetika (DPP-4-Inhibitoren oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren) erhalten haben. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde lediglich die bisherige antidiabetische Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren abgesetzt; die Patienten erhielten somit im Verlauf der Studie zusätzlich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin verschiedene orale Antidiabetika. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben. Bei der Studie NN1250-3668 handelt es sich um eine 26-wöchige, offene, randomisierte 3-armige Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec zu wechselnden Injektionszeitpunkten (definierte Intervalle von 8-40 Std. zwischen den Dosen; 229 Pati-

[48] bzw. Sulfonylharnstoff-Analogon [Glinid]

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		enten), Insulin degludec als abendliche Injektion (228 Patienten) und Insulin glargin (230 Patienten), jeweils in Kombination mit oralen Antidiabetika, verglichen wurde. Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Da diese Zulassungsvoraussetzung in der vorliegenden Studie nicht erfüllt war, ist für eine Bewertung nur der Studienarm mit einem festen Injektionszeitpunkt für Insulin degludec relevant. Zudem wurden Patienten eingeschlossen, die eine Vortherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika, Basalinsulin oder eine Kombination aus oralen Antidiabetika und Basalinsulin erhielten und die orale antidiabetische Komponente im Verlauf der Studie unverändert beibehielten. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben. Für die Studien NN1250-3586 sowie NN1250-3668 betrug der Anteil der Patienten, die der relevanten Teilpopulation entsprechen, max. 11% (48 Patienten der Studie NN1250-3586) bzw. max. 35,6% (163 Patienten der Studie NN1250-3668). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation können daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden.

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bei den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen (Studie NN1250-3579) bzw. 26 Wochen (Studie NN1250-3672). Es wurden jeweils Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mind. 3 Monaten Metformin in fester Dosis als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika, darunter Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Glinide oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, erhalten haben. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Randomisierung ihre laufende Behandlung mit Ausnahme von Metformin und DPP-4-Inhibitoren beenden und wurden in der Studie NN1250-3579 im Verhältnis 3:1 einer Behandlung mit Insulin degludec (773 Patienten) oder Insulin glargin (257 Patienten), jeweils zusätzlich zu Metformin und ggf. einem DPP-4-Inhibitor, zugeordnet. Nach der 52-wöchigen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 52 Wochen an einer Extensionsstudie (Studie NN1250-3643) teilnehmen. In der Studie NN1250-3672 wurden die 460 randomisierten Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen Insulin degludec oder Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin und/oder einem DPP-4-Inhibitor, zugeteilt. Für die Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die während des Studienverlaufs im Vergleichsarm als alleinige orale antidiabetische

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Wirkstoffkomponente Metformin zusätzlich zu Insulin erhalten haben und somit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. In den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 entsprachen 82,5% in Studie NN1250-3579 bzw. 91,5% in Studie NN1250-3672 der in die Studien eingeschlossenen Patienten dieser relevanten Teilpopulation. Damit erscheint auf Grundlage der Gesamtpopulationen dieser Studien eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika grundsätzlich möglich. Es wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu diesen Studien in Modul 4B vollständig zur Verfügung gestellt. So fehlen zum einen (vollständige) Daten zu Endpunkten, insbesondere „bestätigte Hypoglykämien“ (Ereignisse, bei denen charakteristische hypoglykämische Symptome mit einem gemessenen Plasmaglukosewert ≤70 mg/dl einhergehen) sowie zu einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts „bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis“. Zum anderen fehlen Angaben zur Methodik sowie Ergebnisdarstellungen zur Extensionsstudie NN1250-3643 der Studie NN1250-3579. Aus den Angaben in Modul 4B geht nicht hervor, aus welchem Grund diese Extensionsstudie nicht für die Bewertung relevant ist und daher vom pharmazeutischen Unternehmer von der Bewertung ausgeschlossen wurde.

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2-4B des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vergleichstherapie ist nicht belegt. <u>Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</u> Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec mit Bolusinuslin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ggf. plus Metformin nicht belegt. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Studie NN1250-3582 herangezogen. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt, kann diese Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall bei dieser Studie von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon (Insulin glargin) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Nach dieser Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		26 Wochen an einer Extensionsstudie (Studie NN1250-3667) teilnehmen. Es wurden insgesamt 1006 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mind. 3 Monaten eine Insulintherapie mit oder ohne orale Antidiabetika erhalten haben. Mit Ausnahme von Metformin und Pioglitazon sollten alle weiteren oralen Antidiabetika zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden, die Gabe von Metformin und/oder Pioglitazon sollte während der gesamten Behandlungsphase unverändert beibehalten werden. Für diese Studie ist jedoch nur die Teilpopulation der Patienten relevant, die gemäß der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zur Insulinkomponente ggf. ausschließlich Metformin als oralen antidiabetischen Wirkstoff erhalten haben. Wie bereits ausgeführt, weicht der pharmazeutische Unternehmer dahingehend von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, dass verschiedene orale Antidiabetika als Bestandteil der Vergleichstherapie benannt werden. Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen der Studie NN1250-3582 wurden jedoch in Modul 4C des Dossiers nicht vorgelegt. Etwa 93%[49] der Patienten im Interventionsarm bzw. etwa 95% der im Vergleichsarm der Studie untersuchten Patienten entsprachen zwar diesen relevanten Teilpopulationen, so dass auf Grundlage der Gesamtpopulation eine Bewertung des Zusatznut-

[49] Die Teilpopulation der mit Pioglitazon behandelten Patienten bleibt aufgrund des Verordnungs-Ausschlusses der Glitazone, Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III, unberücksichtigt.

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika grundsätzlich möglich erscheint. Es wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu diesen Studien in Modul 4C vollständig zur Verfügung gestellt. So fehlen zum einen Daten zu dem Endpunkt „bestätigte Hypoglykämien“ (Ereignisse, bei denen charakteristische hypoglykämische Symptome mit einem gemessenen Plasmaglukosewert ≤70 mg/dl einhergehen). Zum anderen fehlen Angaben zur Methodik sowie Ergebnisdarstellungen zur Extensionsstudie NN1250-3667 der Studie NN1250-3582. Aus den Angaben in Modul 4C läßt sich nicht nachvollziehen, aus welchem Grund diese Extensionsstudie nicht für die Bewertung relevant ist und daher vom pharmazeutischen Unternehmer von der Bewertung ausgeschlossen wurde. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4C des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffent-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		lichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf. Metformin) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt. <u>Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen:</u> Für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt. Begründung: Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zwei Studien, die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770, in die Bewertung eingeschlossen. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichs-

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		therapie“ (Seite 7) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da in diesem Fall bei diesen Studien von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga (Insulin glargin, Insulin detemir) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Anhand der Studienliste und der grundsätzlich zur Identifizierung bewertungsrelevanter Studien als geeignet zu bewertenden Einschlusskriterien des pharmazeutischen Unternehmers wurde jedoch eine weitere Studie als bewertungsrelevant eingestuft, die Studie NN1250-3585. Diese Studie wurde jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in die Bewertung eingeschlossen. Bei allen drei Studien handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Studien mit einer Behandlungsphase von 26 Wochen (Studien, NN1250-3770 und NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3583), jeweils gefolgt von einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase. Nach der jeweiligen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 26 Wochen (NN1250-3770-ext zur Studie NN1250-3770 und NN1250-3725 zur Studie NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3644 zur Studie NN1250-3583) an einer Extensionsstudie teilnehmen. Als Bolusinsulin wurde in allen Studien Insulin aspart eingesetzt. Hinsichtlich der Basalinulin-Komponente wurde in den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 im Vergleichsarm jeweils das langwirkende Insulinanalogon Insulin glargin, in der Studie NN1250-3585 das langwirkende Insulinanalogon Insulin detemir eingesetzt. Als Therapieziel wurde übereinstimmend ein Nüchternplasmaglukosewert von <90 mg/dl ange-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		strebt. Auch der primäre Endpunkt stimmt in allen Studien überein: alle Studien waren darauf ausgelegt, die HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Behandlungsende zu untersuchen. Somit ergeben sich keine Hinweise, dass die Studie NN1250-3585 im Gegensatz zu den beiden vom pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung eingeschlossenen Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 grundsätzlich nicht für eine Bewertung geeignet ist. Die Studie NN1250-3585 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Begründung „Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin verletzt“ ausgeschlossen. Für die vorliegende Bewertung ist diese Eingrenzung der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien auf Studien mit einem bestimmten Insulinanalogon (Insulin glargin) nicht nachvollziehbar und nicht geeignet, der pharmazeutische Unternehmer widerspricht hiermit zudem den in Modul 4D des Dossiers angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Eine Begründung für dieses Vorgehen wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Das Einschlusskriterium des pharmazeutischen Unternehmers zur Vergleichstherapie umfasst Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) in Kombination mit kurz wirkendem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) gemäß deutschem Zulassungsstatus. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, können Studien des zu bewertenden Wirkstoffes zum Vergleich mit Insulinanaloga, die nicht die Auswirkungen einer langfristigen Behandlung auf mikro- oder makrovaskuläre Folge-

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		komplikationen der Diabetes mellitus Erkrankung untersuchen, bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Aufgrund der gewählten Einschränkung auf das Insulinanalogon Insulin glargin bei Fehlen von Studien mit anderen in Deutschland zugelassenen langwirkenden Insulinanaloga (Insulin detemir) erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool als unvollständig. Darüber hinaus werden die Studien NN1250-3644 (Extension der Studie NN1250-3583), NN1250-3770-ext (Extension der Studie NN1250-3770) sowie NN1250-3725 (Extension der Studie 1250-3585) seitens des pharmazeutischen Unternehmers von der Bewertung mit der Begründung ausgeschlossen, dass es sich hierbei nicht um randomisierte kontrollierte Studien handele. Die Extensionsstudie NN1250-3770-ext ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da Patienten des Interventionsarms zu Beginn der Extensionsstudie von einer zulassungskonformen (zu festen Injektionszeitpunkten erfolgte Anwendung von Insulin degludec) auf eine nicht zulassungskonforme flexible Gabe von Insulin degludec umgestellt wurden. Für die Extensionsstudien NN1250-3644 sowie NN1250-3725 geht aus den in Modul 1 - 4D des Dossiers vorgelegten Unterlagen hingegen nicht hervor, dass diese Studien nicht relevant sind. Vielmehr legen die Angaben zu diesen Studien in Modul 4D nahe, dass insbesondere eine ausreichende Anzahl der Patienten die Extensionsstudie unter randomisierten Bedingungen fortgeführt hat. Somit erweist sich der vom pharma-

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool insgesamt als unvollständig. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu den seinerseits in die Bewertung eingeschlossenen Studien in Modul 4D vollständig zur Verfügung gestellt. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4D des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA).

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.
	Anmerkung: 2. Persönliche Erfahrungen mit Deglutec Ich habe über ein Jahrzehnt mit Glargine als einem innovativen Basalinsulin in großen Studien und bei meinen Patienten im realen Leben Erfahrungen sammeln können. Die neuen Basalinsuline sind in Übereinstimmung mit der Literatur einfacher zu handhaben, haben ein geringeres Hypoglykämierisiko und erreichen eine bessere Glukohomöostase (CGMS-Studien). Das betrifft nach meinen (unseren) Erfahrungen im besonderen Maße für Deglutec zu. Damit ist in klinischen Studien und im klinischen Alltag ein Zusatznutzen für Deglutec und andere Basalinsuline (Glargine) gegenüber Humaninsulin zu erkennen. Dem pU obliegt es, dies durch valide Studien mit Langzeit CGMS und parallelen EKG und Blutdruckmessungen zu validieren. Dossiers, wie von IQWIG vorgelegt, die sich in formalen Mängellisten erschöpfen, werden dem nicht gerecht.	Siehe Ausführungen Seite 172 ff.

Stellungnehmer: Prof.Dr. M. Hanefeld

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Eine mit dem IQWIQ abgestimmte Studie zum direkten Vergleich mit Humaninsulin, die CGMS, Langzeit-EKG und etablierte Risikofaktoren einbezieht.	

Literaturverzeichnis

1) Diabetes Care. 2012 Sep;35(9):1897-901. doi: 10.2337/dc11-2054. Epub 2012 Jun 14. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. McCoy RG[1], Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA.

2) Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiovasc Diabetol. 2013 Sep 21;12:135.

3) Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE N Engl J Med. 2012 Jul 26;367(4):319-28.

4) Contemporary rates of severe hypoglycaemia in youth with type 1 diabetes: variability by insulin regimen. Katz ML, Volkening LK, Anderson BJ, Laffel LM. Diabet Med. 2012 Jul;29(7):926-32.

5) Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Diabetes Obes Metab. 2009 Apr;11(4):372-8

6) The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. Diabetes Care. 2003 Nov;26(11):3080-6.

7) Health economic evaluation of insulin glargine vs NPH insulin in intensified conventional therapy for type 1 diabetes in Germany. Pfohl M, Schädlich PK, Dippel FW, Koltermann KC. J Med Econ. 2012;15 Suppl 2:14-27.

5.11 Stellungnahme Dr. Tobias Ohde

Datum	15.08.2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec - Dossierbewertung 30.07.2014
Stellungnahme von	Dr. Tobias Ohde – Internist, Diabetologe Ambulantes Diabeteszentrum Essen Nord Altenessenerstr. 525 45329 Essen info@praxis-ohde.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Ergebnis sowie die Begründung der Nutzenbewertung des IQWig, dass Insulin degludec kein Zusatznutzen belegt werden kann, weil der pU die Studienergebnisse aus Modul 5 nicht voll umfänglich zur Verfügung gestellt hat, erscheint nicht schlüssig. Bereits die öffentlich zugänglichen Zulassungsstudien des Medikamentes zeigen erhebliche Vorteile gegenüber anderen Basalinsulinen. Es ist nicht verständlich, dass der wesentliche Hauptvorteil des Insulin degludecs – ein stabiles Wirkspektrum vorzuweisen, jedoch nicht an feste Injektionszeitpunkte gebunden zu sein - keine relevante Bewertung findet (1). Die so für einige Patientengruppen erheblichen Verbesserungen, sowohl in der Therapie des Diabetes, wie auch besonders hinsichtlich der Erhöhung der Lebensqualität durch Flexibilität werden auf diese Weise durch Formalien Totgeschwiegen. Eben dieser Vorteil – bei zusätzlich einer Verminderung der nächtlichen Unterzuckerungen (2) – kann durch Patientenbeispiele aus dem praktischen Alltag belegt werden. Dies bildet für eine spezifische Gruppe von Patienten einen erheblichen Vorteil ! Sicher ist auch, das dies nicht für die alle Patienten zutrifft, aber es gibt Indikationen die sowohl diesen Zusatznutzen für den Patienten wie auch die Wirtschaftlichkeit abbilden. Diese Indikationen sind ebenfalls in den Zulassungsstudien ab-	Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen von Insulin degludec ist daher nicht belegt. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet:

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gebildet und bedürfen deshalb nicht weiterer Ergänzungen – nicht zuletzt da sich dies im praktischen Alltag kostengünstig umsetzen lässt und der Erfolg dies widerspiegelt.	<u>Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</u> Für die Monotherapie mit Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt. Begründung: Für die Monotherapie mit Insulin degludec hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie NN1250-3668 identifiziert. In dieser dreiarmigen, offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika, sowie dem Insulinanalogon Insulin glargin allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika untersucht. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 4) ausgeführt, kann diese Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon (Insulin glargin) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Bei der Mehrheit der Patienten wurde während des Studienverlaufs die Vorbehandlung mit oralen Antidiabetika in der Mono- oder Kombinationstherapie beibehalten. Folglich entsprechen gemäß der Angaben in Modul 4A lediglich 21 der 687 eingeschlossenen Patienten (8 Patienten im Insulin degludec-Arm mit einmal-täglicher Gabe am Abend, 7 Patienten im Insulin degludec-Arm mit flexibler Dosierung im Abstand von 8

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bis 40 Stunden bzw. 6 Patienten im Insulin glargin-Arm) der Zielpopulation[50]. Für diese Studie bzw. die relevante Teilpopulation wurden vom pharmazeutischen Unternehmer aufgrund der geringen Stichprobengröße keine Ergebnisse vorgelegt. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin keine auswertbaren Daten vor, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) ist daher nicht belegt. <u>Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika</u>: Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Humaninsulin (ggf. Humaninsulin allein) nicht belegt. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die folgenden vier Studien vorgelegt: NN1250-3586, NN1250-3668, NN1250-3579 sowie NN1250-3672. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 6) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da bei diesen Studien in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit

[50] Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Diese Zulassungsvoraussetzung war in der vorliegenden Studie für den Studienarm mit flexibler Dosierung nicht erfüllt.

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Für alle vier Studien sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die entsprechend der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin als oralen antidiabetischen Wirkstoff erhalten haben. Wie bereits ausgeführt, weicht der pharmazeutische Unternehmer dahingehend von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, dass verschiedene orale Antidiabetika als Bestandteil der Vergleichstherapie benannt werden. Auswertungen für die jeweils relevanten Teilpopulationen wurden jedoch in Modul 4B des Dossiers nicht vorgelegt. In die 26-wöchige, offene, randomisierte Phase-III-Studie NN1250-3586 wurden 435 insulinnaive Patienten eingeschlossen, die seit 3 Monaten unverändert eine Monotherapie mit Metformin bzw. einem Sulfonylharnstoff[51] oder eine Kombinationstherapie dieser beiden Wirkstoffe jeweils mit oder ohne weitere orale Antidiabetika (DPP-4-Inhibitoren oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren) erhalten haben. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde lediglich die bisherige antidiabetische Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren abgesetzt; die Patienten erhielten somit im Verlauf der Studie zusätzlich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin verschiedene orale Antidiabetika. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben. Bei der Studie NN1250-3668 handelt es sich um eine 26-wöchige, offene, randomisierte 3-armige Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit

[51] bzw. Sulfonylharnstoff-Analogon [Glinid]

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von Insulin degludec zu wechselnden Injektionszeitpunkten (definierte Intervalle von 8-40 Std. zwischen den Dosen; 229 Patienten), Insulin degludec als abendliche Injektion (228 Patienten) und Insulin glargin (230 Patienten), jeweils in Kombination mit oralen Antidiabetika, verglichen wurde. Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Da diese Zulassungsvoraussetzung in der vorliegenden Studie nicht erfüllt war, ist für eine Bewertung nur der Studienarm mit einem festen Injektionszeitpunkt für Insulin degludec relevant. Zudem wurden Patienten eingeschlossen, die eine Vortherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika, Basalinsulin oder eine Kombination aus oralen Antidiabetika und Basalinsulin erhielten und die orale antidiabetische Komponente im Verlauf der Studie unverändert beibehielten. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben. Für die Studien NN1250-3586 sowie NN1250-3668 betrug der Anteil der Patienten, die der relevanten Teilpopulation entsprechen, max. 11% (48 Patienten der Studie NN1250-3586) bzw. max. 35,6% (163 Patienten der Studie NN1250-3668). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation können daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden. Bei den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen (Studie NN1250-3579) bzw. 26 Wo-

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	chen (Studie NN1250-3672). Es wurden jeweils Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mind. 3 Monaten Metformin in fester Dosis als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika, darunter Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Glinide oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, erhalten haben. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Randomisierung ihre laufende Behandlung mit Ausnahme von Metformin und DPP-4-Inhibitoren beenden und wurden in der Studie NN1250-3579 im Verhältnis 3:1 einer Behandlung mit Insulin degludec (773 Patienten) oder Insulin glargin (257 Patienten), jeweils zusätzlich zu Metformin und ggf. einem DPP-4-Inhibitor, zugeordnet. Nach der 52-wöchigen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 52 Wochen an einer Extensionsstudie (Studie NN1250-3643) teilnehmen. In der Studie NN1250-3672 wurden die 460 randomisierten Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen Insulin degludec oder Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin und/oder einem DPP-4-Inhibitor, zugeteilt. Für die Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die während des Studienverlaufs im Vergleichsarm als alleinige orale antidiabetische Wirkstoffkomponente Metformin zusätzlich zu Insulin erhalten haben und somit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. In den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 entsprachen 82,5% in Studie NN1250-3579 bzw. 91,5% in Studie NN1250-3672 der in die Studien eingeschlossenen Patienten dieser relevanten Teilpopulation. Damit erscheint auf Grundlage der Gesamtpopulationen dieser Studien eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika grundsätzlich möglich. Es wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle für eine

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu diesen Studien in Modul 4B vollständig zur Verfügung gestellt. So fehlen zum einen (vollständige) Daten zu Endpunkten, insbesondere „bestätigte Hypoglykämien“ (Ereignisse, bei denen charakteristische hypoglykämische Symptome mit einem gemessenen Plasmaglukosewert ≤70 mg/dl einhergehen) sowie zu einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts „bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis“. Zum anderen fehlen Angaben zur Methodik sowie Ergebnisdarstellungen zur Extensionsstudie NN1250-3643 der Studie NN1250-3579. Aus den Angaben in Modul 4B geht nicht hervor, aus welchem Grund diese Extensionsstudie nicht für die Bewertung relevant ist und daher vom pharmazeutischen Unternehmer von der Bewertung ausgeschlossen wurde. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2-4B des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt. <u>Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</u> Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec mit Bolusinuslin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ggf. plus Metformin nicht belegt. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Studie NN1250-3582 herangezogen. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt, kann diese Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall bei dieser Studie von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon (Insulin glargin) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Nach dieser Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 26 Wochen

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	an einer Extensionsstudie (Studie NN1250-3667) teilnehmen. Es wurden insgesamt 1006 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mind. 3 Monaten eine Insulintherapie mit oder ohne orale Antidiabetika erhalten haben. Mit Ausnahme von Metformin und Pioglitazon sollten alle weiteren oralen Antidiabetika zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden, die Gabe von Metformin und/oder Pioglitazon sollte während der gesamten Behandlungsphase unverändert beibehalten werden. Für diese Studie ist jedoch nur die Teilpopulation der Patienten relevant, die gemäß der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zur Insulinkomponente ggf. ausschließlich Metformin als oralen antidiabetischen Wirkstoff erhalten haben. Wie bereits ausgeführt, weicht der pharmazeutische Unternehmer dahingehend von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, dass verschiedene orale Antidiabetika als Bestandteil der Vergleichstherapie benannt werden. Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen der Studie NN1250-3582 wurden jedoch in Modul 4C des Dossiers nicht vorgelegt. Etwa 93%[52] der Patienten im Interventionsarm bzw. etwa 95% der im Vergleichsarm der Studie untersuchten Patienten entsprachen zwar diesen relevanten Teilpopulationen, so dass auf Grundlage der Gesamtpopulation eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika grundsätzlich möglich erscheint. Es wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu diesen Studien in Modul 4C vollständig zur Verfügung gestellt. So fehlen zum einen Daten zu

[52] Die Teilpopulation der mit Pioglitazon behandelten Patienten bleibt aufgrund des Verordnungs-Ausschlusses der Glitazone, Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III, unberücksichtigt.

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem Endpunkt „bestätigte Hypoglykämien“ (Ereignisse, bei denen charakteristische hypoglykämische Symptome mit einem gemessenen Plasmaglukosewert ≤70 mg/dl einhergehen). Zum anderen fehlen Angaben zur Methodik sowie Ergebnisdarstellungen zur Extensionsstudie NN1250-3667 der Studie NN1250-3582. Aus den Angaben in Modul 4C läßt sich nicht nachvollziehen, aus welchem Grund diese Extensionsstudie nicht für die Bewertung relevant ist und daher vom pharmazeutischen Unternehmer von der Bewertung ausgeschlossen wurde. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4C des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf.

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Metformin) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt. <u>Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen:</u> Für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt. Begründung: Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zwei Studien, die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770, in die Bewertung eingeschlossen. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da in diesem Fall bei diesen Studien von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga (Insulin glargin, Insulin detemir) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Anhand der Studienliste und der grundsätzlich zur Identifizierung bewertungsrelevanter Studien als geeignet zu bewertenden Einschlusskriterien des pharmazeutischen Unternehmers wurde jedoch eine weitere Studie als bewertungsrelevant eingestuft, die Studie NN1250-3585. Diese Studie wurde jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in die Bewertung eingeschlossen. Bei allen drei Studien handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Studien mit einer Behandlungsphase von 26 Wochen (Studien, NN1250-3770 und NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3583), jeweils gefolgt von einer einwöchigen Nachbeobach-

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tungsphase. Nach der jeweiligen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 26 Wochen (NN1250-3770-ext zur Studie NN1250-3770 und NN1250-3725 zur Studie NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3644 zur Studie NN1250-3583) an einer Extensionsstudie teilnehmen. Als Bolusinsulin wurde in allen Studien Insulin aspart eingesetzt. Hinsichtlich der Basalinulin-Komponente wurde in den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 im Vergleichsarm jeweils das langwirkende Insulinanalogon Insulin glargin, in der Studie NN1250-3585 das langwirkende Insulinanalogon Insulin detemir eingesetzt. Als Therapieziel wurde übereinstimmend ein Nüchternplasmaglukosewert von <90 mg/dl angestrebt. Auch der primäre Endpunkt stimmt in allen Studien überein: alle Studien waren darauf ausgelegt, die HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Behandlungsende zu untersuchen. Somit ergeben sich keine Hinweise, dass die Studie NN1250-3585 im Gegensatz zu den beiden vom pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung eingeschlossenen Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 grundsätzlich nicht für eine Bewertung geeignet ist. Die Studie NN1250-3585 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Begründung „Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin verletzt“ ausgeschlossen. Für die vorliegende Bewertung ist diese Eingrenzung der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien auf Studien mit einem bestimmten Insulinanalogon (Insulin glargin) nicht nachvollziehbar und nicht geeignet, der pharmazeutische Unternehmer widerspricht hiermit zudem den in Modul 4D des Dossiers angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Eine Begründung für dieses Vorgehen wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Das Einschlusskriterium des pharmazeutischen Unternehmers zur Vergleichstherapie umfasst Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) in Kombination mit kurz wirkendem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) gemäß deutschem Zulas-

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sungsstatus. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, können Studien des zu bewertenden Wirkstoffes zum Vergleich mit Insulinanaloga, die nicht die Auswirkungen einer langfristigen Behandlung auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen der Diabetes mellitus Erkrankung untersuchen, bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Aufgrund der gewählten Einschränkung auf das Insulinanalogon Insulin glargin bei Fehlen von Studien mit anderen in Deutschland zugelassenen langwirkenden Insulinanaloga (Insulin detemir) erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool als unvollständig. Darüber hinaus werden die Studien NN1250-3644 (Extension der Studie NN1250-3583), NN1250-3770-ext (Extension der Studie NN1250-3770) sowie NN1250-3725 (Extension der Studie 1250-3585) seitens des pharmazeutischen Unternehmers von der Bewertung mit der Begründung ausgeschlossen, dass es sich hierbei nicht um randomisierte kontrollierte Studien handele. Die Extensionsstudie NN1250-3770-ext ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da Patienten des Interventionsarms zu Beginn der Extensionsstudie von einer zulassungskonformen (zu festen Injektionszeitpunkten erfolgte Anwendung von Insulin degludec) auf eine nicht zulassungskonforme flexible Gabe von Insulin degludec umgestellt wurden. Für die Extensionsstudien NN1250-3644 sowie NN1250-3725 geht aus den in Modul 1 - 4D des Dossiers vorgelegten Unterlagen hingegen nicht hervor, dass diese Studien nicht relevant sind. Vielmehr legen die Angaben zu diesen Studien in Modul 4D nahe, dass insbesondere eine ausreichende Anzahl der Patienten die Extensionsstudie unter randomisierten Bedingungen fortgeführt hat. Somit erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool insgesamt als unvollständig.

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu den seinerseits in die Bewertung eingeschlossenen Studien in Modul 4D vollständig zur Verfügung gestellt. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4D des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.
Im Folgenden finden Sie zwei typische Patienten Beispiele an denen sich der Zusatznutzen Belegt hat:	

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung[53]: [redacted] jährige Typ 1 Diabetikerin – miehrfach Klinkaufenthalte aufgrund erheblicher Blutzuckerentgleisungen, Ketoazidosen, Hypoglykämien, beginnende Folgeerkrankungen, Krankheitsverarbeitungsstörung, frustraner Kinderwunsch, psychische Blokaden durch die Klinikaufenthalte. Erhebliche Blutzuckerschwankungen unter standard Basaltherapie mit frustranen Gegenreaktionen oder aufgrund von nächtlichen Hypoängsten auslassen der Basalgabe mit konsekutiven Entgleisungen. Alternative Therapie mit Insulin degludec aufgrund des stabilen Wirkspektrums mit Verminderung vor allem der nächtlichen Hypoglykämien führte zur Erhöhung der Adhaerence der Patientin	Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO des G-BA). Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu

[53] Patientenindividuelle Angaben wurden geschwärzt

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durch Sicherheit der Therapie und damit erheblichen Verbesserung der Blutglukosespiegelschwankungen. Alternative wäre die viel teurere Insulinpumpentherapie gewesen (die aufgrund der Risiken von der Patientin bereits mehrfach abgelehnt wurde). Vorgeschlagene Änderung: Zusatznutzen bei dringendem Flexibilitätsbedarf zur Prognoseverbesserung bescheinigen.	patientenrelevanten Endpunkten. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).
	Anmerkung[54]: [redacted] jährige, sehr unternehmungslustige Patientin die unter standard Basaltherapie mit Ihren Blutglukosespiegeln und Diabetestherapieführung via Pflegedienst erheblich aus der Norm abweicht, da unregelmäßige Spritz- und Messzeiten die Werte verfälschen und den Therapieerfolg nicht umsetzen lassen. Die Umstellung auf Insulin degludec, die die tatsächlichen flexiblen Spritzabstände erlaubt , sowie die Notwendigkeit des Pflegedienstlichen Versorgung überflüssig macht, da hier die angehörigen die Therapieüberwachung nach Schulung nun übernehmen können, führte zur Verbesserung der lebensqualität und ebenfalls der Diabetestherapie, da Insulingaben nicht mehr zum falschen Zeitpunkt oder gar ganz ausgelassen wurden.	

[54] Patientenindividuelle Angaben wurden geschwärzt

Stellungnehmer: Dr. Tobias Ohde

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Erhaltung der Lebensqualität ohne Verlust der Therapie-Adhaerence stellt ebenfalls einen Zusatznutzen dar.	s. Ausführungen Seite 194ff.

Literaturverzeichnis

1. **Flex-Studie: Meneghini et al. Diabetes Care 2013;36:858–64**
2. **Hypo-Metaanalyse: Ratner et al., DOM 2013;15:175-184**

5.12 Stellungnahme Dr. Oliver Schubert

Datum	20.08.2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec
Stellungnahme von	Dr. Oliver Schubert (Ärztehaus am ZOB, Buxtehude)

From: Oliver Schubert
To: nutzenbewertung35a@g-ba.de
Subject: Stellungnahme - Insulin degludec - 2014-05-01-D-109
Date: Mittwoch, 20. August 2014 21:40:02

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Nutzenbewertung zu Insulin Degludec war leider wieder einmal vorhersehbar: Es werden Studien aus formalen Gründen zur Beurteilung nicht zugelassen und somit kann aufgrund nicht ausreichender Daten kein Zusatznutzen nachgewiesen werden.

Die Fachgesellschaften (z.B. DDG und DGK) haben bereits in einer offiziellen Stellungnahme kritisiert, daß die Fachgesellschaften nicht in einer Nutzenbewertung mit eingebunden werden.

Bei Insulin Degludec zeigt sich in der praktischen Anwendung nach meinen bisherigen Erfahrungen ein deutlicher Vorteil gegenüber anderen bisherigen Insulinen / Analoga.
Ich konnte - insbesondere bei Typ 1 Diabetikern - stabilere Blutzuckerverläufe beobachten, das Dawn-Phänomen wird besser abgefangen. Bei allen Patienten konnte die Insulinmenge reduziert werden. Dazu fallen persönliche „Fehler" wie verspätetes Injizieren nicht ins Gewicht.

Es besteht sicherlich die Schwierigkeit, eine allgemeine Nutzenbewertung zu treffen. Letztendlich werden jedoch Menschen behandelt, keine Studien. Somit ist die alleinige Betrachtung von Studien nicht ausreichend, den Nutzen eines Medikamentes zu treffen. Daher wird das Einbeziehen der Fachgesellschaften vorgeschlagen.
Durchgeführte Studien zu kritisieren und nicht anzuerkennen ist weder konstruktiv noch verbessert es die Behandlungssituation.

Ich wünsche mir daher eine objektive und konstruktive Bewertung des Zusatznutzens eines Medikamentes - damit nicht schon wieder ein zur Behandlung sinnvolles und gutes Medikament dem Patienten nicht zur Verfügung steht.

Mit freundlichen Grüßen

Oliver Schubert

Dr. Oliver Schubert
Facharzt für Innere Medizin, Diabetologie
Rettungsmedizin, Verkehrsmedizinische Begutachtung

Ärztehaus am ZOB
Bleicherstr. 11
21614 Buxtehude

oschubert@docschubert.de
Tel 04161.50397-0
Fax 04161 50397-29

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen von Insulin degludec ist daher nicht belegt.

5.13 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	21. August 2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec; 2014-05-01-D-109
Stellungnahme von	*Sanofi-Aventis Deutschland GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. F.-W. Dippel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 54 Modul 4A; Seite 138 Modul 4B, Seite 108 Modul 4C	**Anmerkung:** Stellungnahme zum Bewertungsmodul II (Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2): Reduktion der Hypoglykämierate. Auf Seite 54 von Modul 4A, Seite. 138 von Modul 4B und Seite 108 von Modul 4C wird vom pU (Novo Nordisk) jeweils unter dem Punkt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) auf eine Metanalyse von Ratner et al. [**1**] Bezug genommen. Wörtlich heißt es dort: „In einer prospektiv geplanten Meta-Analyse mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 war Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin (angewendet entsprechend der Zulassung) hinsichtlich der geringeren Anzahl von therapiebedingten bestätigten hypoglykämischen Episoden (bedingt durch einen Vorteil bei Diabetes mellitus Typ 2) und bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden überlegen.“ Dieser Feststellung möchten wir entschieden widersprechen: In den zugrunde liegenden Studien NN 1250-3579, NN 1250-3672, NN 1250-3585, NN 1250-3668 und NN 1250-3582 wird vom pU (Novo Nordisk) eine ungebräuchliche Definition für die Erfassung von Hypoglykämien verwendet (Blutzuckerwert < 3,1 mmol/l bzw. 56 mg/dl	Um die für die Nutzenbewertung patientenrelevante Zielgröße „Hypoglykämie“ adäquat abzubilden, sollte die Definition einer Hypoglykämie (*Bestätigte, symptomatische Hypoglykämie*) auf Grundlage Hypoglykämie-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unabhängig von Symptomen). Diese Definition für nicht schwere Hypoglykämien weicht deutlich von den Empfehlungen der amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) [**2,3**] sowie der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) [**4**] ab, die beide das Vorliegen von Symptomen und einen Blutzuckerwert von < 3,9 mmol/l (< 70 mg/dl) voraussetzen. Gemäß dieser offiziellen Empfehlungen wurden alle Phase III Studien von Insulin glargin (Lantus®) versus NPH Insulin (Insuman basal®) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes durchgeführt. Als Anbieter von Lantus® und Insuman basal® sind wir also unmittelbar von der vorliegenden Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V des IQWiG betroffen. In einer post-hoc Sensitivitätsanalyse der oben genannten Metaanalyse [**5**] wurde festgestellt, dass sich bei insulinnaiven Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus die Rate Ratio für nächtliche Hypoglykämien bei Verwendung der allgemein akzeptierten Definition von ADA und EMA von 0,64 auf 0,73 deutlich verringerte. Bei Verlängerung des nächtlichen Erfassungsintervalls (wie bei den bisherigen Glargin/Insuman basal-RCTs) um zwei Stunden (d.h. von 0:01 - 5:59 auf 0:01 – 07:59 Uhr) verringerte sich die Rate Ratio sogar von 0,64 auf 0,93 und damit auf einen statistisch nicht mehr signifikanten Wert. Die Verwendung der Definition des pU für nicht schwere Hypoglykämien hatte des Weiteren zur Folge, dass sich die Ergebnisse zu den Hypoglykämien insgesamt durch die FDA nicht in allen Fällen bestätigen ließen und sich in einigen Fällen sogar zugunsten des Kompara-	assoziierter Symptome <u>zusammen</u> mit einer bestätigenden Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes erfolgen.

Stellungnehmer: Dr. F.-W. Dippel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tors Insulin glargin umgekehrt haben [**6**]. Die Relevanz der Ergebnisse von Insulin degludec versus Insulin glargin in Bezug auf die Reduktion des Hypoglykämierisikos kann deshalb im Vergleich zur bereits erfolgten Bewertung langwirksamer Insulinanaloga (Glargin, Detemir) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes [**7**] nicht sicher beurteilt werden. Dazu wären ggfs. indirekte Vergleiche einschließlich umfangreicher Sensitivitätsanalysen durchzuführen. **Vorgeschlagene Änderung:** Da grundsätzlich eine Vergleichbarkeit der Bewertungen verschiedener Basalinsuline im Interesse von Ärzten, Patienten und Kostenträgern ist, fordert Sanofi-Aventis deshalb eine umfassende Neubewertung von Insulin degludec versus Insulin glargin unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Definitionen für bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf Basis offizieller Empfehlungen sowie der Kriterien der bereits erfolgten Bewertung langwirksame Insulinanaloga (Glargin, Detemir) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes vom 26.02.2009 [**7**]	

Literaturverzeichnis

1. Ratner RE et al. Diabetes Obes Metab 2013; 15: 175-84

2. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes-2010. Diabtes Care 2010; 33: Supplement 1

3. American Diabetes Association: Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care 2005; 28: 1245-1249

4. European medicines Agency: Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 14 May 2012; CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

5. Heller S et al. Diabetes 2014; 63 (Suppl. 1): A 106, Abstr. 402 P; präsentiert als Poster auf der 74.jahrestagung der Amercican Diabetes Association, 13.-17. Juni 2014 in San Francisco, USA.

6. FDA Briefing Document: NDA 203313 and NDA 203314; Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting (EMDAC); November 8, 2012

7. IQWiG-Berichte-Jahr: 2009 Nr. 42: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag A05-03; Version 1.1; Stand: 26.02.2009

5.14 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft

Datum	20. August 2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec
Stellungnahme von	*Deutsche Diabetes Gesellschaft*

Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zum IQWiG-Bericht (Dossierbewertung A14-13) vom 30.07.2014 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Insulin degludec im Auftrag des G-BA §35a SGB V

Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung von Insulin degludec zu dem Ergebnis, dass für dieses langwirkende Insulinanalog weder bei Typ-1-Diabetes noch bei Typ-2-Diabetes (hier in der Monotherapie oder in Kombinationstherapien) ein Zusatznutzen belegt ist.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt diese Einschätzung nicht.

Die DDG sieht bei der Therapie mit dem langwirkenden Insulinanalog degludec zumindest einen geringen Zusatznutzen. Zu dieser Einschätzung gelangt die DDG aufgrund der pharmakologischen Daten von Insulin degludec im Vergleich zu anderen Basalinsulinen (1-3) und aufgrund der publizierten kontrollierten Studien, die im Vergleich zu anderen langwirkenden Insulinanaloga unter Insulin degludec größtenteils eine geringere Hypoglykämierate zeigten (4-13). Die Vermeidung von Hypoglykämien ist bei der Diabetesbehandlung für den Typ-1- und Typ-2-Diabetes ein sehr wichtiges Therapieziel, das international in den Leitlinien implementiert ist (14,15). Schwere und auch leichte Hypoglykämien sind neben der individuellen Patientengefährdung auch mit hohen volkswirtschaftlichen Kosten verbunden (16,17).

Der G-BA hatte als Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Insulin degludec Humaninsulin für die Behandlung bei Typ 1 Diabetes und Typ 2 Diabetes (hier in Monotherapie, in Kombination mit OAD und in Kombination mit OAD und Bolusinsulin) festgelegt. Aus Sicht der DDG ist die adäquate Vergleichssubstanz zur Nutzenbewertung nicht Humaninsulin, sondern das langwirkende Insulinananlog Insulin glargine. Insulin glargine ist das langwirkende Insulinananlog, zu dem die umfassendste Studienlage vorliegt, die auch zumindest bei Typ-2-Diabetes kardiovaskuläre Endpunktdaten und weitere Sicherheitsdaten umfasst (18-21). Darüber hinaus konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass der Einsatz von Insulin glargine im Vergleich zu dem humanen Basalinsulin (NPH-Insulin) mit signifikant weniger nächtlichen Hypoglykämien assoziiert ist. (22). Vor diesem Hintergrund ist es für die DDG weder aus wissenschaftlicher noch aus klinischer Sicht nachvollziehbar, warum das IQWiG nach wie vor Humaninsulin als Vergleichstherapie festlegt und damit Patienten wissentlich einem erhöhten Hypoglykämierisiko aussetzt.

Ferner war Insulin glargine als erstes langwirkendes Insulinananlog zugelassen, so dass mit diesem Insulin auch die breiteste therapeutische Erfahrung vorliegt. Die Vorteile einer Insulintherapie mit einem langwirkenden Insulinanalog wurden von der DDG bereits in der Stellungnahme zum Vorbericht "Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1" im Jahr 2009 dargelegt (23). Um eine fundierte wissenschaftliche Nutzenbewertung zu erleichtern, wäre außerdem eine Festlegung der Vergleichssubstanzen auf diejenigen sinnvoll, die für die klinischen Zulassungsstudien mit den Zulassungsbehörden vereinbart wurden. Diesbezüglich verweist die DDG auch auf die gemeinsamen Stellungnahmen mit anderen Fachgesellschaften zum AMNOG Verfahren und zu den Methodenpapieren des IQWiG (24,25). In den Behandlungsleitlinien zur Behandlung des Typ 1 Diabetes und Typ 2 Diabetes sind außerdem langwirkende Insulinanaloga als Therapiemöglichkeit ausdrücklich eingeschlossen (14,15).

Ähnlich wie in vergangenen Bewertungsverfahren hat das IQWiG aus rein formalen Gründen Studien von der Bewertung ausgeschlossen und damit vorhandene Evidenz nicht berücksichtigt. Die DDG weist darüber hinaus auf vorhandene Implausibilitäten im IQWiG Gutachten hin:

- Flexible Injektionszeitpunkte: S. 20, Absatz "Verwendung von Informationen aus Modul 5": das IQWiG konstatiert, dass die Extensionsstudie NN1250-3770-ext für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sei, da die Patienten des Insulin degludec-Arms (mit festen Injektionszeitpunkten) auf die nicht zulassungskonforme flexible Gabe von Insulin degludec

umgestellt wurden. Hier sind der Zulassungstext und die Fachinformation falsch zitiert. Es findet sich in der Fachinformation zum Injektionszeitpunkt eine zusätzliche Anmerkung im Abschnitt "Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung", die die flexible Anwendung ausdrücklich einschließt und beschreibt. Die entsprechende Begründung findet sich in den Angabe 5.1 der Fachinformation (26). Die DDG folgt daher dem IQWiG nicht und hält die Extensionsstudie NN1250-3770-ext für eine relevante Studie zur Nutzenbewertung. Die tageszeitlich flexible Gabe eines Basalinsulins stellt einen patienten- und auch versorgungsrelevanten Aspekt dar.

- Kombination OAD und Insulin degludec (Fragestellung II B und C). Das IQWiG kritisiert hier, dass bezüglich der OAD Komponente der Diabetestherapie bei Typ-2-Diabetes im Dossier des Herstellers von der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgewichen worden sei, indem neben Metformin auch andere OAD benannt worden seien. Die DDG folgt dieser Kritik nicht. Zum einen lassen die Behandlungsleitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes Therapiealternativen zum Metformin bei Kontraindikationen, Nichtansprechen auf diese Behandlung oder bei Metformin-Unverträglichkeit zu, zum anderen werden in den Leitlinien auch Mehrfachkombinationen von OAD ausdrücklich im Behandlungsalgorithmus aufgeführt und empfohlen (14,15). Auch hier unterscheidet sich die vom IQWiG herangezogene Betrachtungsweise deutlich von der Versorgungsrealität und den aktuell gültigen Leitlinien.

Zudem soll in Abstimmung mit der Arbeitsgemeinschaft „Diabetes und Geriatrie“ noch ein besonderes Augenmerk auf die Beurteilung des IQWiG in Bezug auf die patientenorientierte Versorgung der großen Gruppe älterer Menschen mit Diabetes gelenkt werden:

Von den ca. 10 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus in Deutschland sind mittlerweile mehr als die Hälfte älter als 65 Jahre (27). 75-80 jährige Menschen zeigen eine Diabetes Prävalenz von über 20%. In stationären Institutionen wie Pflegeheimen mit geriatrischem Patientenklientel (multimorbide und > 70 Jahre) liegt die Prävalenz für Diabetes mellitus mittlerweile bei über 25% (28). Etwa 30 – 50 % dieser Menschen benötigen Insulin.

Hypoglykämien stellen in dieser Patientengruppe eine große Gefahr dar, da sie weder vom Patienten selbst noch von den sie versorgenden Pflegenden rechtzeitig erkannt und behandelt werden können (29). Beim älteren Menschen können sich die Hypoglykämiesymptome in anderer Form zeigen. Nicht selten treten anstelle der „klassischen“ autonomen Symptome z.B. Gangunsicherheit, Schwindel, Gedächtnis- oder Koordinationsstörungen oder eine verwaschene Sprache durch eine Unterzuckerung auf, die vom Pflegepersonal oder von Angehörigen als cerebrale Minderdurchblutung oder Alkoholintoxikation fehlgedeutet werden können (30). Kontinuierliche Glukosemessungen erbrachten, dass Episoden niedriger Blutzucker-Spiegel <70 mg/dl im Alltag bei Insulin-behandelten Patienten wesentlich häufiger sind, als bislang vermutet. So zeigen Menschen mit Typ 2 Diabetes im Durchschnitt täglich einmal eine Blutglukose <58 mg/dl mit einer Dauer von 1 Stunde (31). Selbst bei schlecht eingestellten Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mit einem mittleren HbA1c von 9,3% war bei 65% der Personen mindestens eine Hypoglykämie mit einer BG <70 mg/dl innerhalb von 3 Tagen nachweisbar (29). Besonders gefährdet sind dabei ältere Menschen mit zusätzlichen Begleiterkrankungen oder mit einer Niereninsuffizienz (32).

Für degludec wurde die Sicherheit bezüglich Hypoglykämien bei Älteren mehrfach überprüft. In einer Metaanalyse konnten Sorli et al (33) 2013 zeigen, dass gerade bei älteren Menschen (>65 Jahre) mit Typ 2 Diabetes die Rate der von nächtlicher Hypoglykämie betroffenen Patienten in der degludec-Gruppe geringer als unter Glargin lag (4,5-36,1 % degludec versus 12,2-44,6 % Glargin). Es traten unter beiden Basalinsulinen nur wenige Episoden einer schweren Hypoglykämie auf (Tabelle 1).

Tab. 1: Ergebnisse der Metaanalyse zu IDeg bei Patienten ab 65 Jahren (modifiziert nach Sorli 2013 (33))

Parameter	Typ 1 Diabetes		Typ 2 Diabetes	
	IDeg	IGlar	IDeg	IGlar
Anzahl Patienten	43	18	589	265
Alter (Jahre)*	69,6 ± 3,5	69,9 ± 3,8	70,1 ± 3,8	69,9 ± 3,8
BMI (kg/m2)*	26,1 ± 4,1	26,6 ± 4,6	29,8 ± 5,2	29,7 ± 4,8
Diabetes-Dauer (Jahre)*	28,0 ± 14,3	26,4 ± 14,6	13,8 ± 7,9	13,4 ± 7,3
Mittlere Basalinsulindosis	24,9 E	28,6 E	42,2 E	37,3 E
Bestätigte Hypoglykämien gesamt†	58,06 (97,7 %)	52,03 (94,1 %)	6,19‡ (58,7 %)	6,89 (58,7 %)
Bestätigte nächtliche Hypoglykämien†	5,71 (69,8 %)	9,43 (82,4 %)	0,74§ (21,2 %)	0,91 (25,4 %)
Schwere Hypoglykämien†	0,12 (9,3 %)	0,23 (11,8 %)	0,04 (2,9 %)	0,07 (4,2 %)

*Mittelwert ± Standardabweichung

†Episoden pro Patientenjahr (Anteil der Patienten mit einer Episode)

‡signifikanter Unterschied IDeg versus IGlar bzgl. ERR: 0,76 (95 % CI: 0,61-0,95)

§signifikanter Unterschied IDeg versus IGlar bzgl. ERR: 0,64 (95 % CI: 0,43-0,95)

Der klinisch relevante Vorteil der reduzierten Hypoglykämiegefahr, vor allem nachts, ist äußerst wichtig für Ältere, da Hypoglykämien bei älteren Patienten als besonders gefährlich angesehen werden (14).

In der Gruppe der ambulant oder stationär gepflegten Menschen mit Diabetes kommt es sehr häufig zu relevanten Hypoglykämien. Eine Studie an knapp 300 durch Pflege mit Insulin versorgten Menschen mit Diabetes zeigte, dass bei 2,6% der ambulant bzw. 6,7% der stationär gepflegten im Verlauf von 12 Monaten aufgrund von schweren Hypoglykämien ein Notarzt hinzugezogen werden. 3,6% (ambulant) bzw. 3,0% (stationär) mussten im selben Zeitraum wegen Hypoglykämien stationär eingewiesen werden (34).

Schließlich ist die Flexibilität bezüglich Injektionszeitpunkt von Tag zu Tag besonders für diejenigen älteren Menschen ein entscheidender Vorteil, die von Pflegediensten versorgt werden. Da bei degludec auf Grund seiner besonderen Kinetik die Injektionszeit um mehrere Stunden ohne relevante Auswirkung auf die Blutzuckerspiegel variieren kann, ist dieses Insulin für den Einsatz durch ambulante (aber auch stationäre) Pflegedienste besser geeignet als andere Basalinsuline (35).

Zusätzlich spielen weitere Besonderheiten eine Rolle: Eine Dosisanpassung von degludec ist aufgrund einer Nierenfunktionseinschränkung oder im Rahmen einer Hämodialyse-Sitzung nicht notwendig (36). Dies hat große klinische Bedeutung, da eine Mehrheit Älterer mit Diabetes unter einer Einschränkung der Nierenfunktion leidet.

Zusammenfassend kritisiert die DDG, dass bei der Nutzenbewertung für Insulin degludec durch den G-BA die falsche Vergleichssubstanz gewählt wurde, dass das IQWiG wie schon bei vorangegangenen Bewertungen wichtige Studienergebnisse aus formalen Gründen nicht berücksichtigt und diesmal

auch bestehende Leitlinien und die Fachinformation zu Insulin degludec einseitig und damit falsch auslegt. Durch das Festhalten von Humaninsulin als Vergleichstherapie werden Patienten wissentlich einem erhöhten Hypoglykämierisiko ausgesetzt. Die DDG verurteilt diese unethische Vorgehensweise, die in der internationalen Diabetologie auf einheitliches Unverständnis stößt, auf das Schärfste.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die DDG sieht bei der Therapie mit dem langwirkenden Insulinanalog degludec zumindest einen geringen Zusatznutzen. Zu dieser Einschätzung gelangt die DDG aufgrund der pharmakologischen Daten von Insulin degludec im Vergleich zu anderen Basalinsulinen (1-3) und aufgrund der publizierten kontrollierten Studien, die im Vergleich zu anderen langwirkenden Insulinanaloga unter Insulin degludec größtenteils eine geringere Hypoglykämierate zeigten (4-13). Die Vermeidung von Hypoglykämien ist bei der Diabetesbehandlung für den Typ-1- und Typ-2-Diabetes ein sehr wichtiges Therapieziel, das international in den Leitlinien implementiert ist (14,15). Schwere und auch leichte Hypoglykämien sind neben der individuellen Patientengefährdung auch mit hohen volkswirtschaftlichen Kosten verbunden (16,17).	Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor.
Der G-BA hatte als Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Insulin degludec Humaninsulin für die Behandlung bei Typ 1 Diabetes und Typ 2 Diabetes (hier in Monotherapie, in Kombination mit OAD und in Kombination mit	Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizini-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
OAD und Bolusinsulin) festgelegt. Aus Sicht der DDG ist die adäquate Vergleichssubstanz zur Nutzenbewertung nicht Humaninsulin, sondern das langwirkende Insulinananlog Insulin glargine. Insulin glargine ist das langwirkende Insulinananlog, zu dem die umfassendste Studienlage vorliegt, die auch zumindest bei Typ-2-Diabetes kardiovaskuläre Endpunktdaten und weitere Sicherheitsdaten umfasst (18-21). Darüber hinaus konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass der Einsatz von Insulin glargine im Vergleich zu dem humanen Basalinsulin (NPH-Insulin) mit signifikant weniger nächtlichen Hypoglykämien assoziiert ist. (22). Vor diesem Hintergrund ist es für die DDG weder aus wissenschaftlicher noch aus klinischer Sicht nachvollziehbar, warum das IQWiG nach wie vor Humaninsulin als Vergleichstherapie festlegt und damit Patienten wissentlich einem erhöhten Hypoglykämierisiko aussetzt.	schen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptoragonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.[3,4] Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie - Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein - als alternative Vergleichstherapie die Kombination von Insulin mit anderen bzw. mehreren oralen Antidiabetika betrachtet. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie bereits ausgeführt, liegen für die weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen oralen Antidiabetika im Gegensatz zu Metformin keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vor. Zudem definiert der pharmazeutische Unternehmer abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden[3,4]. Solche Studie wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.
Ferner war Insulin glargine als erstes langwirkendes Insulinananlog zugelassen, so dass mit diesem Insulin auch die breiteste therapeutische Erfahrung vorliegt. Die Vorteile einer Insulintherapie mit einem langwirkenden Insulinanalog wurden von der DDG bereits in der Stellungnahme zum Vorbericht "Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1" im Jahr 2009 dargelegt (23). Um eine fundierte wissenschaftliche Nutzenbewertung zu erleichtern, wäre außerdem eine Festlegung der Vergleichssubstanzen auf diejenigen sinnvoll, die für die klinischen Zulassungsstudien mit den Zulassungsbehörden vereinbart wurden. Diesbezüglich verweist die DDG auch auf die gemeinsamen Stellungnahmen mit anderen Fachgesellschaften zum AMNOG Verfahren und zu den Methodenpapieren des IQWiG (24,25). In den Behandlungsleitlinien zur Behandlung des Typ 1 Diabetes und Typ 2 Diabetes sind außerdem langwirkende Insulinanaloga als Therapiemöglichkeit ausdrücklich eingeschlossen (14,15).	Siehe Ausführungen Seite 226 ff.
Ähnlich wie in vergangenen Bewertungsverfahren hat das IQWiG aus rein formalen Gründen Studien von der Bewertung ausgeschlossen und damit vorhandene Evidenz nicht berücksichtigt. Die DDG weist darüber hinaus auf vorhandene Implausibilitäten im IQWiG Gutachten hin: • Flexible Injektionszeitpunkte: S. 20, Absatz "Verwendung von Informationen aus Modul 5": das IQWiG konstatiert, dass die Extensionsstudie NN1250-3770-ext für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant	Für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt. Begründung: Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zwei Studien, die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770, in die Bewertung eingeschlossen. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da in die-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sei, da die Patienten des Insulin degludec-Arms (mit festen Injektionszeitpunkten) auf die nicht zulassungskonforme flexible Gabe von Insulin degludec umgestellt wurden. Hier sind der Zulassungstext und die Fachinformation falsch zitiert. Es findet sich in der Fachinformation zum Injektionszeitpunkt eine zusätzliche Anmerkung im Abschnitt "Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung", die die flexible Anwendung ausdrücklich einschließt und beschreibt. Die entsprechende Begründung findet sich in den Angabe 5.1 der Fachinformation (26). Die DDG folgt daher dem IQWiG nicht und hält die Extensionsstudie NN1250-3770-ext für eine relevante Studie zur Nutzenbewertung. Die tageszeitlich flexible Gabe eines Basalinsulins stellt einen patienten- und auch versorgungsrelevanten Aspekt dar.	sem Fall bei diesen Studien von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga (Insulin glargin, Insulin detemir) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Anhand der Studienliste und der grundsätzlich zur Identifizierung bewertungsrelevanter Studien als geeignet zu bewertenden Einschlusskriterien des pharmazeutischen Unternehmers wurde jedoch eine weitere Studie als bewertungsrelevant eingestuft, die Studie NN1250-3585. Diese Studie wurde jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in die Bewertung eingeschlossen. Bei allen drei Studien handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Studien mit einer Behandlungsphase von 26 Wochen (Studien, NN1250-3770 und NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3583), jeweils gefolgt von einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase. Nach der jeweiligen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 26 Wochen (NN1250-3770-ext zur Studie NN1250-3770 und NN1250-3725 zur Studie NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3644 zur Studie NN1250-3583) an einer Extensionsstudie teilnehmen. Als Bolusinsulin wurde in allen Studien Insulin aspart eingesetzt. Hinsichtlich der Basalinulin-Komponente wurde in den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 im Vergleichsarm jeweils das langwirkende Insulinanalogon Insulin glargin, in der Studie NN1250-3585 das langwirkende Insulinanalogon Insulin detemir eingesetzt. Als Therapieziel wurde übereinstimmend ein Nüchternplasmaglukosewert von <90 mg/dl angestrebt. Auch der primäre Endpunkt stimmt in allen Studien überein: alle Studien waren darauf ausgelegt, die HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Behandlungsende zu untersuchen. Somit ergeben sich keine Hinweise, dass die Studie NN1250-3585 im Gegensatz zu den beiden vom pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung eingeschlossenen Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 grundsätzlich nicht für eine Bewertung geeignet ist. Die Studie NN1250-3585 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Begründung

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin verletzt“ ausgeschlossen. Für die vorliegende Bewertung ist diese Eingrenzung der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien auf Studien mit einem bestimmten Insulinanalogon (Insulin glargin) nicht nachvollziehbar und nicht geeignet, der pharmazeutische Unternehmer widerspricht hiermit zudem den in Modul 4D des Dossiers angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Eine Begründung für dieses Vorgehen wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Das Einschlusskriterium des pharmazeutischen Unternehmers zur Vergleichstherapie umfasst Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) in Kombination mit kurz wirkendem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) gemäß deutschem Zulassungsstatus. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, können Studien des zu bewertenden Wirkstoffes zum Vergleich mit Insulinanaloga, die nicht die Auswirkungen einer langfristigen Behandlung auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen der Diabetes mellitus Erkrankung untersuchen, bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Aufgrund der gewählten Einschränkung auf das Insulinanalogon Insulin glargin bei Fehlen von Studien mit anderen in Deutschland zugelassenen langwirkenden Insulinanaloga (Insulin detemir) erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool als unvollständig. Darüber hinaus werden die Studien NN1250-3644 (Extension der Studie NN1250-3583), NN1250-3770-ext (Extension der Studie NN1250-3770) sowie NN1250-3725 (Extension der Studie 1250-3585) seitens des pharmazeutischen Unternehmers von der Bewertung mit der Begründung ausgeschlossen, dass es sich hierbei nicht um randomisierte kontrollierte Studien handele. Die Extensionsstudie NN1250-3770-ext ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da Patienten des Interventionsarms zu Beginn der Extensionsstudie von einer zulassungskonformen (zu festen Injektions-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zeitpunkten erfolgte Anwendung von Insulin degludec) auf eine nicht zulassungskonforme flexible Gabe von Insulin degludec umgestellt wurden. Für die Extensionsstudien NN1250-3644 sowie NN1250-3725 geht aus den in Modul 1 - 4D des Dossiers vorgelegten Unterlagen hingegen nicht hervor, dass diese Studien nicht relevant sind. Vielmehr legen die Angaben zu diesen Studien in Modul 4D nahe, dass insbesondere eine ausreichende Anzahl der Patienten die Extensionsstudie unter randomisierten Bedingungen fortgeführt hat. Somit erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool insgesamt als unvollständig. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu den seinerseits in die Bewertung eingeschlossenen Studien in Modul 4D vollständig zur Verfügung gestellt. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4D des Dossiers herangezogen werden. Der pharmazeutischen Unternehmer hat einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA).

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.
• Kombination OAD und Insulin degludec (Fragestellung II B und C). Das IQWiG kritisiert hier, dass bezüglich der OAD Komponente der Diabetestherapie bei Typ-2-Diabetes im Dossier des Herstellers von der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgewichen worden sei, indem neben Metformin auch andere OAD benannt worden seien. Die DDG folgt dieser Kritik nicht. Zum einen lassen die Behandlungsleitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes Therapiealternativen zum Metformin bei Kontraindikationen, Nichtansprechen auf diese Behandlung oder bei Metformin-Unverträglichkeit zu, zum anderen werden in den Leitlinien auch Mehrfachkombinationen von OAD ausdrücklich im Behandlungsalgorithmus aufgeführt und empfohlen (14,15). Auch hier unterscheidet sich die vom IQWiG herangezogene Betrachtungsweise deutlich von der Versorgungsrealität und den aktuell gültigen Leitlinien.	Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Humaninsulin (ggf. Humaninsulin allein) nicht belegt. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die folgenden vier Studien vorgelegt: NN1250-3586, NN1250-3668, NN1250-3579 sowie NN1250-3672. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (siehe Tragende Gründe; Seite 3) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da bei diesen Studien in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Für alle vier Studien sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die entsprechend der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin als oralen antidiabetischen Wirkstoff erhalten haben. Wie bereits ausgeführt, weicht der pharmazeutische

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unternehmer dahingehend von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, dass verschiedene orale Antidiabetika als Bestandteil der Vergleichstherapie benannt werden. Auswertungen für die jeweils relevanten Teilpopulationen wurden jedoch in Modul 4B des Dossiers nicht vorgelegt. In die 26-wöchige, offene, randomisierte Phase-III-Studie NN1250-3586 wurden 435 insulinnaive Patienten eingeschlossen, die seit 3 Monaten unverändert eine Monotherapie mit Metformin bzw. einem Sulfonylharnstoff[55] oder eine Kombinationstherapie dieser beiden Wirkstoffe jeweils mit oder ohne weitere orale Antidiabetika (DPP-4-Inhibitoren oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren) erhalten haben. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde lediglich die bisherige antidiabetische Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren abgesetzt; die Patienten erhielten somit im Verlauf der Studie zusätzlich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin verschiedene orale Antidiabetika. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben. Bei der Studie NN1250-3668 handelt es sich um eine 26-wöchige, offene, randomisierte 3-armige Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec zu wechselnden Injektionszeitpunkten (definierte Intervalle von 8-40 Std. zwischen den Dosen; 229 Patienten), Insulin degludec als abendliche Injektion (228 Patienten) und Insulin glargin (230 Patienten), jeweils in Kombination mit oralen Antidiabetika, verglichen wurde. Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Da diese Zulassungsvoraussetzung in der vorliegenden Studie nicht erfüllt war, ist für eine Bewertung nur der Studienarm

[55] bzw. Sulfonylharnstoff-Analogon [Glinid]

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit einem festen Injektionszeitpunkt für Insulin degludec relevant. Zudem wurden Patienten eingeschlossen, die eine Vortherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika, Basalinsulin oder eine Kombination aus oralen Antidiabetika und Basalinsulin erhielten und die orale antidiabetische Komponente im Verlauf der Studie unverändert beibehielten. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben. Für die Studien NN1250-3586 sowie NN1250-3668 betrug der Anteil der Patienten, die der relevanten Teilpopulation entsprechen, max. 11% (48 Patienten der Studie NN1250-3586) bzw. max. 35,6% (163 Patienten der Studie NN1250-3668). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation können daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden. Bei den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen (Studie NN1250-3579) bzw. 26 Wochen (Studie NN1250-3672). Es wurden jeweils Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mind. 3 Monaten Metformin in fester Dosis als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika, darunter Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Glinide oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, erhalten haben. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Randomisierung ihre laufende Behandlung mit Ausnahme von Metformin und DPP-4-Inhibitoren beenden und wurden in der Studie NN1250-3579 im Verhältnis 3:1 einer Behandlung mit Insulin degludec (773 Patienten) oder Insulin glargin (257 Patienten), jeweils zusätzlich zu Metformin und ggf. einem DPP-4-Inhibitor, zugeord-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	net. Nach der 52-wöchigen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 52 Wochen an einer Extensionsstudie (Studie NN1250-3643) teilnehmen. In der Studie NN1250-3672 wurden die 460 randomisierten Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen Insulin degludec oder Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin und/oder einem DPP-4-Inhibitor, zugeteilt. Für die Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die während des Studienverlaufs im Vergleichsarm als alleinige orale antidiabetische Wirkstoffkomponente Metformin zusätzlich zu Insulin erhalten haben und somit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. In den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 entsprachen 82,5% in Studie NN1250-3579 bzw. 91,5% in Studie NN1250-3672 der in die Studien eingeschlossenen Patienten dieser relevanten Teilpopulation. Damit erscheint auf Grundlage der Gesamtpopulationen dieser Studien eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika grundsätzlich möglich. Es wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu diesen Studien in Modul 4B vollständig zur Verfügung gestellt. So fehlen zum einen (vollständige) Daten zu Endpunkten, insbesondere „bestätigte Hypoglykämien“ (Ereignisse, bei denen charakteristische hypoglykämische Symptome mit einem gemessenen Plasmaglukosewert ≤70 mg/dl einhergehen) sowie zu einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts „bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis“. Zum anderen fehlen Angaben zur Methodik sowie Ergebnisdarstellungen zur Extensionsstudie NN1250-3643 der Studie NN1250-3579. Aus den Angaben in Modul 4B geht nicht hervor, aus welchem Grund diese Extensionsstudie nicht für die Bewertung relevant ist und daher vom pharmazeutischen Unter-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nehmer von der Bewertung ausgeschlossen wurde. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2-4B des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.
Zudem soll in Abstimmung mit der Arbeitsgemeinschaft „Diabetes und Geriatrie“ noch ein besonderes Augenmerk auf die Beurteilung des IQWiG in Bezug auf die patientenorientierte Versorgung der großen Gruppe älterer Menschen mit Diabetes gelenkt werden:	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Insulin degludec.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Von den ca. 10 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus in Deutschland sind mittlerweile mehr als die Hälfte älter als 65 Jahre (27). 75-80 jährige Menschen zeigen eine Diabetes Prävalenz von über 20%. In stationären Institutionen wie Pflegeheimen mit geriatrischem Patientenklientel (multimorbide und > 70 Jahre) liegt die Prävalenz für Diabetes mellitus mittlerweile bei über 25% (28). Etwa 30 – 50 % dieser Menschen benötigen Insulin.	
Hypoglykämien stellen in dieser Patientengruppe eine große Gefahr dar, da sie weder vom Patienten selbst noch von den sie versorgenden Pflegenden rechtzeitig erkannt und behandelt werden können (29). Beim älteren Menschen können sich die Hypoglykämiesymptome in anderer Form zeigen. Nicht selten treten anstelle der „klassischen“ autonomen Symptome z.B. Gangunsicherheit, Schwindel, Gedächtnis- oder Koordinationsstörungen oder eine verwaschene Sprache durch eine Unterzuckerung auf, die vom Pflegepersonal oder von Angehörigen als cerebrale Minderdurchblutung oder Alkoholintoxikation fehlgedeutet werden können (30). Kontinuierliche Glukosemessungen erbrachten, dass Episoden niedriger Blutzucker-Spiegel <70 mg/dl im Alltag bei Insulin-behandelten Patienten wesentlich häufiger sind, als bislang vermutet. So zeigen Menschen mit Typ 2 Diabetes im Durchschnitt täglich einmal eine Blutglukose <58 mg/dl mit einer Dauer von 1 Stunde (31). Selbst bei schlecht eingestellten Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mit einem mittleren HbA1c von 9,3% war bei 65% der Personen mindestens eine Hypoglykämie mit einer BG <70 mg/dl innerhalb von 3 Tagen nachweisbar (29). Besonders gefährdet sind dabei ältere Menschen mit zusätzlichen Begleiterkrankungen oder mit einer Niereninsuffizienz (32).	Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).
Für degludec wurde die Sicherheit bezüglich Hypoglykämien bei Älteren mehrfach überprüft. In einer Metaanalyse konnten Sorli et al (33) 2013 zeigen, dass gerade bei älteren Menschen (>65 Jahre) mit Typ 2 Diabetes die Rate der von	Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharma-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

nächtlicher Hypoglykämie betroffenen Patienten in der degludec-Gruppe geringer als unter Glargin lag (4,5-36,1 % degludec versus 12,2-44,6 % Glargin). Es traten unter beiden Basalinsulinen nur wenige Episoden einer schweren Hypoglykämie auf (Tabelle 1).

Tab. 1: Ergebnisse der Metaanalyse zu IDeg bei Patienten ab 65 Jahren (modifiziert nach Sorli 2013 (33))

Parameter	Typ 1 Diabetes		Typ 2 Diabetes	
	IDeg	IGlar	IDeg	IGlar
Anzahl Patienten	43	18	589	265
Alter (Jahre)*	69,6 ± 3,5	69,9 ± 3,8	70,1 ± 3,8	69,9 ± 3,8
BMI (kg/m2)*	26,1 ± 4,1	26,6 ± 4,6	29,8 ± 5,2	29,7 ± 4,8
Diabetes-Dauer (Jahre)*	28,0 ± 14,3	26,4 ± 14,6	13,8 ± 7,9	13,4 ± 7,3
Mittlere Basalinsulindosis	24,9 E	28,6 E	42,2 E	37,3 E
Bestätigte Hypoglykämien gesamt†	58,06 (97,7 %)	52,03 (94,1 %)	6,19‡ (58,7 %)	6,89 (58,7 %)

zeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA).
Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Bestätigte nächtliche Hypoglykämien†	5,71 (69,8 %)	9,43 (82,4 %)	0,74§ (21,2 %)	0,91 (25,4 %)
Schwere Hypoglykämien†	0,12 (9,3 %)	0,23 (11,8 %)	0,04 (2,9 %)	0,07 (4,2 %)

*Mittelwert ± Standardabweichung

†Episoden pro Patientenjahr (Anteil der Patienten mit einer Episode)

‡signifikanter Unterschied IDeg versus IGlar bzgl. ERR: 0,76 (95 % CI: 0,61-0,95)

§signifikanter Unterschied IDeg versus IGlar bzgl. ERR: 0,64 (95 % CI: 0,43-0,95)

Der klinisch relevante Vorteil der reduzierten Hypoglykämiegefahr, vor allem nachts, ist äußerst wichtig für Ältere, da Hypoglykämien bei älteren Patienten als besonders gefährlich angesehen werden (14).

In der Gruppe der ambulant oder stationär gepflegten Menschen mit Diabetes kommt es sehr häufig zu relevanten Hypoglykämien. Eine Studie an knapp 300 durch Pflege mit Insulin versorgten Menschen mit Diabetes zeigte, dass bei 2,6% der ambulant bzw. 6,7% der stationär gepflegten im Verlauf von 12 Monaten aufgrund von schweren Hypoglykämien ein Notarzt hinzugezogen werden. 3,6% (ambulant) bzw. 3,0% (stationär) mussten im selben Zeitraum wegen Hypoglykämien stationär eingewiesen werden (34).

Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten.
Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Eine höhere Flexibilität bezüglich des Injektionszeitpunktes des Insulins muß

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schließlich ist die Flexibilität bezüglich Injektionszeitpunkt von Tag zu Tag besonders für diejenigen älteren Menschen ein entscheidender Vorteil, die von Pflegediensten versorgt werden. Da bei degludec auf Grund seiner besonderen Kinetik die Injektionszeit um mehrere Stunden ohne relevante Auswirkung auf die Blutzuckerspiegel variieren kann, ist dieses Insulin für den Einsatz durch ambulante (aber auch stationäre) Pflegedienste besser geeignet als andere Basalinsuline (35).	sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln.
Zusätzlich spielen weitere Besonderheiten eine Rolle: Eine Dosisanpassung von degludec ist aufgrund einer Nierenfunktionseinschränkung oder im Rahmen einer Hämodialyse-Sitzung nicht notwendig (36). Dies hat große klinische Bedeutung, da eine Mehrheit Älterer mit Diabetes unter einer Einschränkung der Nierenfunktion leidet.	
Zusammenfassend kritisiert die DDG, dass bei der Nutzenbewertung für Insulin degludec durch den G-BA die falsche Vergleichssubstanz gewählt wurde, dass das IQWiG wie schon bei vorangegangenen Bewertungen wichtige Studienergebnisse aus formalen Gründen nicht berücksichtigt und diesmal auch bestehende Leitlinien und die Fachinformation zu Insulin degludec einseitig und damit falsch auslegt. Durch das Festhalten von Humaninsulin als Vergleichstherapie werden Patienten wissentlich einem erhöhten Hypoglykämierisiko ausgesetzt. Die DDG verurteilt diese unethische Vorgehensweise, die in der internationalen Diabetologie auf einheitliches Unverständnis stößt, auf das Schärfste.	Siehe Ausführungen Seite 226 ff.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2012 Sep;14(9):859-64
2. Heise T, Nosek L, Bøttcher SG, Hastrup H, Haahr H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2012 Oct;14(10):944-50
3. Vora J, Heise T. Variability of glucose-lowering effect as a limiting factor in optimizing basal insulin therapy: a review. Diabetes Obes Metab. 2013 Aug;15(8):701-12
4. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones D, Philotheou A, Francisco AM, Pei H, Bode B; BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012 Apr 21;379(9825):1489-97
5. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, Larsen J, Tamer SC, Bain SC; NN1250-3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Mar;98(3):1154-62
6. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Skjøth TV, Rana A, Mathieu C; BEGIN Once Long trial investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. Diabet Med. 2013 Nov;30(11):1298-304
7. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, Rosenstock J, Endahl LA, Francisco AM, Hollander P; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012 Apr 21;379(9825):1498-507
8. Bode BW, Chaykin LB, Sussman AM, Warren ML, Niemeyer M, Rabøl R, Rodbard HW Efficacy and Safety of Insulin Degludec 200 U/ML and Insulin Degludec 100 U/ML in Patients with Type 2 Diabetes (Begin: Compare). Endocr Pract. 2014 Feb 11:1-16. [Epub ahead of print]
9. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, Bain S, Johansen T, Begtrup K, Birkeland KI; NN1250-3668 (BEGIN FLEX) Trial Investigators. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013 Apr;36(4):858-64
10. Koehler G, Heller S, Korsatko S, Roepstorff C, Rasmussen S, Haahr H, Pieber TR. Insulin degludec is not associated with a delayed or diminished response to hypoglycaemia compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a double-blind randomised crossover study. Diabetologia. 2014 Jan;57(1):40-9
11. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week,

randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. Diabetes Care. 2013 Sep;36(9):2536-42

12. Owens DR, Matfin G, Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: what progress have we made? Diabetes Metab Res Rev. 2014 Feb;30(2):104-19

13. Philis-Tsimikas A, Brod M, Niemeyer M, Ocampo Francisco AM, Rothman J. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN: once simple use). Adv Ther. 2013 Jun;30(6):607-22

14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012 Jun;55(6):1577-96

15. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2013, zuletzt geändert: April 2014. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie; [cited: 07.08.2014]; DOI: 10.6101/AZQ/000203

16. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R; American Diabetes Association; Endocrine Society. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2013 May;98(5):1845-59

17. Choudhary P, Amiel SA. Hypoglycaemia: current management and controversies. Postgrad Med J. 2011 Apr;87(1026):298-306

18. Garg S, Moser E, Dain MP, Rodionova A. Clinical experience with insulin glargine in type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2010 Nov;12(11):835-46

19. Home PD, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. Diabetes Obes Metab. 2010 Sep;12(9):772-9

20. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012 Jul 26;367(4):319-28

21. ORIGIN trial investigators, Gilbert RE, Mann JF, Hanefeld M, Spinas G, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial. Diabetologia. 2014 Jul;57(7):1325-31

22. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD005613

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan. Auftrag A05-01 Version 1.0 Stand: 21.01.2008. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-01_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_V_1_0.pdf [cited: 07.08.2014]

24. Gemeinsame Stellungnahme Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) & Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) Zum Entwurf Allgemeine Methoden Version 4.2 des Instituts für Quali-

tät und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 18.06.2014. Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG_und_DGK_Stellungnahme_IQWiG_Methodenpapier_07_08_2014.pdf [cited: 07.08.2014]

25. Gemeinsame Stellungnahme Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zum Entwurf „Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden Version 4.0 sowie neue Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 18.04.2013. Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesell-schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodenpapier_des_IQWIG.pdf [cited: 07.08.2014]
26. Fachinformation Tresiba. Available from: http://www.fachinfo.de/suche/fi/014692 014692.pdf. [cited: 07.08.2014]
27. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G, Holle R, Koenig W, Löwel H, Meisinger C (2006) Prevalence of the metabolic syndrome in the elderly population according to IDF, WHO, and NCEP definitions and associations with C-reactive protein: the KORA Survey 2000. Diabetes Care 29, 46
28. Laura Coll-Planas, Antje Bergmann, Peter Schwarz, Francisco Guillén-Grima, Jan Schulze Vergleich der Versorgungsqualität älterer Diabetiker durch ambulante Pflegedienste im häuslichen Bereich mit der im stationären Bereich in Pflegeheimen in Dresden Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen Volume 101, Issue 9, 20 December 2007, Pages 623-629
29. Munshi MN, Segal AR, Suhl E et al. (2011) Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glycemic control. Arch Intern Med 171:362–364
30. Jaap AJ, Jones GC, McCrimmon RJ et al. (1998) Perceived symptoms of hypoglycaemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. Diabet Med 15:398-401
31. Bode et al. (2005) Glycemic Characteristics in Continuously Monitored Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes. Diabetes Care 28:2361-2366
32. Holstein A et al. (2012) Substantial Increase in Incidence of Severe Hypoglycemia Between 1997–2000 and 2007–2010. Diabetes Care 35:972–975
33. Sorli C, Warren M, Oyer D, Mersebach H, Johansen T, Gough SCL. Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: A meta-analysis of Phase IIIa trials. Drugs Aging 2013;30: 1009-18
34. Zeyfang A, Dippel FW, Bahrmann A, Bahr R, FeuchtI, Hamann O, Hodeck K Aktuelle Versorgungssituation und Ressourcenbedarf bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern in ambulanter und stationärer Pflege: Ergebnisse der LIVE-GERI Studie Diabetologie und Stoffwechsel 2010; 5(5): 293-300
35. Heise T, Hövelmann U, Nosek L, Bøttcher SG, Granhall C, Haahr H: Insulin degludec: two-fold longer half-life and a more consistent pharmacokinetic profile than insulin glargine. Diabetologia 2011a; 54 (Suppl. 1): S425
36. Kiss I, Arold G, Roepstorff C, Gammelgaard Bøttcher S, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: Pharmacokinetics in patients with renal impairment. Clin Pharmacokinet 2014; 53: 175-83

5.15 Stellungnahme Dr. Elmar Jaeckel

Datum	19.8.2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec / Dossierbewertung A14-13
Stellungnahme von	Dr. E. Jaeckel, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik f. Gastroenterologie, Hepatologie & Endokrinologie Carl Neuberg Str. 1 30625 Hannover jaeckel.elmar@mh-hannover.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Glargin als zweckmässige Vergleichssubstanz: Das IQWiG Gutachten führt als zweckmässige Vergleichstherapie Humaninsulin an und kritisiert die Vergleiche mit Insulinanaloga. Diese Entscheidung ist stark in Frage zu stellen. Seit der Einführung von Insulin Detemir und Insulinglargin sind diese beide Insuline zu den meistverordneten Insulinen für Patienten mit Typ 1 und 2 Diabetes geworden. Dies liegt an der deutlich niedrigeren Rate insbesondere von nächtlichen Hypoglykämien. Dies wurde auch in einer Cochrane Metaanalyse bestätigt[1]. Studien wie ACCORD, ADVANCE und VADT belegten eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität für Patienten mit Hypoglykämien. Daneben stellt jede Hypoglykämie ein besonders negatives Ereignis für den Patienten dar, welche die Therapiecompliance erniedrigt und die Therapieängste von Patienten und deren Angehörigen erhöht[2]. Insbesondere nächtlich Hypoglykämien bleiben meist unbemerkt, führen jedoch insbesondere bei Diabetespatienten mit koronarer Herzerkrankung zu einer Zunahme von Bradykardien und ventrikulären Arrhytmien[3]. Zuletzt zeigte die ORIGIN Studie in 12.573 über bis zu 7 Jahren die Sicherheit von Insulinglargin in einer prospektiv randomisierten Studie mit Typ 2 Diabetikern[4]. Insbesondere zeigte sich keine Zunahme an Malignomen oder kardiovaskulären Ereignissen. Ähnliche prospektive Sicherheitsdaten existieren für NPH verzögertes Humaninsulin nicht. Da über Rabbattverträge in Deutschland eine Gleichpreisigkeit zwischen ver-	Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptoragonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.[3,4] Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie - Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein - als alternative Vergleichstherapie die Kombination von Insulin mit anderen bzw. mehreren oralen Antidiabetika betrachtet. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie bereits ausgeführt, liegen für die weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen oralen Antidiabetika im Gegensatz zu Metformin keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vor. Zudem definiert der pharmazeutische Unternehmer abweichend Insuli-

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zögertem Basalinsulin und langwirksamen Analoga (Detemir und Glargin) besteht, haben sich diese Insuline zuletzt in der Diabetestherapie in Deutschland durchgesetzt. Ihr Verordnungsanteil liegt in Deutschland bei 60% und in den USA bei 80%. Wir gehen deshalb davon aus, dass langwirksame Insulinanaloga und insbesondere Glargin (mit einem deutlich höheren Marktanteil) sehr wohl eine zweckmässige Vergleichssubstanz darstellt. Es ist die State-of the Art Therapie. Der Vergleich mit Glargin ist sogar besser, da zahlreiche prospektive Studien, Metanalysen und Cochrane Analysen die Vorteile der Analoga gegenüber NPH verzögerten Insulinen belegen[1].	nanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden[3,4]. Solche Studie wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **Insulin degludec vermeidet Hypoglykämien bei gleich guter Stoffwechseleinstellung.** Es wurden mit Insulin degludec über 5000 Patienten in Phase III Studien untersucht[5-9]. Nach Vorgaben der FDA waren alle diese Studien so konzipiert, dass durch eine Auftitration des Basalinsulins gleiche Nüchternblutzuckerwerte und gleiche HbA1c-Werte erreicht werden sollten. Dies wurde in allen Studien mit Typ 1 und Typ 2 Diabetespatienten erreicht. Die FDA Vorgabe für die Industrie sieht vor, dass dann die Schwere und Häufigkeit von Unterzuckerungen bei gleicher Stoffwechseleinstellung untersucht werden soll. Im gesamten Phase III Programm zu Insulin degludec gab es dabei sehr einheitliche Ergebnisse, welche sowohl für Typ 1 als auch für Typ 2 Diabetes eine Reduktion der nächtlichen Hypoglykämien um 25-35% zeigten[10]. Daneben zeigt sich zusätzlich durch die Verwendung von kontinuierlichen Gukosesensoren, dass nächtliche Hypoglykämien wesentlich häufiger sind, als dies mit Blutzuckerteststreifen erfasst wird[11]. Zudem bleiben die meisten dieser Hypoglykämien unbemerkt. Wie oben dargestellt bedeuten Hypoglykämien eine erhebliche Therapiebarriere in der Versorgung von Diabetespatienten. Daneben	Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgeleg-

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verursachen Hypoglykämien Herzrhythmusstörungen und eine erhöhte Mortalität. Zudem führen Hypoglykämien häufig zu Krankenhauseinweisungen mit erheblichen Folgekosten. Aus diesem Grunde (Vermeidung von Hypoglykämien) hat der GBA auch Saxagliptin und Sitagliptin in einigen Indikationen einen Zusatznutzen bescheinigt. Da Hypoglykämien unter Insulintherapie sehr viel häufiger auftreten als und Therapie mit oralen Antidiabetika, ist mir nicht erkenntlich, warum hier für das sehr gut getestete Präparat Insulin degludec kein Zusatznutzen zu erkennen ist. Vorgeschlagene Änderung: Insulin degludec kann bei gleich guter Stoffwechseleinstellung bei Patienten mit Typ 1und Typ 2 Diabetes insbesondere nächtliche Unterzuckerungen reduzieren.	ten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen von Insulin degludec ist daher nicht belegt. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet: <u>Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</u> Für die Monotherapie mit Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt. Begründung: Für die Monotherapie mit Insulin degludec hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie NN1250-3668 identifiziert. In dieser dreiarmigen, offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika, sowie dem Insulinanalogon Insulin glargin allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika untersucht. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		4) ausgeführt, kann diese Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon (Insulin glargin) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Bei der Mehrheit der Patienten wurde während des Studienverlaufs die Vorbehandlung mit oralen Antidiabetika in der Mono- oder Kombinationstherapie beibehalten. Folglich entsprechen gemäß der Angaben in Modul 4A lediglich 21 der 687 eingeschlossenen Patienten (8 Patienten im Insulin degludec-Arm mit einmal-täglicher Gabe am Abend, 7 Patienten im Insulin degludec-Arm mit flexibler Dosierung im Abstand von 8 bis 40 Stunden bzw. 6 Patienten im Insulin glargin-Arm) der Zielpopulation[56]. Für diese Studie bzw. die relevante Teilpopulation wurden vom pharmazeutischen Unternehmer aufgrund der geringen Stichprobengröße keine Ergebnisse vorgelegt. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin keine auswertbaren Daten vor, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) ist daher nicht belegt.

[56] Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Diese Zulassungsvoraussetzung war in der vorliegenden Studie für den Studienarm mit flexibler Dosierung nicht erfüllt.

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika</u>: Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Humaninsulin (ggf. Humaninsulin allein) nicht belegt. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die folgenden vier Studien vorgelegt: NN1250-3586, NN1250-3668, NN1250-3579 sowie NN1250-3672. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 6) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da bei diesen Studien in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Für alle vier Studien sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die entsprechend der vom G-BA bestimmten

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin als oralen antidiabetischen Wirkstoff erhalten haben. Wie bereits ausgeführt, weicht der pharmazeutische Unternehmer dahingehend von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, dass verschiedene orale Antidiabetika als Bestandteil der Vergleichstherapie benannt werden. Auswertungen für die jeweils relevanten Teilpopulationen wurden jedoch in Modul 4B des Dossiers nicht vorgelegt. In die 26-wöchige, offene, randomisierte Phase-III-Studie NN1250-3586 wurden 435 insulinnaive Patienten eingeschlossen, die seit 3 Monaten unverändert eine Monotherapie mit Metformin bzw. einem Sulfonylharnstoff[57] oder eine Kombinationstherapie dieser beiden Wirkstoffe jeweils mit oder ohne weitere orale Antidiabetika (DPP-4-Inhibitoren oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren) erhalten haben. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde lediglich die bisherige antidiabetische Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren abgesetzt; die Patienten erhielten somit im Verlauf der Studie zusätzlich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin verschiedene orale Antidiabetika. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben. Bei der Studie NN1250-3668 handelt es sich um eine 26-wöchige, offene, randomisierte 3-armige Studie, in der Wirksamkeit und Si-

[57] bzw. Sulfonylharnstoff-Analogon [Glinid]

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		cherheit von Insulin degludec zu wechselnden Injektionszeitpunkten (definierte Intervalle von 8-40 Std. zwischen den Dosen; 229 Patienten), Insulin degludec als abendliche Injektion (228 Patienten) und Insulin glargin (230 Patienten), jeweils in Kombination mit oralen Antidiabetika, verglichen wurde. Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Da diese Zulassungsvoraussetzung in der vorliegenden Studie nicht erfüllt war, ist für eine Bewertung nur der Studienarm mit einem festen Injektionszeitpunkt für Insulin degludec relevant. Zudem wurden Patienten eingeschlossen, die eine Vortherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika, Basalinsulin oder eine Kombination aus oralen Antidiabetika und Basalinsulin erhielten und die orale antidiabetische Komponente im Verlauf der Studie unverändert beibehielten. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben. Für die Studien NN1250-3586 sowie NN1250-3668 betrug der Anteil der Patienten, die der relevanten Teilpopulation entsprechen, max. 11% (48 Patienten der Studie NN1250-3586) bzw. max. 35,6% (163 Patienten der Studie NN1250-3668). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation können daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden. Bei den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen (Studie NN1250-3579) bzw. 26 Wochen (Studie NN1250-3672). Es wurden jeweils Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mind. 3 Monaten Metformin in fester Dosis als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika, darunter Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Glinide oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, erhalten haben. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Randomisierung ihre laufende Behandlung mit Ausnahme von Metformin und DPP-4-Inhibitoren beenden und wurden in der Studie NN1250-3579 im Verhältnis 3:1 einer Behandlung mit Insulin degludec (773 Patienten) oder Insulin glargin (257 Patienten), jeweils zusätzlich zu Metformin und ggf. einem DPP-4-Inhibitor, zugeordnet. Nach der 52-wöchigen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 52 Wochen an einer Extensionsstudie (Studie NN1250-3643) teilnehmen. In der Studie NN1250-3672 wurden die 460 randomisierten Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen Insulin degludec oder Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin und/oder einem DPP-4-Inhibitor, zugeteilt. Für die Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 sind jeweils nur

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die Teilpopulationen der Patienten relevant, die während des Studienverlaufs im Vergleichsarm als alleinige orale antidiabetische Wirkstoffkomponente Metformin zusätzlich zu Insulin erhalten haben und somit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. In den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 entsprachen 82,5% in Studie NN1250-3579 bzw. 91,5% in Studie NN1250-3672 der in die Studien eingeschlossenen Patienten dieser relevanten Teilpopulation. Damit erscheint auf Grundlage der Gesamtpopulationen dieser Studien eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika grundsätzlich möglich. Es wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu diesen Studien in Modul 4B vollständig zur Verfügung gestellt. So fehlen zum einen (vollständige) Daten zu Endpunkten, insbesondere „bestätigte Hypoglykämien“ (Ereignisse, bei denen charakteristische hypoglykämische Symptome mit einem gemessenen Plasmaglukosewert ≤70 mg/dl einhergehen) sowie zu einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts „bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis“. Zum anderen fehlen Angaben zur Methodik sowie Ergebnisdarstellungen zur Extensionsstudie NN1250-3643 der Studie NN1250-3579. Aus den Angaben in Modul 4B geht nicht hervor, aus welchem Grund diese Extensionsstudie nicht für die Bewertung relevant ist und daher

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vom pharmazeutischen Unternehmer von der Bewertung ausgeschlossen wurde. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2-4B des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin,

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ggf. Humaninsulin allein) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt. <u>Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</u> Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec mit Bolusinuslin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ggf. plus Metformin nicht belegt. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Studie NN1250-3582 herangezogen. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt, kann diese Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall bei dieser Studie von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon (Insulin glargin) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann.

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Nach dieser Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 26 Wochen an einer Extensionsstudie (Studie NN1250-3667) teilnehmen. Es wurden insgesamt 1006 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mind. 3 Monaten eine Insulintherapie mit oder ohne orale Antidiabetika erhalten haben. Mit Ausnahme von Metformin und Pioglitazon sollten alle weiteren oralen Antidiabetika zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden, die Gabe von Metformin und/oder Pioglitazon sollte während der gesamten Behandlungsphase unverändert beibehalten werden. Für diese Studie ist jedoch nur die Teilpopulation der Patienten relevant, die gemäß der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zur Insulinkomponente ggf. ausschließlich Metformin als oralen antidiabetischen Wirkstoff erhalten haben. Wie bereits ausgeführt, weicht der pharmazeutische Unternehmer dahingehend von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, dass verschiedene orale Antidiabetika als Bestandteil der Vergleichstherapie benannt werden. Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen der Studie NN1250-3582 wurden jedoch in Modul 4C des Dossiers nicht vorgelegt. Etwa 93%[58] der Patienten im Interventionsarm bzw. etwa

[58] Die Teilpopulation der mit Pioglitazon behandelten Patienten bleibt aufgrund des Verordnungs-Ausschlusses der Glitazone, Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III, unberücksichtigt.

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		95% der im Vergleichsarm der Studie untersuchten Patienten entsprachen zwar diesen relevanten Teilpopulationen, so dass auf Grundlage der Gesamtpopulation eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika grundsätzlich möglich erscheint. Es wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu diesen Studien in Modul 4C vollständig zur Verfügung gestellt. So fehlen zum einen Daten zu dem Endpunkt „bestätigte Hypoglykämien“ (Ereignisse, bei denen charakteristische hypoglykämische Symptome mit einem gemessenen Plasmaglukosewert ≤70 mg/dl einhergehen). Zum anderen fehlen Angaben zur Methodik sowie Ergebnisdarstellungen zur Extensionsstudie NN1250-3667 der Studie NN1250-3582. Aus den Angaben in Modul 4C läßt sich nicht nachvollziehen, aus welchem Grund diese Extensionsstudie nicht für die Bewertung relevant ist und daher vom pharmazeutischen Unternehmer von der Bewertung ausgeschlossen wurde. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4C des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf. Metformin) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt. <u>Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen:</u> Für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßi-

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt. Begründung: Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zwei Studien, die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770, in die Bewertung eingeschlossen. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da in diesem Fall bei diesen Studien von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga (Insulin glargin, Insulin detemir) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Anhand der Studienliste und der grundsätzlich zur Identifizierung bewertungsrelevanter Studien als geeignet zu bewertenden Einschlusskriterien des pharmazeutischen Unternehmers wurde jedoch eine weitere Studie als bewertungsrelevant eingestuft, die Studie NN1250-3585. Diese Studie wurde jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in die Bewertung eingeschlossen. Bei allen drei Studien handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Studien mit einer Behandlungsphase von 26 Wochen (Studien, NN1250-3770 und NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3583), jeweils gefolgt von einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase. Nach der jeweiligen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 26 Wochen (NN1250-3770-ext zur Studie NN1250-3770 und NN1250-3725 zur Studie NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3644 zur Studie NN1250-3583) an einer Extensionsstudie teilnehmen. Als Bolusinsulin wurde in allen Stu-

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		dien Insulin aspart eingesetzt. Hinsichtlich der Basalinulin-Komponente wurde in den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 im Vergleichsarm jeweils das langwirkende Insulinanalogon Insulin glargin, in der Studie NN1250-3585 das langwirkende Insulinanalogon Insulin detemir eingesetzt. Als Therapieziel wurde übereinstimmend ein Nüchternplasmaglukosewert von <90 mg/dl angestrebt. Auch der primäre Endpunkt stimmt in allen Studien überein: alle Studien waren darauf ausgelegt, die HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Behandlungsende zu untersuchen. Somit ergeben sich keine Hinweise, dass die Studie NN1250-3585 im Gegensatz zu den beiden vom pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung eingeschlossenen Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 grundsätzlich nicht für eine Bewertung geeignet ist. Die Studie NN1250-3585 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Begründung „Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin verletzt“ ausgeschlossen. Für die vorliegende Bewertung ist diese Eingrenzung der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien auf Studien mit einem bestimmten Insulinanalogon (Insulin glargin) nicht nachvollziehbar und nicht geeignet, der pharmazeutische Unternehmer widerspricht hiermit zudem den in Modul 4D des Dossiers angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Eine Begründung für dieses Vorgehen wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Das Einschlusskriterium des pharmazeutischen Unternehmers zur Vergleichstherapie umfasst Insulin (Humaninsu-

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		lin/Insulinanaloga) in Kombination mit kurz wirkendem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) gemäß deutschem Zulassungsstatus. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, können Studien des zu bewertenden Wirkstoffes zum Vergleich mit Insulinanaloga, die nicht die Auswirkungen einer langfristigen Behandlung auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen der Diabetes mellitus Erkrankung untersuchen, bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Aufgrund der gewählten Einschränkung auf das Insulinanalogon Insulin glargin bei Fehlen von Studien mit anderen in Deutschland zugelassenen langwirkenden Insulinanaloga (Insulin detemir) erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool als unvollständig. Darüber hinaus werden die Studien NN1250-3644 (Extension der Studie NN1250-3583), NN1250-3770-ext (Extension der Studie NN1250-3770) sowie NN1250-3725 (Extension der Studie 1250-3585) seitens des pharmazeutischen Unternehmers von der Bewertung mit der Begründung ausgeschlossen, dass es sich hierbei nicht um randomisierte kontrollierte Studien handele. Die Extensionsstudie NN1250-3770-ext ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da Patienten des Interventionsarms zu Beginn der Extensionsstudie von einer zulassungskonformen (zu festen Injektionszeitpunkten erfolgte Anwendung von Insulin degludec) auf eine nicht zulassungskonforme flexible Gabe von Insulin degludec umgestellt wurden. Für die Extensionsstudien NN1250-

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		3644 sowie NN1250-3725 geht aus den in Modul 1 - 4D des Dossiers vorgelegten Unterlagen hingegen nicht hervor, dass diese Studien nicht relevant sind. Vielmehr legen die Angaben zu diesen Studien in Modul 4D nahe, dass insbesondere eine ausreichende Anzahl der Patienten die Extensionsstudie unter randomisierten Bedingungen fortgeführt hat. Somit erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool insgesamt als unvollständig. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu den seinerseits in die Bewertung eingeschlossenen Studien in Modul 4D vollständig zur Verfügung gestellt. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4D des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.
	Anmerkung: **Insulin degludec erhöht die Flexibilität der Insulinapplikation** Basalinsulin muss meist spät am Abend oder bei NPH Insulin sogar mehrfach täglich appliziert werden. Compliancestudien zeigen dabei, dass insbesondere die Abenddosen an den Wochenenden ausgelassen werden. Durch die Anforderungen des modernen Arbeitslebens mit Mehrfachjobs und Schichtarbeit entstehen immer wieder Probleme insbesondere mit der abendlichen Insulingabe. Im Rahmen der Zulassung von Insulin degludec wurden deshalb erstmals auch Studien mit sehr variablen Applikationsintervallen in Typ 1 und Typ 2 Diabetikern durchgeführt (Intervalle von 8-40h)[12,13].	Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Eine höhere Flexibilität bezüglich der Insulinapplikation muß sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln.

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dies hatte auf die Erreichung von Stoffwechselzielen keinen Einfluss. Daneben war nach wie vor die Rate an nächtlichen Hypoglykämien vermindert. Diese Flexibilität wird durch die verlängerte Halbwertszeit erreicht und erleichtert die Therapie für einige Diabetespatienten erheblich. Dies gilt insbesondere für Diabetespatienten mit einem unregelmässigen Tagesablauf wie Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes, berufstätigen Typ 2 Diabetikern und Schichtarbeitern. Ausgelassene oder vorgezogene Dosen stellen damit kein grosses Problem mehr dar. Vorgeschlagene Änderung: Insulin degludec erhöht die Flexibilität in der Applikation des Basalinsulins über ein sehr weites Zeitfenster. Es ist damit geeignet, die Therapietreue zu erhöhen.	
	Anmerkung: **Anwendungserfahrung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes** Meine Hauptmotivation zum Verfassen dieser Stellungnahme beruht auf den praktischen Erfahrungen mit Insulin degludec, welche ich seit Mai 2014 sammeln konnte. Ich habe bisher 22 Patienten mit Typ 2 Diabetes entweder im Rahmen einer BOT oder einer ICT mit Insulin degludec behandelt. Der Grund war immer Hypoglykämien unter bisherigen Therapien. 18 von den 22 Patienten zeigten in	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ihren Blutzuckeraufzeichnungen weniger Hypoglykämien. Die Patienten schätzten besonders die einmalige Gabe unabhängig von der Tageszeit und die erhöhte Flexibilität insbesondere am Wochenende und im Urlaub. Vorgeschlagene Änderung: In einer selektionierten Gruppe von Patienten mit Typ 2 Diabetes (vermehrt Hypoglykämien) ist Insulin degludec in der Lage, Hypoglykämien zu reduzieren und Therapiezufriedenheit zu erhöhen.	
	Anmerkung: **Anwendungserfahrung bei Patienten mit Typ 1 Diabetes** Ich habe bislang 17 Patienten mit Typ 1 Diabetes mit Insulin degludec behandelt. Diese Patienten erhielten zuvor im Rahmen ihrer ICT meist Basalinsulintherapie mit Insulin Detemir oder Glargin. Grund der Umstellung waren in 7 Fällen nächtliche Hypoglykämien und in 10 Fällen stark schwankende Blutzuckerwerte mit vielen Hyper- und Hypoglykämien. Die Idee in letzteren Patienten war eine stabilere Basis der Insulintherapie durch die Verwendung eines Insulin mit einer geringen intraindividuellen Wirkvariablitität[14]. 5/7 Patienten zeigten eine Reduktion der nächtlichen Hypoglykämien. Alle Patienten zeigten deutlich geringere Schwankungen in ihren Blutzuckertagesprofilen. Entgegen den Berichten in den Studien zeigten 10/17 Patienten eine Reduktion des HbA1c um mehr	Siehe Ausführungen Seite 248 ff.

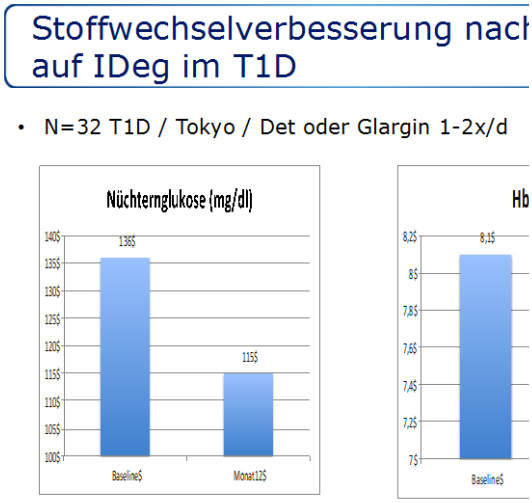
Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

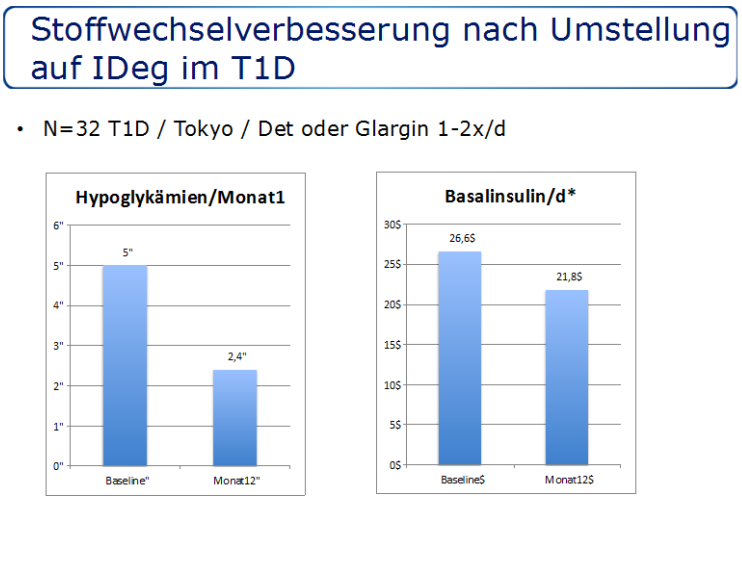
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	als 0,2%. Dass heisst, dass Insulin degludec in dieser selektionierten Patientengruppe, welche Probleme mit der bisherigen Therapie hatten, in der Lage war Blutzuckerschwankungen zu vermindern, Hypoglykämien zu vermeiden und dabei die Stoffwechseleinstellung zu verbessern. Ich sehe Insulin degludec deshalb als ein wichtiges Präparat, welches gerade in den jungen Patienten mit Typ 1 Diabetes Therapieprobleme verbessern kann. Diese positiven Daten meiner eignen Anwendung im Praxisalltag werden dabei von Daten des diesjährigen amerikanischen Diabeteskongresses (ADA2014) unterstützt. Hier wurden insbesondere aus Japan, Dänemark und der Schweiz sehr positive Langzeitdaten in der Therapie von Typ 1 Diabetikern berichtet: als ein Beispiel sei die Arbeit von Urakami et al. erwähnt, welche im Anhang aufgearbeitet ist. Der Wechsel von Detemir oder Glargin auf Insulin degluded führte hier nicht zu einer Abnahme der Unterzuckerungen, sondern auch zu einer verbesserten Stoffwechseleinstellung und einem geringeren Insulinverbrauch. Für die bessere Stabilität der Blutzuckereinstellung scheint insbesondere die geringe Tag zu Tag Variabilität von Bedeutung zu sein[15,16]. Vorgeschlagene Änderung: In einer selektionierten Gruppe von Patienten mit Typ 1 Diabetes (vermehrt Hypoglykämien, starke Blutzuckerschwankungen) ist	

Stellungnehmer: Dr. E. Jaeckel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insulin degludec in der Lage, Hypoglykämien zu reduzieren und Blutzuckerschwankungen zu vermindern. Daneben zeigen sich der real World Anwendung auch erste Hinweise auf eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung. Insulin degludec ist somit für diese Gruppe an jungen Typ 1 Patienten eine wertvolle Therapieerweiterung.	

Nach Urakami et al. ADA 2014, Poster #1241





(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

<u>Interessenkonflikt:</u>

Ich möchte offenlegen, dass ich Vortrags- und Beraterhonorare der Firmen Novo Nordisk, Sanofi, Lilly, Berlin Chemie, Takeda, Roche, Astra Zeneca, Novartis, Janssen, MSD und Bristol Myers Squibb erhalten habe. Diese beeinflussen aber nicht meine obige Stellungnahme. Diese resultiert vielmehr aus der klinischen Anwendungserfahrung in über 40 Patienten und der Beurteilung der wissenschaftlichen Daten zu neuen Insulinpräparaten in Publikationen sowie auf internationalen Fachkongressen.

Literaturverzeichnis

1 Horvath, K. *et al.* Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD005613, doi:10.1002/14651858.CD005613.pub3 (2007).

2 Cooke, C. E., Lee, H. Y., Tong, Y. P. & Haines, S. T. Persistence with injectable antidiabetic agents in members with type 2 diabetes in a commercial managed

care organization. *Current medical research and opinion* 26, 231-238, doi:10.1185/03007990903421994 (2010).

3 Gill, G. V., Woodward, A., Casson, I. F. & Weston, P. J. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 52, 42-45, doi:10.1007/s00125-008-1177-7 (2009).

4 Investigators, O. T. *et al.* Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England journal of medicine* 367, 319-328, doi:10.1056/NEJMoa1203858 (2012).

5 Rodbard, H. W. *et al.* Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 30, 1298-1304, doi:10.1111/dme.12303 (2013).

6 Bode, B. W. *et al.* Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN((R)) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 30, 1293-1297, doi:10.1111/dme.12243 (2013).

7 Heller, S. *et al.* Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 379, 1489-1497, doi:10.1016/S0140-6736(12)60204-9 (2012).

8 Garber, A. J. *et al.* Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 379, 1498-1507, doi:10.1016/S0140-6736(12)60205-0 (2012).

9 Zinman, B. *et al.* Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 377, 924-931, doi:10.1016/S0140-6736(10)62305-7 (2011).

10 Ratner, R. E. *et al.* Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 15, 175-184, doi:10.1111/dom.12032 (2013).

11 Munshi, M. N. *et al.* Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glycemic control. *Archives of internal medicine* 171, 362-364, doi:10.1001/archinternmed.2010.539 (2011).

12 Mathieu, C. *et al.* Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 98, 1154-1162, doi:10.1210/jc.2012-3249 (2013).

13 Meneghini, L. *et al.* The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care* 36, 858-864, doi:10.2337/dc12-1668 (2013).

14 Heise, T. *et al.* Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 14, 859-864, doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01627.x (2012).

15 Vora, J. & Heise, T. Variability of glucose-lowering effect as a limiting factor in optimizing basal insulin therapy: a review. *Diabetes, obesity & metabolism* 15, 701-712, doi:10.1111/dom.12087 (2013).

16 Heise, T., Nosek, L., Bottcher, S. G., Hastrup, H. & Haahr, H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 14, 944-950, doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01638.x (2012).

5.16 Stellungnahme Dr. med. G. Hubertus Schreiber

Datum	21.08.2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec
Stellungnahme von	Dr. med. G. Hubertus Schreiber (Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie, Stuttgart)

From: Dr. Schreiber
To: nutzenbewertung35a@g-ba.de
Subject: Stellungnahme - Insulin degludec - 2014-05-01-D-109
Date: Donnerstag, 21. August 2014 14:33:10

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Insulin degludec ist aus unserer Sicht, wie jede Neuerung in der Behandlung von chronischen Erkrankungen, ein zusätzlicher "Pfeil im Köcher" für eine effektive und individualisierte Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Sicher kann es nicht mir der Gießkanne verteilt werden und überall eingesetzt werden. Aber es gibt viele Einzelfälle, die es nötig machen unter gegebenen Bedingungen eine Verbesserung der Behandlung zu erreichen und insbesondere nächtliche Hypoglykämien bzw. Schwankungen in der Insulinbehandlung zu reduzieren. Ein maßvoller Einsatz bei passenden Patienten ist daher unverzichtbar. Leider wird durch die individuelle Behandlung einzelnen Patientengruppen geholfen, die nicht notwendigerweise in Studien auch als isolierte Gruppen erkennbar sind, so dass positive Effekt verwässert werden.

Insbesondere bei Patienten mit instabilem Diabetes mellitus Typ 1 und einer Neigung zu Hypoglykämien (gerade auch in der Nacht) hat sich bei etlichen unserer behandelten Patienten eine Stabilisierung der Stoffwechsellage ergeben.

Außerdem profitieren Schichtarbeiter aus unserem Patientenkollektiv von der variableren Gabe des Insulins, so dass Hypoglykämien durch ungünstige Verschiebung der bisher verfügbaren Insuline reduziert werden konnten.

Gleiches gild für Geschäftsleute, die beruflich bedingt oft die Zeitzonen wechseln und dadurch Anpassungsprobleme bekommen, wenn der Injektionszeitpunkt wechselt. Mit dem Insulin degludec lassen sich diese Probleme einfach lösen.

Ferner kann bei Patienten mit einer insulinunterstützten oralen Therapie oft eine zweite Insulininjektion vermieden werden, was den Behandlungserfolg erhöht.

Auch für pfegebedürftige Patienten (mit Versorgung durch berufstätige Angehörige oder durch Sozialstationen oder ambulante Pflegedienste) oder Patienten im Pflegeheim ist nach unserer Erfahrung Insulin degludec ein Gewinn, da die Versorgung einfacher möglich ist.

Mit freundlichen Grüßen

Hubertus Schreiber

Dr. med. G. Hubertus Schreiber
Facharzt für Innere Medizin
Endokrinologie und Diabetologie
Diabetologe DDG
Sonnenbergstr. 12
70184 Stuttgart

Tel.: 0711 239860
Fax.: 0711 2398610

Diese E-Mail enthält vertrauliche und/oder rechtlich geschützte Informationen. Wenn Sie nicht der richtige Adressat sind oder diese E-Mail irrtümlich erhalten haben, informieren Sie bitte sofort den Absender und vernichten Sie diese Mail. Das unerlaubte Kopieren sowie die unbefugte Weitergabe dieser Mail ist nicht gestattet.

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor.

5.17 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	22.08.2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec Tresiba®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Straße 173 *55216 Ingelheim am Rhein*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01. August 2014 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Insulin degludec (Tresiba®). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt [1].	

	Prüfpräparat	**ZVT**	**Zusatznutzen**
Indikation Typ I Diabetes mellitus			
	Insulin degludec	Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt
Indikation Typ II Diabetes mellitus			
A	Insulin degludec	Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt
B	Insulin degludec +	Humaninsulin + Met-	Zusatznutzen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		OAD	formin	nicht belegt | C	Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD	Humaninsulin ± Metformin	Zusatznutzen nicht belegt Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur EMA für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin die Marktzulassung für die Behandlung von Erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes erhalten [2]. Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben werden. Zudem ist Eli Lilly Zulassungsinhaber der ZVT Humaninsulin. BI nimmt im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Insulin degludec [1].	
Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kennt-	Dieser Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Nach § 35a Abs.3 S.2 i.V.m. § 92 Abs.3a SGB V ist den nach diesen Vorschriften stellungnahmeberechtigten Personen und Organisatio-nen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben, bevor der G-BA über die Nutzenbewertung beschließt. Hierzu hat der G-BA die Nutzen-bewertung auf seiner Internetseite zur schriftlichen und mündlichen Anhörung zu stellen (§ 7 Abs.4 Satz 1 i.V.m. Abs.3 Satz 2 AM-NutzenV). Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens ist damit ausschließlich die Nutzenbewertung,

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern. Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	nicht aber die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingehenden Stellungnahmen.
Transparenzgebot hinsichtlich der externen Gutachter Im Rahmen der Nutzenbewertung von Insulin degludec hat das IQWiG nach eigenen Angaben medizinisch-fachliche Berater eingebunden. Welche Fragen an diese gestellt wurden und welche Antworten gegeben wurden, lässt sich dem Gutachten des IQWiG jedoch nicht entnehmen. Die Fragen und Antworten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung steuern. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG, als auch die Antworten dieser externen Personen werden naturgemäß durch Wertungen und Dispositionen der Fragenden und Antwortenden beeinflusst. Die Auswertung von Antworten ohne Wiedergabe der Fragen und Antworten im Wortlaut ist im Allgemeinen manipulationsanfällig. Es scheint zudem sinnvoll medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.	Dieser Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung (oder Nicht-Einbindung) von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Humaninsulin – Insulinanaloga Der pU definiert Insulinanaloga als Vergleichstherapie und weicht damit nach Aussage des IQWiG von der Empfehlung des G-BA ab, der Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat. Der pU begründet dies damit, dass die Insulinanaloga in der Versorgungsrealität etablierte Wirkstoffe seien und die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin in zahlreichen klinischen Studien untersucht worden sei. Das IQWiG folgt dem pU hinsichtlich der Festlegung der Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht, da aus Sicht des IQWiG für Insulinanaloga keine Studien vorliegen, die einen Nutzen der Insulinanaloga bezüglich mikro- oder makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigen. Die vorliegende Evidenz zu Langzeitdaten stützt Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Aus Sicht von Boehringer Ingelheim sind die Insulinanaloga seit	Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptoragonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie bereits ausgeführt, liegen für die weiteren im Anwen-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	langem zugelassene Wirkstoffe, die sich in der Versorgung hinsichtlich ihres Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils bewährt haben. Der G-BA selbst hat außerdem in seiner Nutzenbewertung zu den Insulinanaloga, im Beschluss zur Eröffnung des Festbetragsverfahrens für Human- und Analoginsuline im Kern entschieden, dass Humaninsuline und Analoginsuline für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 medizinisch bzw. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Arzneimittel sind [3]. Es ist von daher nicht nachvollziehbar, warum auf der einen Seite Human- und Analoginsuline als vergleichbar angesehen werden, auf der anderen Seite beide aber nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des AMNOG in Betracht kommen sollen. Boehringer Ingelheim vertritt daher die Position, dass auch die Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten sind.	dungsgebiet zugelassenen oralen Antidiabetika im Gegensatz zu Metformin keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vor. Zudem definiert der pharmazeutische Unternehmer abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden[35,36,37,38]. Solche Studien wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.
	Inhaltliche Bewertung des vorliegenden Dossiers Wie bereits im Rahmen anderer Stellungnahmen der Firmen BI/ Lilly angemerkt, sind BI/Lilly der Auffassung, dass das IQWIG zu einer vollständigen inhaltlichen Prüfung der Dossiers verpflichtet wäre. So hätte es anhand des Dossiers zu Insulin degludec auch	Der Einwand ist unbegründet. Das IQWiG hat den Nutzen von Insulin degludec auftragsgemäß auf der Grundlage des fristgerecht eingereichten Dossiers und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die die Geschäftsstelle dem pharmazeutischen Unternehmer auf dessen Anforderung hin im Beratungsgespräch zur Erstellung des Dossiers gemäß § 8Abs.1 Satz 2 empfohlen hat, bewertet. Die Nutzenbewertung des

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine weitergehende inhaltliche Bewertung durchführen müssen. Dies ergibt sich bereits aus § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V. Danach gilt ein Zusatznutzen nur dann als nicht belegt, wenn der pharmazeutische Unternehmer (pU) die erforderlichen Nachweise trotz Aufforderung durch den G-BA nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vorlegt. Diese gesetzliche Fiktion tritt also nur ein, wenn der pU bereits in formaler Hinsicht seinen Beibringungspflichten nicht oder nicht vollständig genügt, nachdem der G-BA den Unternehmer hierzu auffordert. An diesen Voraussetzungen fehlt es hier. Denn eine einschneidende Rechtsfolge ist, wie § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V klarstellt, nur für den Fall der Verweigerung von Mitwirkungspflichten vorgesehen. Der pU hat im konkreten Fall ein vollständiges Dossier vorgelegt. Er hat lediglich einer Veröffentlichung der als Betriebs und Geschäftsgeheimnisse gekennzeichneten Unterlagen in Modul 5 widersprochen. Dies bedingt, dass die Pflicht zur vollständigen, hinsichtlich der Vergleichstherapien offenen Begutachtung auch Folge des in § 35a SGB V sowie § 4 AM-NutzenV normierten „Rechts des ersten Zugriffs“ des pU ist. Hiermit wollte der Gesetzgeber den Untersuchungsgrundsatz, also die Pflicht der Verwaltungsbehörde, den	IQWIG ist frei von Verfahrensfehlern. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgeleg-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sachverhalt von Amts wegen zu ermitteln, im Ansatz beschränken und eine begrenzte Beibringungspflicht des pU begründen (vgl. auch Kap. 5 §5 Abs. 1 VerfO G-BA). Diese Verfahrensentscheidung des Gesetzgebers muss zur Konsequenz haben, dass die Angaben des pU im Dossier die maßgebliche Grundlage der Nutzenbewertung darstellen. Übermittelt der pU ein vollständiges Dossiers, ist es für das weitere Verfahren wiederum konsequent, wenn das IQWiG (ebenso wie der G-BA) verpflichtet ist, die hierin enthaltenden Angaben vollständig auszuwerten. Dies betrifft alle Module und Aspekte des Dossiers (insbesondere auch Ergebnisse hinsichtlich aller Endpunkte). Das IQWiG darf also nicht Informationen im Vorhinein beschränken und andere Informationen unberücksichtigt lassen. Vielmehr muss der Sachverhalt mit Blick auf alle rechtlich denkbaren Varianten geprüft werden. Dieser umfassende Prüfungsauftrag des IQWiG ergibt sich schließlich auch aus seinem Status und seinem Verhältnis zum G-BA. Das IQWiG wird stets aufgrund einer gesetzlichen oder einer vom G-BA angeordneten Beauftragung tätig (§ 139a Abs. 3 SGB V).	ten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen von Insulin degludec ist daher nicht belegt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dabei richtet es seine Institutstätigkeit am aktuellen medizinischen Wissensstand aus. Das IQWiG soll mit anderen Worten eine institutionalisierte Wissensbasis für die Arbeit des G-BA darstellen. Für das vorliegende Verfahren bedeutet dies: Der Auftrag an das IQWiG auf Grundlage des § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V kann nur als inhaltlich offener Auftrag verstanden werden, der das IQWiG zur umfassenden Würdigung der zur Verfügung stehenden Daten- inklusive Studiendesign, Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte etc. verpflichtet. Im Umkehrschluss folgt hieraus, dass das IQWiG nicht dazu befugt war, eigenständig den Prüfungsauftrag einzugrenzen. Diese Prüfung ist aufgrund der in den Modulen 1-4 vorliegenden Informationen möglich. Falls das IQWiG darüber hinaus weiterer Unterlagen veröffentlichen möchte oder zur Bewertung benötigt, sollte es möglich sein, präzise zu beschreiben welche Daten konkret benötigt werden.	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG-Bericht – Nr. 230, Insulin degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag: A14-13, Version: 1.0, Stand: 30.07.2014 Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-505/2014-07-30_A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf (abgerufen am: 05.08.2014)
2. Europäische Kommission. Empagliflozin Produktinformation, verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_de.pdf (Abgerufen: 04.07.2014)
3. G-BA. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Vom 18. März 2010) abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf

5.18 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	22.08.2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec Tresiba®
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01. August 2014 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Insulin degludec (Tresiba®). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt [1]. Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt als Zulassungsinhaber von Huminsulin® als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG.	
Transparenzgebot hinsichtlich der externen Gutachter Im Rahmen der Nutzenbewertung von Insulin degludec hat das IQWiG nach eigenen Angaben medizinisch-fachliche Berater eingebunden. Welche Fragen an diese gestellt wurden und welche Antworten gegeben wurden, lässt sich dem Gutachten des IQWiG jedoch nicht entnehmen. Die Fragen und Antworten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung steuern. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG, als auch die Antworten dieser externen Personen werden naturgemäß durch Wertungen und Dispositionen der Fragenden und Antwortenden beeinflusst. Um die Transparenz des gesamten frühen Nutzenbewertungsverfahren zu gewährleisten, sollten die Fragen des IQWiG und die Antworten der Gutachter ebenso öffentlich gemacht werde.	Dieser Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung (oder Nicht-Einbindung) von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es scheint zudem sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Humaninsulin – Insulinanaloga Der pU definiert Insulinanaloga als Vergleichstherapie und weicht damit nach Aussage des IQWiG von der Empfehlung des G-BA ab, der Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat. Der pU begründet dies damit, dass die Insulinanaloga in der Versorgungsrealität etablierte Wirkstoffe seien und die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin in zahlreichen klinischen Studien untersucht worden sei. Das IQWiG folgt dem pU hinsichtlich der Festlegung der Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht, da aus Sicht des IQWiG für Insulinanaloga keine Studien vorliegen, die einen Nutzen der Insulinanaloga bezüglich mikro- oder makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigen. Die vorliegende Evidenz zu Langzeitdaten stützt Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Aus Sicht von Lilly sind die Insulinanaloga seit langem zugelas-	Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptoragonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie bereits ausgeführt, liegen für die weiteren im Anwen-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sene Wirkstoffe, die sich in der Versorgung hinsichtlich ihres Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils bewährt haben. Der G-BA selbst hat außerdem in seiner Nutzenbewertung zu den Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen zu Humaninsulinen festgestellt [2;3]. Es ist von daher nicht nachvollziehbar, warum auf der einen Seite Human- und Analoginsuline als vergleichbar angesehen werden, auf der anderen Seite beide aber nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des AMNOG in Betracht kommen sollen. Lilly vertritt daher die Position, dass auch die Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten sind.	dungsgebiet zugelassenen oralen Antidiabetika im Gegensatz zu Metformin keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vor. Zudem definiert der pharmazeutische Unternehmer abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden[35,36,37,38]. Solche Studien wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.

Literaturverzeichnis

4. IQWiG-Bericht – Nr. 230, Insulin degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag: A14-13, Version: 1.0, Stand: 30.07.2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-505/2014-07-30_A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf (Abgerufen am: 19.08.2014)
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie. Einfügung eines Abschnitts I und Neubildung einer Anlage 10. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-76/2006-07-18-AMR-Insulinanaloga_TrG.pdf (Abgerufen: 19.08.2014)
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse. Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf (Abgerufen: 19.08.2014)

5.19 Stellungnahme Dr. med. Jörg Lüdemann

Datum	<< 21. August.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Insulin Degludec Tresiba >>
Stellungnahme von	<< *Dr. med. Jörg Lüdemann / diabetes-falkensee.de* >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Jörg Lüdemann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Anforderungen an die Nutzenbewertung neuer Substanzen durch das IQWIG sind kritisch zu hinterfragen. Die Methodenbewertung bezeichnet das IQWIG selber als "lernendes System". Ein lernendes System verändert sich zwangsläufig. Klinische Studien brauchen für die Planung, Durchführung und Auswertung allerdings immer einen größeren Zeitraum. Eine Studie, die entsprechend der Nutzenbewertungskriterien des IQWIG geplant würde, bringt daher häufig erst dann die Ergebnisse, wenn sich das "lernende System" bereits wieder verändert hat. Hier bedarf es : 1. einer langfristigen, verbindlichen Planbarkeit und Zusammenarbeit des IQWIG und der pharmazeutischen Industrie bzgl. der Studienmethodik 2. einer Abstimmung mit ähnlichen Institutionen innerhalb der EU	Dieser Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
Die Anforderungen an die Nutzenbewertung neuer Substanzen werden immer komplexer. Das führt dazu, daß sich die Kosten für die Entwicklung neuer Präparate durch immer höhere Anforderungen an die Studien immer weiter erhöhen. Ein betriebswirtschaftlich ausgerichtetes Unternehmen der pharmazeutischen Industrie muss daher zwangsläufig diese Entwicklungskosten auf das Produkt umlegen. Die weiter steigenden und sich ändernden Anforderungen an die Nutzenbewertung führen daher auch zu einer Verteuerung neuer Pharmaka. Bestimmte Fragestellungen an neue Produkte, z.B. der Nutzen bestimmter	Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte di-

Stellungnehmer: Dr. med. Jörg Lüdemann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunkte, sind auch Aufgabe der Versorgungsforschung und nicht nur der pharmazeutischen Industrie allein. Die Politik ist hier in der Verantwortung, Versorgungsforschung zu Kosten-Nutzen-Analysen in Deutschland (und Europa) zu etablieren und zu finanzieren. Das Budget für diesen Bereich ist durch die Bundesregierung derzeit unzureichend ausgestattet. Staatlich betriebene Forschung und Versorgungsforschung mit oder ohne Unterstützung der Industrie ist in anderen Ländern möglich (Beispiel ACCORD-Studie, organisiert und mitfinanziert durch das NIH der USA).	rekte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO des G-BA). Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).
Patienten in klinischen Studien entsprechen häufig nicht der Behandlungsrealität. Gerade Patienten mit erheblichen Komorbiditäten, wie z.B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen, psychischen Problemen oder schweren Hypoglykämien bei Typ 1 Diabetes oder kardiovaskulären, renalen oder auch demenziellen Begleiterkrankungen beim Typ 2 Diabetes oder auch geriatrische Patienten, werden fast immer nicht in Studien eingeschlossen werden. Typische Probleme dieser Patienten finden Sie in der beiliegenden Patientenkasuistik meiner Praxis in Anlage 1 zur Stellungnahme beschrieben. Auch wenn es für diese speziellen Patienten häufig keine in Studien gesicherten Therapien gibt, müssen diese trotzdem behandelt werden. Hier kann Insulin Degludec / Tresiba, wie in der Kasuistik vielfach geschildert, bei Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes eine wertvolle Therapie sein, die insbesondere von den Patienten geschätzt werden. Die von den Patienten klar geschilderten Vorteile der Umstellung der Insulin-	Die Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V erfolgt auf Basis des zugelassenen Anwendungsgebietes.

Stellungnehmer: Dr. med. Jörg Lüdemann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
therapie auf Tresiba sind zwar oft in Studien nicht abbildbar, dürfen aber aus ethischen Gründen den betroffenen Patienten nicht vorenthalten werden, um "formalen Kriterien" der Nutzenbewertung zu genügen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **Humaninsulin ist nicht mehr die zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Basalinsulintherapie des Typ 1 Diabetes.** Die IQWIG-Nutzenbewertung von 18.02.10 ist inzwischen überholt. Auch in der IQWIG-Nutzenbewertung zu langwirksamen Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes heisst es wörtlich: "Für den Vergleich von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin, jeweils einmal (zu Studienbeginn) oder zweimal täglich (ggf. im Studienverlauf), zeigte sich bei gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckersenkung und der schweren nächtlichen Hypoglykämien ein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten von Insulin Detemir." (1) Dieser Unterschied zugunsten von Insulin detemir wurde wegen Formalien nicht gewertet. Die Behauptung: "Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings die durch die Anwendungsmodalitäten des Basalinsulins bedingte fehlende Übertragbarkeit auf die deutsche Behandlungssituation zu beachten" ist falsch und entspricht nicht der realen Versorgung von Patienten außerhalb klinischer Studien. Typische Probleme bei realen Patienten sind Patientenkasuistiken meiner Praxis im Anlage zur Stellungnahme zu entnehmen. Schwere und auch leichte Hypoglykämien sind für die Patienten ein entscheidendes Kriterium, auch wenn sich dieser Parameter in Studien methodisch immer schwierig abbilden wird.	Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptoragonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie bereits ausgeführt, liegen für die weiteren im Anwen-

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die HYPO-ANA-Studie zeigte bei Patienten mit Typ 1 Diabetes sehr wohl eine Reduktion von Hypoglykämien durch die Umstellung von Humaninsulin auf Analoginsulin (2, 3) Zudem unterstützen IQWIG-ähnliche Institutionen anderer Länder (z.B. NICE UK) Insulin glargin als Standardtherapie bei Typ 1 Diabetes (4). In der Versorgungsrealität in Deutschland und anderen entwickelten Ländern sind langwirksame Insulinanaloga ein fester Bestandteil der Therapie des Typ 1 Diabetes. Daher werden globale Studien nicht mehr mit NPH-Insulin als Vergleichstherapie durchgeführt. **Vorgeschlagene Änderung:** Zulassung von Studien mit langwirksamen Insulinanaloga zur Nutzenbewertung. Langwirksame Insulinanaloga sind zweckmäßige Vergleichstherapie bei Typ 1 Diabetes	dungsgebiet zugelassenen oralen Antidiabetika im Gegensatz zu Metformin keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vor. Zudem definiert der pharmazeutische Unternehmer abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden[35,36,37,38]. Solche Studien wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.
	Anmerkung: **Humaninsulin ist nicht mehr die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Basalinsulintherapie des Typ 2 Diabetes.** Auch in der IQWIG-Nutzenbewertung zu langwirksamen Insulinanaloga bei Typ 2 Diabetes heisst es wörtlich: "Für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zeigte sich in der 5-	Siehe Ausführungen Seite 296 ff.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Jahres-Studie 4016 ein statistisch signifikanter Unterscheid zugunsten von Insulin Glargin bzgl. schwerer Hypoglykämien (p=0.0208) bei vergleichbarer Blutzuckersenkung. Dies wurde durch die IPD-Analysen bestätigt (OR: 0,51; 95 %-KI....)" (5) und "Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils zweimal täglich morgens und abends und in Kombination mit OAD, traten bei vergelichbarer langfristiger Blutzuckersenkung numerich auffällig weniger schwere (0,4% [D] vs. 2,5% [NPH]; p=0,069) und statistisch weniger schwerwiegende Hypoglykämien (0% [D] vs. 2,1% [NPH]; p=0,025) unter Insulin Detemir auf (5). Dieser Unterschied zugunsten von Insulin Detemir und Insulin Glargin wurde wegen Formalien nicht als Nutzen gewertet. Auch ein Cochrane-Review von 2009 zeigt einen, wenn auch kleinen, signifikanten Vorteil für langwirksame Insulinananaloga bei Typ 2 Diabetes (6) Nach den Daten der ORIGIN-Studie ist Insulin Glargin als sicher und effektiv zu werten ohne Anhalt für kardiovaskuläre Probleme oder Krebs (7). Kardiovaskuläre Endpunktstudien zeigen zudem, daß die Senkung der kardiovaskulären Mortalität eine sehr lange Blutzuckertherapie benötigt. So war die kardiovaskuläre Mortalität in der UKPDS-Studie erst nach im Mittel 16,5 Jahren (8), in der STENO-2-Studie erst nach 13 Jahren Norma-	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	linsulin- und Sulfonylharnstofftherapie signifikant vermindert (9), während die Blutzuckersenkung schnell einen Vorteil bezüglich mikrovaskulärer Endpunkte erbrachte (10,11). Die Vermeidung mikrovaskulärer Endpunkte, wie Blindheit und Dialyse, sind für die Patienten höchst relevante Endpunkte. Für das neu entwickelte Insulin degludec können daher derzeit noch keine entsprechenden Langzeit-Daten vorliegen, das Fehlen dieser darf daher nicht Entscheidungskriterium herangezogen werden, zumal es für Insulin 70 Jahre keine Endpunktstudien gab. Typische Probleme bei realen Patienten, die durch Insulin Degludec / Tresiba gebessert werden konnten, sind Patientenkasuistiken meiner Praxis in Anlage 1 zur Stellungnahme zu entnehmen. **Vorgeschlagene Änderung:** Zulassung von Studien mit langwirksamen Insulinanaloga zur Nutzenbewertung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes	

Literaturverzeichnis

(1) IQWIG. Abschlussbericht A05-01, Langwirksame Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1, Version 1,0, 18.02.2010. Kurzfassung, Seite – vii-

publiziert online:

https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a05_01_langwirksame_insulinanaloga_zur_behandlung_des_diabetes_mellitus_typ_1.1197.html:

(2) Bay C, Lommer Kristensen P, Pedersen-Bjergaard U, Tharnow L, Thorsteinsson B. Nocturnal hypoglycaemia: effect of insulin analogues compared to human insulin in type 1 diabetic patients prone to severe hypoglycaemia. Diabetologia. 2013. 56:[Suppl1] S239: Po 584

(3) Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Norgaard H, Perrild H, Christiansen JS, Jensen T,Hougaard P, Parving H-H, Thorsteinsson B, Tarnow L, Pedersen-Bjergaard U. Effect of insulin analogues on frequency of mild hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and recurrent severe hypoglycaemia: the prospective, controlled HypoAna trial**.** Diabetologia. 2013. 56:[Suppl1] S239: Po 585

(4) NICE UK. Information for Patients - Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – insulin glargine. Seite 7. publiziert unter: http://www.nice.org.uk/guidance/ta53/resources/ta53-diabetes-types-1-and-2-long-acting-insulin-analogues-understanding-nice-guidance2

(5) IQWIG: Abschlussbericht A05-03. Langwirksame Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2. Version 1.1. 26.02.2009. Seite 8. publiziert online: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Kurzfassung_AB_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1_1.pdf

(6) Karl Horvath[1,*], Klaus Jeitler[1], Andrea Berghold[2], Susanne H Ebrahim[3], Thomas W Gratzer[4], Johannes Plank[1], Thomas Kaiser[5], Thomas R Pieber[1], Andrea Siebenhofer[6,] Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Editorial Group: Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group. Published Online: 18 APR 2007: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005613.pub3/abstract

(7) The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes. NEJM 2012. 367;4:319-28

(8) Holman R, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10 Year Follow-up of intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. UKPDS80. NEJM 2008. 359

(9) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. NEJM 2008; 358:580-91

(10) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998. Sep 12. 352(9131): 837-53

(11) Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR on the behalf of UKPDS study group. Association of glycaemia with marcrovascular und mircorvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35). BMJ 2000; 321: 405-12

Anlage 1[59]: Kasuistiken mit Insulin Degludec / Tresiba bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes von diabetes-falkensee.de, Diabeteszentrum und Fußbehandlungszentrum DDG, Zentrum für klinische Studien:

ID	W/M	Geb.-Datum	Diabetes seit	HbA1c	BMI	Hypoglykämien	Basalinsulin vorher	Grund der Umstellung	Effekt
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 2 seit [redacted]	7,8	30	nachts und morgens	Levemir 0-0-0-52 E	Ansteigender BZ abends, statt prandialem Insulin 02.06.14 Tresiba 50 E	BZ morgens 5,1, Hypos weniger 29.07.14 Tresiba 34 E
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 2 seit [redacted]	7,4	32	nachts und morgens	Insuman comb25 40 – 60 E nach BZ	Stark schwankender BZ morgens 04.07.14 Tresiba U 200 38 E	BZ-Werte morgens besser, kommt mit neuen Insulin gut zurecht, weniger Hypos, BZ stabil 16.07.14 Tresiba 34 E
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 1 seit [redacted]	7,5	30	mehrfach tgl., tags und nachts	Lantus 21-0-0-0 Levemir 0-0-0-5	Stark schwankender Blutzucker 05.06. 14 Tresiba 20 E	Weniger Hypos morgens, 07.07.14 Tresiba 20 E HbA1c 7,2
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 1 seit [redacted]	9,4	22	Mehrfach tgl., tags und nachts, Hypo-Angst	Levemir 8-0-0-8	Stark schwankender BZ, mehrfach Hypos / Tag, Hypo-Angst 27.06.14 Tresiba 14 E	Wiedervorstellungstermin demnächst
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 1 seit [redacted]	7,6	24	3 x / Woche, besonders beim Sport	Lantus 0-32-0-0	Kennt das Insulin aus der Studie 3770, hatte in der Studie weniger Hypos und einen HbA1c von 6,2% 03.06.14 Tresiba 26-0-0-0	Kommt wieder gut zurecht, BZ-Werte stabiler, weniger Hypos Tresiba weiter 26-0-0-0 E
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 2 seit [redacted]	7,6	27	Morgens	Levemir 0-0-0-52	BZ morgens stark schwankend, mit Levemir besser als mit Lantus und NPH-Insulin, aber noch immer Hypos morgens und nachts 18.07.14 Tresiba 45 E	BZ-Profil 21.08.14: 4,8-5,3-5,7-7,3 mmol/l, exzellente Einstellung, keine Hypos Patient ist sehr zufireden, Verbesserung der Wirkung zeigte sich nach 14 Tagen 21.08.14: Tresiba 0-0-0-45 E
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 1 seit [redacted]	7,3	26	Vormittags	Lantus 0-0-0-30	Ansteigender BZ nach dem Abendbrot wegen Lantus-Lücke, Progressionsangst 21.05.14 Tresiba 22-0-0-0	BZ-Werte stabiler, aber Tresiba 22 E zu vorsichtig begonnen BZ-Werte angestiegen, Patient hatte dann Angst und Insulin nicht gesteigert, wollte wieder Lantus haben, aus dieser Erfahrung

[59] Patientenindividuelle Angaben wurden geschwärzt

									heraus Umstellungsschema bei DM1 mit ausschleichender Dosis Lantus über 3 Tage bis zur vollen Wirksamkeit von Tresiba entwickelt
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 1 seit [redacted]	8	25	mehrfach tgl., tags und nachts	Levemir 10-0-0-15	Sehr unregelmäßiger BZ-Verlauf, starke Schwankungen, Hypos 08.07.14 Tresiba 0-0-0-18	19.08.14 Tresiba 0-0-0-18, BZ-Werte stabiler, weniger Hypos
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 1 seit [redacted]	7,6	28	nachmittags	Levemir 7-0-0-11	BZ mittags oft niedrig, vor allem wenn Sie wegen der Arbeit nicht essen kann, aber immer abends ansteigend, auch ohne Hypo mittags 14.07.14: Tresiba 14-0-0-0 statt Insulinpumpe	BZ-Werte besser, Hypos mittags seltener, ist nicht mehr so im Druck wegen des Essens, BZ abends auch besser Tresiba 14-0-0-0
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 1 seit [redacted]	9,3	27	Bei zu wenig Essen	Lantus 0-0-0-24	Basalinsulin zu hoch, aber auch kognitive Probleme der Insulinanpassung mit fehlerhaftem Prandialinsulin (Telemediz. Kontrolle der BZ-Werte über ESYSTRA-System) 10.07.14 Tresiba 0-0-0-20 und Ausschleichschema Lantus 3 Tage	HbA1c 8,8, weniger Hypos, nur bewegungsbedingt, mit Tresiba sehr zufrieden. 21.08.14: Tresiba 0-0-0-20 E
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 3C seit [redacted]	9,7	21	Regelmäßig, tags, nachts und bei Bewegung	Lantus 17-0-0-0	Stark schwankende Werte, hyperglykämische Gegenregulation nach Hypoglykämien 21.07.14: Tresiba 14-0-0-0 und Ausschleichschema Lantus 3 Tage statt Insulinpumpe	Weniger Hypos, BZ-Werte besser, ist derzeit sehr zufrieden mit der Behandlung 21.08.14: Tresiba 14-0-0-0 E
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 1 seit [redacted]	9,6	25	Vor allem nachts, Vermeidungshaltung	Levemir 20-0-0-20	Erhebliche Hypoglykämieangsta mit Vermeidungshaltung nach nächtlichen Hypoglykämien und zu hohem BZ morgens (Telemediz. Kontrolle der BZ-Werte über ESYSTRA-System) 05.06.14 Tresiba 30-0-0-0 und Ausschleichschema Levemir 3 Tage	Mit Tresiba sehr zufrieden, BZ-Werte besser, weniger Hypos nachts, fühlt sich sicherer 18.08.14 Tresiba 24-0-0-0
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 1 seit [redacted]	7,3	25	Nachts und morgens	Lantus 22-0-0-0 Levemir 0-0-0-9	Hypos nachts, stark schwankender BZ, ansteigender BZ zum Abend 15.05.14 Tresiba 28-0-0-0	Zunächst ansteigender BZ wegen akuter Bronchitis (ohne Zusammenhang zum Insulin), danach weitere Dosisoptimierung, jetzt BZ-Werte besser und stabiler, HbA1c 6,8%

									11.07.14 Tresiba 18-0-0-0
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 1 seit [redacted]	9,1	29	Nachts und morgens	Lantus 0-0-0-44	Stark schwankender BZ und Hypoglykämie, kognitive Einschränkungen der Insulinanpassung mit fehlerhaftem Prandialinsulin 19.05.14 Tresiba 36-0-0-0	BZ-Werte besser, weniger Schwankungen, weniger Hypos, HbA1c folgt 07.08.14: Tresiba 40-0-0-0
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 1 seit [redacted]	6,6	19	Mehrfach täglich, Hypoglykämie-wahrnehmungs-störung	Lantus 0-0-0-16	Stark schwankender BZ, ansteigender BZ vor nächstem Lantus, nachts teils Hypos, Wahrnehmungsstörungen 23.06.14 Tresiba 14-0-0-0 und Ausschleichschema Lantus 3 Tage	Weniger BZ-Schwankungen (noch nachmittags), weniger Hypos, stabile BZ-werte morgens, ist sehr zufrieden, wird immer besser 21.08.14: Tresiba 14-0-0-0
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 1 seit [redacted]	7,8	28	Morgens und abends	Lantus 5-0-0-21	Stark schwankender BZ, Hypos vormittags, spritzt Lantus 5°° und 17°°, da er früh arbeiten muss 13.05.14 Tresiba 0-0-20-0	Arzttermin demnächst
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 2 seit [redacted]	8,2	30	Morgens und mittags	Lantus 0-0-38-0	Injektion über die Hauskrankenpflege, schwankender BZ, statt 2. Insulinspritze 08.07.14 Tresiba U200 0-0-34-0	BZ-Werte stabiler und besser, weniger Hypos, weiter nur 1 x Insulin / Tag, HbA1c 7,7 11.08.14 Tresiba U200 0-0-26-0
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 1 seit [redacted]	7,5	32	Nachts und morgens	Lantus 0-0-0-15	Stark schwankender BZ morgens und Anstieg zum Abend, wegen nächtlicher Hypos und Angst verweigert die Patientin bessere BZ-Werte und ein 2. Lantus morgens 16.07.14 Tresiba 12-0-0-0 und Ausschleichschema Lantus 3 Tage	BZ morgens im Durchschnitt jetzt 5,3 - 8,4, viel weniger BZ-Schwankungen, Hypos nur noch bei Bewegung, musste erst Erfahrungen mit neuem Insulin sammeln, ist jetzt sehr zufrieden 21.08.14: Tresiba 20-0-0-0
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 2 seit [redacted]	7,7	27	Nachts und tags, Hypoglykämie-wahrnehmungs-störung	Levemir 0-0-0-50	Stark schwankender BZ-Werte morgens mit Wechsel zwischen Hypo und Hyperglykämie, mit Levemir besser als mit Lantus oder NPH, aber Barriere für bessere BZ-Einstellung 20.05.14 Tresiba 0-0-0-35 statt Insulinpumpe	BZ-Werte morgens stabiler, weniger Hypos nachts, hat sich noch nicht getraut, die Dosis zu steigern, dadurch BZ morgens noch nicht gut 02.07.14 Tresiba 0-0-0-32
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 2 seit [redacted]	8,9	29	Selten, Vermeidungshaltung nach Hypos in der Vergangenheit	Insuman comb15 0-0-0-60	Insulinresitenz mit hohem Insulinbedarf, und ansteigendem BZ über den Tag sowie stark schwankenden BZ-Werten 03.07.14 Tresiba U 200 0-0-0-60 E	BZ morgens besser und stabiler, BZ-Anstieg am Tag geringer, 04.08.14 BZ morgens 6,8 Tresiba 0-0-0-62 und weitere Dosisanpassung nach Plan

[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 3c seit [redacted]	7,7	30	Unklare Hypos nachts	Levemir 12-0-0-13	Stark schwankende BZ-Werte, Hypos nachts 05.06.14 Tresiba 20-0-0-0 und Ausschleichschema Levemir 3 Tage	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 2 seit [redacted]	7,6	22	nachts	Levemir 0-0-0-24	Rezidivierend Hypos nachts mit NPH, Lantus und Levemir, 03.07.14 Tresiba 0-0-0-20	Seit Tresiba Bz morgens 90 - 130 mg/dl, Hypos viel weniger, noch BZ-Anstieg abends nach dem Essen, aber kein Mahlzeiteninsulin mehr, sehr zufrieden 21.08.14: Tresiba 0-0-0-20
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 1 seit [redacted]	7,2	27	vormittags	Lantus 0-0-0-34	Schwankender BZ, Hypos vormittags, ansteigender BZ abends durch Hypos und schwankendem BZ psychische Probleme 26.06.14 Tresiba 0-0-0-30 und Ausschleichschema Lantus 3 Tage	Weniger BZ-Schwankungen, weniger Korrekturen, seit Tresiba und neuer Arbeit klar bessere BZ-Tendenz, kaum Korrektur, sehr zufrieden 21.08.14 Tresiba 0-0-0-28
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Typ 2 seit [redacted]	10	28	nachts	Levemir 0-0-0-30	Mit allen Basalinsulinen nachts Hypos, Schwitzen und morgens hoher BZ als Barriere für gute BZ-Einstellung, „ist total unglücklich, bekommt die Erkrankung nicht in den Griff“ 19.05.14 Tresiba 0-0-0-24	Hat sich am Anfang nicht getraut, das Insulin anzupassen, BZ höher, hat nun Vertrauen in das Insulin gefunden, BZ-Werte jetzt besser, keine Hypos mehr, schwitzt nachts nicht mehr, ist sehr zufrieden 18.07.14 Tresiba 0-0-0-28, HbA1c 8,8

5.20 Stellungnahme Dr. Martina Lange

Datum	21.08.2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec
Stellungnahme von	Dr. Martina Lange (Internistin, Diabetologie, Rheinbach)

From:	Drmartinalange@aol.com
To:	nutzenbewertung35a@g-ba.de
Subject:	(Kein Thema)
Date:	Donnerstag, 21. August 2014 23:52:12
Attachments:	GBATresiba.ppt

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	21.08.2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec - Dossierbewertung 30.07.2014
Stellungnahme von	*Dr. Martina Lange – Internistin, Diabetologin* Gerbergasse 1-3 53359 Rheinbach

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Martina Lange

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die öffentlich zugänglichen Zulassungsstudien des Medikamentes zeigen erhebliche Vorteile gegenüber anderen Basalinsulinen. Es ist nicht verständlich, dass der wesentliche Hauptvorteil des Insulin degludecs – ein stabiles Wirkspektrum vorzuweisen, jedoch nicht an feste Injektionszeitpunkte gebunden zu sein - keine relevante Bewertung findet (1). Die	

so für einige Patientengruppen erheblichen Verbesserungen, sowohl in der Therapie des Diabetes, wie auch besonders hinsichtlich der Erhöhung der Lebensqualität durch Flexibilität ist im Alltag extrem relevant und ausschlaggeben für die Wahl eines Basalinsulins.

Eben dieser Vorteil – bei zusätzlich einer Verminderung der nächtlichen Unterzuckerungen (2) – kann durch Patientenbeispiele aus dem praktischen Alltag belegt werden. Dies bildet für eine spezifische Gruppe von Patienten einen erheblichen Vorteil !

Im Behandlungsalltag spielen selbstverständlich diese Vorteile nicht für alle Patienten eine Rolle, aber es gibt aus meiner Sicht Indikationen die sowohl diesen Zusatznutzen für den Patienten wie auch die Wirtschaftlichkeit abbilden.

Diese Indikationen sind ebenfalls in den Zulassungsstudien abgebildet und bedürfen deshalb nicht weiterer Ergänzungen – nicht zuletzt da sich dies im praktischen Alltag kostengünstig umsetzen lässt (zumal sehr häufig eine wesentliche Dosisreduktion des Insulins zur Vortherapie möglich ist, und der Erfolg dies widerspiegelt.

Im Folgenden finden Sie zwei typische Patienten Beispiele an denen sich der Zusatznutzen Belegt hat:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Martina Lange

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.

Anmerkung: 24 jährige Typ 1 Diabetikerin – Bluckerentgleisungen, Hypoglykämien, beginnende Folgeerkrankungenmit Retinopathie (siehe beigefügte Patientendatei). Erhebliche Blutzuckerschwankungen unter konventioneller intensivierter Insulintherapie.

Alternative Therapie mit Insulin degludec aufgrund des stabilen Wirkspektrums mit Verminderung vor allem der nächtlichen Hypoglykämien führte zur wesentlichen Stabilisierung der BZ Werte und schon nach 6 Wochen zu einem besseren Hba1c! Alternative wäre die viel teurere Insulinpumpentherapie gewesen (die von der Patientin bereits mehrfach abgelehnt wurde).

Vorgeschlagene Änderung: Zusatznutzen bei dringendem Flexibilitätsbedarf zur Prognoseverbesserung bescheinigen.

Anmerkung: 74 jähriger, Patient der unter ICT mit den Blutglukosespiegeln und Diabetestherapieführung erheblich zu hohe BZ Werte hat und immer weider das Basalinsulin vergisst. Folgend unregelmäßige Spritz- und Messzeiten mit schwankenden und zu hohen Werten.

Die Umstellung auf Insulin degludec, die flexible Spritzzeiten bei niedrigerem Hypoglykämierisiko erlaubt , führt zum Besten Hba1c seit Jahren und

erheblicher Verbesserung der cerebralen Leistung bei stabileren BZ Verläufen,

Vorgeschlagene Änderung: Erhaltung der Lebensqualität ohne Verlust der Therapie-Adhaerence stellt ebenfalls einen Zusatznutzen dar.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. **Flex-Studie: Meneghini et al. Diabetes Care 2013;36:858–64**
2. **Hypo-Metaanalyse: Ratner et al., DOM 2013;15:175-184**

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO des G-BA). Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen von Insulin degludec ist daher nicht belegt.

5.21 Stellungnahme Dr. Björn Paschen

Datum	21.08.2014
Stellungnahme zu	*Stellungnahme - Insulin degludec - 2014-05-01-D-109*
Stellungnahme von	Dr. Björn Paschen; Diabetologe DDG u. ÄK Hamburg Diabetologische Schwerpunktpraxis Hamburg Harburg Am Wall 1; 21073 Hamburg; dr.paschendiabetologie-harburg.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Björn Paschen Diabetologe DDG u. ÄK Hamburg

Diabetologische Schwerpunktpraxis Hamburg Harburg

Am Wall 1; 21073 Hamburg; dr.paschendiabetologie-harburg.de

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung anhand des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmens für den Wirkstoff Insulin degludec zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Diese Aussage entspricht nicht meiner Erfahrung im täglichen/praktischen Einsatz mit dem Insulin Degludec. Es erfolgte von mir die gezielte Umstellung des Basalinsulins auf Insulin degludec, bei Patienten mit einem Diabetes Mellitus Typ 1 und 2, die unter einer vorherigen Therapien mit einem Basalinsulin (NPH-Insulin/Glargin oder Detemir) keine ausreichende und sicher Therapie (stark schwankende Blutzuckerwerte, rezidivierenden Hypoglykämien ,insbesondere Nachts) mit den oben genannten Insulinen erreichten.	Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO des G-BA). Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).

Stellungnehmer: Dr. Björn Paschen Diabetologe DDG u. ÄK Hamburg
Diabetologische Schwerpunktpraxis Hamburg Harburg
Am Wall 1; 21073 Hamburg; dr.paschendiabetologie-harburg.de

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In dieser Teilpopulation profitierten meine Patienten deutlich von der Umstellung auf Insulin degludec. Hypoglykämien traten nach der Umstellung seltener auf und konnten durch diese Umstellung verhindert werden, es zeigten sich gleichmäßigere BZ-Tagesprofile und niedrigere HbA1c Werte. Zusätzlich zu diesen klinischen Argumenten kommt, dass die Patienten über eine höhere Lebensqualität berichten. Die Angst vor Hypoglykämie ist reduziert, sie trauen sich wieder aktiver und sicherer am Leben teilzunehmen. Weiterhin wird berichtet, dass die nur einmal tgl. und flexible Gabe des Insulins degludec ein Punkt ist, der zu einer höheren Lebensqualität beiträgt. Ein weiterer Zusatznutzen ist meines Erachtens, dass mir als Mediziner mit diesem deutlich längerwirkenden Insulin, eine weitere Therapieoption gegeben wird, die eine ansonsten notwendige ,aber sehr viel	

Stellungnehmer: Dr. Björn Paschen Diabetologe DDG u. ÄK Hamburg
Diabetologische Schwerpunktpraxis Hamburg Harburg
Am Wall 1; 21073 Hamburg; dr.paschendiabetologie-harburg.de

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
teurere Insulin Pumpen Therapie verhindern kann. Hierdurch können deutlich Kosten im Gesundheitswesen eingespart werden. Das vom IQWIG verwendete Bewertungsmodul berücksichtigt nicht den Einsatz des Insulin degludec bei diesen oben genannten Patienten, die unter einer Herkömmlichen Therapie nur unzureichend eingestellt sind. Das Ergebnis der IQWIG Untersuchung, dass ein Zusatznutzen für Insulin degludec nicht nachgewiesen ist, ist somit für mich nicht nachvollziehbar und zu pauschal. In meiner täglichen Praxis als Diabetologe mit der Behandlung von ca. 1000 Diabetes Patienten im Quartalzeigt sich deutlich, dass eine Teilpopulation dieser Patienten von der Behandlung mit Insulin Degludec profitieret. Auf Anfrage stelle ich Ihnen, nach Zustimmung durch	

Stellungnehmer: Dr. Björn Paschen Diabetologe DDG u. ÄK Hamburg
Diabetologische Schwerpunktpraxis Hamburg Harburg
Am Wall 1; 21073 Hamburg; dr.paschendiabetologie-harburg.de

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die entsprechenden Patienten, gern meine dokumentierten Befunde als Beleg für die oben getätigte Aussage zur Verfügung. Mit freundlichen Grüßen Dr. Björn Paschen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.22 Stellungnahme Dr. Gregor M. Hess

Datum	<< 21.08.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Degludec/Tresiba >>
Stellungnahme von	*<< Diabetologische Schwerpunktpraxis Dres. Hess, Worms>>*

Sehr geehrte Damen und Herren,

aus dem diabetologischen Alltag einer Schwerpunktpraxis möchten wir 2 Aspekte der nunmehr festzustellenden Vorteile der neuen Substanz Degludec/ Tresiba zur Beurteilung zur Kenntnis geben.

1. *Im Alltag der Insulintherapie insbesondere für ältere Typ-2 Patienten, die durch Sozialstationen ihre Insulintherapie verabreicht bekommen, haben wir immer wieder mit der Problematik der de facto unterschiedlichen Anfahrzeiten zur Verabreichung der Insulininjektionen zu kämpfen. Eine klassische intensivierte Insulintherapie mit einem NPH-Insulin zur Nacht („4 Spritzentherapie") fällt schon aus Kostengründen (Erstattung der Sozialstationsleistung durch Kassen)in der Regel aus. Organisatorisch sehen wir immer wieder, dass Insulininjektionen für ein „Basisinsulin" entweder im Laufe eines Vormittags oder meist bis spätnachmittags appliziert werden, da eine weitere Anfahrt kaum bewältigbar ist oder nicht bezahlt wird. Gerade in diesen Situationen bewährt sich ein sehr lang wirkendes Basalinsulin, bei dem der Injektionszeitpunkt des Basisinsulins im Laufe eines Tage faktisch irrelevant ist.*

2. *Typ-1 Diabetespatienten besonders im jungen Erwachsenenalter haben durch den Lebenstil bedingt immer wiederkehrend folgende, kaum durch die bisherige Insulintherapie beherrschbare Problemkonstellation:*

Im wöchentlichen Arbeitsalltag (Montag bis Freitags) können erarbeitete Therapieschemata einer intensivierten Insulintherapie meist problemlos umgesetzt werden. Im Lebensgefühl der jungen Menschen sind aber Wochenenden, d.h. ab Freitag abend bis einschließlich Sonntag völlig anders strukturierte Tage. Abendlich-nächtliches Feiern oft bis in die Morgenstunden und das lange Ausschlafen Samstags und besonders Sonntags schaffen uns versorgungstechnisch bei Nicht-Pumpenpatienten immer wieder größere Insulin-Lücken und nicht selten ketoazidotische Entgleisungen. Das lang wirkende und „flache" Profil von Degludec sowie die de facto irrelevante Applikationszeit im Laufe eines Tages sichert auch die Insulinversorgung in der Wochenendsituation!

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Gregor Hess, Worms

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neue Therapiemöglichkeiten im ambulanten Bereich dank der lang wirkenden Galenik und dem unabhängien Applikationszeitpunkt innerhalb eines Tages	Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO des G-BA). Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.23 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec, Tresiba®
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Tina Orben, Dr. Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte heute die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Insulin degludec (Tresiba®) von Novo Nordisk Pharma GmbH (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/109/). Insulin degludec ist zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen: Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba® mit kurz/schnell wirkendem Insulin kombiniert werden, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba® sowohl allein, in Kombination mit oralen Antidiabetika, als auch in Kombination mit Bolusinsulin angewendet werden. Für die oben genannten Indikationen wurden folgende Interventionen mit den entsprechend vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) vom IQWiG bewertet, ohne dass ein Zusatznutzen als belegt angesehen wurde.	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA: 1. Diabetes mellitus Typ 1 zVT: Humaninsulin 2. Diabetes Typ 2: Insulin degludec - Monotherapie zVT: Humaninsulin 3. Diabetes Typ 2: Insulin degludec + OAD zVT: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) 4. Diabetes Typ 2: Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD zVT: Humaninsulin ± Metformin	
Bei Diabetes mellitus Typ 1 wurde dem IQWiG zu Folge eine relevante Studie seitens des Herstellers nicht berücksichtigt, was zur Unvollständigkeit führte und darüber hinaus wurden scheinbar nicht alle notwendigen Informationen in den Modulen 1 bis 4 zur Verfügung gestellt und der Verwendung der Informationen aus Modul 5 widersprochen. Bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Insulin degludec-Monotherapie zieht der Hersteller die Studie NN1250-3668 nicht heran, da der Anteil der relevanten Teilpopulation aus seiner Sicht zu gering ist. Relevante Auswertungen liegen laut IQWiG somit nicht vor. Im Anwendungsgebiet Insulin degludec + OAD lagen laut IQWiG notwendige Angaben zur Studienmethodik	Für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt. Begründung: Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zwei Studien, die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770, in die Bewertung eingeschlossen. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da in diesem Fall bei diesen Studien von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga (Insulin glargin, Insulin detemir) auf Humaninsulin ausgegangen werden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und zu Studienergebnissen der Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 nicht vollständig zur Veröffentlichung vor. Für die Studien NN1250-3586 und NN1250-3668 lag der Anteil der Patienten, die der relevanten Teilpopulation entsprachen, jeweils unter 80 % (die Schwelle des IQWiG bei Mischkollektiven). Die Ergebnisse für die Gesamtpopulationen wurden somit vom IQWiG nicht zur Bewertung herangezogen, da die entsprechenden Teilpopulationen nicht dargestellt wurden. Im Anwendungsgebiet Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD wurden laut IQWiG notwendige Angaben zur Studienmethodik und zu Studienergebnissen der Studien NN1250-3582 nicht vollständig zur Verfügung gestellt. Außerdem wird moniert, dass eine Extensionsstudie NN1250-3667 zur Studie NN1250-3582 in der Tabelle des resultierenden Studienpools aufgeführt wird, sie jedoch keinen Eingang in die Auswertung findet ohne adäquate Begründung.	kann. Anhand der Studienliste und der grundsätzlich zur Identifizierung bewertungsrelevanter Studien als geeignet zu bewertenden Einschlusskriterien des pharmazeutischen Unternehmers wurde jedoch eine weitere Studie als bewertungsrelevant eingestuft, die Studie NN1250-3585. Diese Studie wurde jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in die Bewertung eingeschlossen. Bei allen drei Studien handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Studien mit einer Behandlungsphase von 26 Wochen (Studien, NN1250-3770 und NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3583), jeweils gefolgt von einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase. Nach der jeweiligen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 26 Wochen (NN1250-3770-ext zur Studie NN1250-3770 und NN1250-3725 zur Studie NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3644 zur Studie NN1250-3583) an einer Extensionsstudie teilnehmen. Als Bolusinsulin wurde in allen Studien Insulin aspart eingesetzt. Hinsichtlich der Basalinulin-Komponente wurde in den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 im Vergleichsarm jeweils das langwirkende Insulinanalogon Insulin glargin, in der Studie NN1250-3585 das langwirkende Insulinanalogon Insulin detemir eingesetzt. Als Therapieziel wurde übereinstimmend ein Nüchternplasmaglukosewert von <90 mg/dl angestrebt. Auch der primäre Endpunkt stimmt in allen Studien überein: alle Studien waren darauf ausgelegt, die HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Behandlungsende zu untersuchen. Somit ergeben sich keine Hinweise, dass

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Studie NN1250-3585 im Gegensatz zu den beiden vom pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung eingeschlossenen Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 grundsätzlich nicht für eine Bewertung geeignet ist. Die Studie NN1250-3585 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Begründung „Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin verletzt“ ausgeschlossen. Für die vorliegende Bewertung ist diese Eingrenzung der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien auf Studien mit einem bestimmten Insulinanalogon (Insulin glargin) nicht nachvollziehbar und nicht geeignet, der pharmazeutische Unternehmer widerspricht hiermit zudem den in Modul 4D des Dossiers angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Eine Begründung für dieses Vorgehen wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Das Einschlusskriterium des pharmazeutischen Unternehmers zur Vergleichstherapie umfasst Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) in Kombination mit kurz wirkendem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) gemäß deutschem Zulassungsstatus. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, können Studien des zu bewertenden Wirkstoffes zum Vergleich mit Insulinanaloga, die nicht die Auswirkungen einer langfristigen Behandlung auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen der Diabetes mellitus Erkrankung untersuchen, bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Aufgrund der gewählten Einschränkung auf das Insulinanalogon Insulin glargin bei Fehlen von Studien mit anderen in Deutschland zugelassenen langwirkenden Insulinana-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	loga (Insulin detemir) erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool als unvollständig. Darüber hinaus werden die Studien NN1250-3644 (Extension der Studie NN1250-3583), NN1250-3770-ext (Extension der Studie NN1250-3770) sowie NN1250-3725 (Extension der Studie 1250-3585) seitens des pharmazeutischen Unternehmers von der Bewertung mit der Begründung ausgeschlossen, dass es sich hierbei nicht um randomisierte kontrollierte Studien handele. Die Extensionsstudie NN1250-3770-ext ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da Patienten des Interventionsarms zu Beginn der Extensionsstudie von einer zulassungskonformen (zu festen Injektionszeitpunkten erfolgte Anwendung von Insulin degludec) auf eine nicht zulassungskonforme flexible Gabe von Insulin degludec umgestellt wurden. Für die Extensionsstudien NN1250-3644 sowie NN1250-3725 geht aus den in Modul 1 - 4D des Dossiers vorgelegten Unterlagen hingegen nicht hervor, dass diese Studien nicht relevant sind. Vielmehr legen die Angaben zu diesen Studien in Modul 4D nahe, dass insbesondere eine ausreichende Anzahl der Patienten die Extensionsstudie unter randomisierten Bedingungen fortgeführt hat. Somit erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool insgesamt als unvollständig. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu den seinerseits in die Bewertung eingeschlossenen Studien in Modul 4D vollständig zur Verfügung gestellt. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4D des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.
Hintergrund Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medi-	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffent-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zinisch-fachlichen Berater (PD Dr. med. Andreas Barthel. MVZ Endokrinologikum Ruhr, Bochum) eingebunden. Die Fragen an externe Personen und deren Antworten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.	licht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Ein-bindung (oder Nicht-Einbindung) von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.
2.1 Kurzfassung und 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Im Bewertungsmodul 1 zu Diabetes melltius Typ 1 und Bewertungsmodul 2 Typ 2 Diabetes mellitus legte der G-BA für Insulin degludec in Kombination mit Bosulinsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin fest. Der Hersteller wich von dieser Vorgabe ab und benannte Insulinanaloga als zweckmäßige Ver-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gleichstherapie. Hierzu recherchierte er nach Studien mit Humaninsulin und stellte die Übertragbarkeit der Ergebnisse für die von ihm herangezogenen Studien dar. Dies wurde seitens des IQWiG als hinreichend angesehen, was an dieser Stelle begrüßt werden soll. **Bewertungsmodul 1** Der Hersteller schloss eine von insgesamt drei identifizierten Studien aufgrund eines verletzten Einschlusskriteriums aus. Dieses Vorgehen wurde seitens des IQWiG nicht akzeptiert. Folglich gilt der zusammengestellte Studienpool als unvollständig, was wiederum zur Nicht-Verwertbarkeit der Studienergebnisse führte. Leider fehlt eine klar dargelegte Rationale warum das IQWiG das Vorgehen des Herstellers nicht akzeptiert. Daher kann der vfa diesem Vorgehen so nicht folgen. **Bewertungsmodul 2** Im Bewertungsmodul 2 wurden drei Anwendungsgebiete bewertet. Dafür wurden insgesamt sechs Zulassungsstudien eingereicht. Für drei dieser Studien erteilte der Hersteller aus wettbewerblichen Gründen keine Erlaubnis zur vollständigen Veröffentlichung der Angaben zur Studienmethodik und Studienergebnissen. Laut IQWiG sei zwar in allen dieser Studien eine Teilpopulation zur Auswertung notwendig gewesen, jedoch entsprachen über 80% der eingeschlossenen Patienten der relevanten Teilpo-	Der Einwand ist unbegründet. Das IQWiG hat den Nutzen von Insulin degludec auftragsgemäß auf der Grundlage des fristgerecht eingereichten Dossiers und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die die Geschäftsstelle dem pharmazeutischen Unternehmer auf dessen Anforderung hin im Beratungsgespräch zur Erstellung des Dossiers gemäß § 8Abs.1 Satz 2 empfohlen hat, bewertet. Die Nutzenbewertung des IQWIG ist frei von Verfahrensfehlern. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er un-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
pulation und hätten somit für die Auswertung herangezogen werden können. In diesem vorliegenden Beispiel wird evident, dass der interne Transparenz-Gedanke des IQWiG an seine Grenzen stößt, nämlich nur zur Veröffentlichung gestellte Daten auch zu bewerten. Vorstellbar ist jedoch auch Daten aus den eingereichten Studien, die vorlagen, jedoch nicht veröffentlicht werden sollten, zu nutzen um die Bewertung durchzuführen, darauf Stellung zu beziehen ohne diese konkrete Daten publik zu machen. Bei dieser Bewertung kann durchaus die Frage gestellt werden, ob die IQWiG Argumentation zur Ablehnung des Zusatznutzens stichhaltig ist und nicht als vorgeschoben angesehen werden kann. Vor allem, da die angegebenen Studien zu Insulin degludec auf Nichtunterlegenheit angelegt waren und somit die Nutzenbewertung unabhängig von der Ergebnisdarstellung im, durch den Hersteller eingereichten, Dossier erfolgen kann, wobei die Bindungswirkung der Zulassung hinsichtlich der Nutzen-Schaden-Abwägung auch hier gilt.	ter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen von Insulin degludec ist daher nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.24 Stellungnahme Dr. Dirk Hennig

Datum	<< 22.08.2014>>
Stellungnahme zu	<< Insulin degludec>>
Stellungnahme von	*<< Diabetesschwerpunktpraxis DM König, Dresdner Str. 42, Meißen 01662 und Diabetesschwerpunktpraxis Dr. Hennig, Dresdner Str. 42, Meißen 01662 >>*

Wir sind mit Insulin degludec in der täglichen Anwendung sehr zufrieden. Natürlich sind die Erfahrungen, die wir seit Mai machen konnten, noch begrenzt. Was wir zum gegenwärtigen Zeitpunkt schon sagen können ist, dass offenbar nächtliche Hypoglykämien deutlich seltener auftreten als unter anderen Langzeitinsulinen (NPH, Levemir, Lantus) und man dadurch die Pat. besser normnah einstellen kann. Durch die geringere Sorge bezüglich nächtlicher Hypoglykämien erreichen wir bei unseren Pat. auch bessere Nüchternblutzuckerwerte. Auch die Hypoglykämien am Tage scheinen bei unseren Pat. etwas weniger häufig aufzutreten. Von den Pat. wir u.a. auch die höhere Flexebilität bei der Applikation sehr geschätzt, d.h. wenn die Insulinapplikation vergessen wurde, kann sie problemlos innerhalb eines 40h-Intervalles (seit der letzten Applikation) noch nachgeholt werden.

Wir würden erwarten, dass sich dies auch in einem besseren HBA1c niederschlägt bzw. mindestens gleichem HBA1c bei höherer Patientensicherheit. Diesbezüglich ist aber unser Erfahrungszeitraum (seit Mai) noch zu kurz.

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entsprechen und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. 5. Kapitel § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO des G-BA). Ein Zusatznutzen ergibt sich aus statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verbesserungen bei den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten. Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).

5.25 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	22.08.2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec, Tresiba®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.05.2014 hat für Insulin degludec mit dem Handelsnamen Tresiba® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Am 01.08.2014 wurde der entsprechende IQWiG-Bericht mit dem Titel „Insulin degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V“ im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern Gelegenheit, Stellung zunehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da sie eine Zulassung für Substanzen aus dem gleichen Indikationsgebiet (Vildagliptin sowie Nateglinid) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 hat, sowie weitere Wirkstoffe zur Behandlung des Diabetes mellitus entwickelt, die von einer entsprechenden Nutzenbewertung betroffen wären.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu folgenden 3 Punkten Stellung wie folgt:

1) Fehlender Zugriff auf Modul 5 als Grund für Unvollständigkeit,
2) Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie,
3) Körpergewicht, das zur Kalkulation des Insulinbedarfs herangezogen wird.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Fehlender Zugriff auf Modul 5 als Grund für Unvollständigkeit Das IQWiG führt an, dass aufgrund der abgelehnten Zugriffsmöglichkeit auf Inhalte des Moduls 5 eine Bewertung der Daten unmöglich gewesen sei. Unter anderem resultiere daraus, dass kein Zusatznutzen festgestellt wurde (z.B. s. I 2.4: „Der vom pU vorgelegte Studienpool ist für das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 unvollständig. Zudem hat der pU nicht alle notwendigen Informationen in den Modulen 1 bis 4 zur Verfügung gestellt und der Verwendung der Informationen aus Modul 5 widersprochen. Damit ist der Zusatznutzen von Insulin degludec bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nicht belegt.“). Zwar wissen wir aus unserer eigenen Erfahrung, dass das IQWiG bislang mit dem Zugriff auf Modul 5 stets verantwortungsbewusst umgegangen ist, doch sehen wir es als kritisch an, dass aus dem Schreiben des IQWiGs in keiner Weise hervorgeht, welche konkreten Daten herangezogen werden und damit eventuell publiziert werden könnten. Das IQWiG fordert eine „Blanko-Vollmacht“ ein. Demnach ist dem pharmazeutischen Unternehmer eine Abwägung und Bewertung der Anfrage im Grunde nicht möglich. Aus unserer Sicht ist daher eine genauere Spezifizierung der zu nutzenden Daten im Schreiben des IQWiG erforderlich.	Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung. Modul 5 unterliegt der Geheimhaltungspflicht und wird nicht veröffentlicht.
2) Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Das IQWiG erzeugt im Abschnitt II 2.7.3.1 den Eindruck, dass das Vorgehen des pU aktueller Evidenz entgegenstehen würde. Es führt an:	Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizini-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Im Gegenteil hat die im Jahr 2013 durchgeführte Bestandsmarktbewertung gezeigt, dass bspw. für die Kombination von DPP-IV-Inhibitor + Humaninsulin kein Zusatznutzen gegenüber einer Therapie mit Metformin + Humaninsulin vorliegt [11-13].“ Allerdings hat das IQWiG die von den Herstellern der DPP-IV-Inhibitoren vorgelegten Studien in diesen Fällen aus formalen Gründen für nicht geeignet befunden, so dass keine weitergehende inhaltliche Prüfung erfolgte. Von Seiten der pU war hingegen ein Zusatznutzen deklariert worden. Ferner zitiert das IQWiG in diesem Abschnitt die Nationale VersorgungsLeitlinie [1] bei der Bewertung der Dreifachkombinationen selektiv: „Beide Leitlinien stehen einer Kombination aus 3 und mehr Wirkstoffen eher kritisch gegenüber und sehen das Sicherheitsprofil durch steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) eingeschränkt [9,10].“ Hier lautet jedoch die Empfehlung der DDG/DGIM in der NVL: „Dennoch können Dreifachkombinationen wünschenswert und sinnvoll sein, insbesondere wenn sie keine hypoglykämisierenden Substanzen enthalten.” Dies ist z.B. bei der Kombination mit einem DPP4-Hemmer gegeben. Richtig ist, dass DEGAM und AkdÄ Dreifachkombinationen nicht empfehlen. Außerdem beziehen sich diese Aussagen auf die Kombination dreier oraler Antidiabetika. Zur konkreten Kombination mit Insulin lautet der Konsens auf Seite 53 der NVL: „Die Kombination einer Insulintherapie mit oralen Antidiabetika kann gegenüber der Monotherapie Vorteile bieten: Die Anwendung des Insulins kann einfacher sein, da das Stoffwechselziel häufig mit einer abendlichen Basalinsulindosis unter Beibehaltung der oralen Antidiabetika erreicht wird. Außerdem ist das Hypoglykämierisiko eher niedrig, Insulin kann eingespart werden. Die Gewichtszunahme kann vermindert werden, wenn Insulin mit Metformin kombiniert wird.“ [1] Gleiches gilt für Abschnitt II 2.7.4.1 des IQWiG-Berichts.	schen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptoragonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt. Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie - Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein - als alternative Vergleichstherapie die Kombination von Insulin mit anderen bzw. mehreren oralen Antidiabetika betrachtet. Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie bereits ausgeführt, liegen für die weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen oralen Antidiabetika im Gegensatz zu Metformin keine Langzeitdaten mit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vor. Zudem definiert der pharmazeutische Unternehmer abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden[3,4]. Solche Studie wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.
3) Körpergewicht, das zur Kalkulation des Insulinbedarfs herangezogen wird Im Abschnitt II 3.2.3 führt das IQWiG an: „Bei den vom pU angegebenen Kosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von 1880,50 € (bei einem Insulinbedarf von 67,5 I. E. pro Tag) liegt eine Überschätzung vor, die insbesondere auf ein zu hoch angenommenes Gewicht der Patienten in der Verbrauchsberechnung zurückgeht.“ Dies wird jedoch nicht weiter begründet. Der pU dagegen hat die entsprechenden Quellen genannt, die der Berechnung zu Grunde liegen. Auch basierend auf den Abschätzungen des Mikrozensus des statistischen Bundesamts zur Köpergröße [2] und dem BMI aus dem Bericht des Bundesversicherungsamtes zur vergleichenden Evaluation von strukturierten Behandlungsprogrammen bei Diabetes mellitus Typ 2 [3]	Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (Basalinsulin) als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt[60],[61]. Bei der Berechnung des Bolusinsu-

[60] J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20–24
[61] Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erscheinen die Angaben konsistent und unterschätzen eher den tatsächlichen Wert, da unter einer Insulintherapie, die nur ein Teil dieser Patienten wahrnimmt, das Körpergewicht tendenziell ansteigt [1].	lin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Für Insulin degludec ist gemäß Fachinformation[62] eine einmal tägliche Anwendung vorgesehen und der Behandlungsmodus entsprechend als „kontinuierlich, 1 x täglich“ dargestellt. Gemäß Fachinformation[63] liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Köpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

[62] Fachinformation Insulin degludec (Tresiba®), Stand: Mai 2013
[63] Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Juli 2012

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes Langfassung. 2014. Available at: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf. Accessed August 22, 2014.

2. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit Körpermaße der Bevölkerung 2009. 2011. Available at: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf;jsessionid=6781F5B68A1290FE1ABAA3B119C03806.cae3?__blob=publicationFile. Accessed August 22, 2014.

3. Bundesversicherungsamt. Bericht des Bundesversicherungsamtes zur vergleichenden Evaluation von strukturierten Behandlungsprogrammen bei Diabetes mellitus Typ 2. 2009. Available at: http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CB4QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.bundesversicherungsamt.de%2Ffileadmin%2Fredaktion%2FDMP-Veranstaltungen%2FEvaluationsergebnisse_DM2_03-06_bericht.pdf&ei=Xkf3U6WlFsjhPJzVgLgG&usg=AFQjCNEy90rtdUXTZHzL1mHKGvxAPDhdiQ&bvm=bv.73373277,d.ZWU. Accessed August 22, 2014.

5.26 Stellungnahme Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH

Datum	22. August 2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec
Stellungnahme von	*Dr. Tim Heise* *Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Tim Heise

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ein erklärtes Ziel des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) ist laut Gesetzentwurf vom 1.10.1020 (http://dipbt.bundestag.de/dip21/btd/17/031/1703116.pdf, Zugriff vom 18.8.2014), daß "den Menschen im Krankheitsfall die besten und wirksamsten Arzneimittel zur Verfügung stehen müssen". Die vorgelegte Nutzenbewertung soll also klären, ob Insulin degludec zu den "besten und wirksamsten Arzneimitteln" gehört. Eine inhaltliche Bewertung eines möglichen Zusatznutzens von Insulin degludec findet jedoch nicht statt. Stattdessen wird aus rein formalen Gründen konstatiert, daß ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Nach Angaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) kann der Zusatznutzen nicht geprüft werden, weil der im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) verwendete Studienpool unvollständig sei (siehe dazu die untenstehende Stellungnahme zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung), vor allem aber weil der pU für die Beurteilung des Zusatznutzens notwendige Informationen in Modul 5 des Dossiers zwar vorgelegt hat, der Veröffentlichung dieser Informationen jedoch widersprochen hat. Damit hätten diese Informationen nicht verwendet werden können. Es ist in einem kompetitiven Umfeld durchaus üblich, daß den beurteilenden Behörden und Gremien Informationen nur vertraulich zur Verfügung gestellt werden (so werden z.B. auch viele Informationen aus den für die Arzneimittelzulassung relevanten Dokumenten nicht veröffentlicht) und es ist un-	Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von

Stellungnehmer: Dr. Tim Heise

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
klar, warum bei der Nutzenbewertung nicht genauso verfahren werden kann. Im Extremfall würde dies ja bedeuten, daß das IQWIG selbst für ein Medikament, das nachweislich zu einer erheblichen Reduktion der Mortalität führt, den Zusatznutzen als nicht belegt einstufen würde, wenn der pU einer Veröffentlichung von Teilinformationen nicht zustimmen würde. Insulin degludec führt zwar nicht zu einer Reduktion der Mortalität, aber es handelt sich um ein neues Basalinsulin, dessen pharmakodynamische Eigenschaften klare Vorteile gegenüber zugelassenen Basalinsulinen insbesondere in Bezug auf Wirkdauer und Variabilität der Insulinwirkung aufweisen, das in klinischen Studien konsistent eine signifikante Verminderung vor allem der bestätigten nächtlichen Hypoglykämien ("Unterzuckerungen") sowohl bei Typ 1- [1, 2] als auch bei Typ 2-Diabetikern [4, 10] und in einer vor Beginn des Phase 3 Studienprogramms festgelegten Meta-Analyse eine signifikante Verminderung (relative Risikoreduktion 86%) auch der schwerwiegenden Hypoglykämien bei zuvor nicht mit insulinbehandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes zeigt [9].	Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor.
Hypoglykämien sind die häufigste Nebenwirkung einer Insulintherapie. Die Inzidenz selbstberichteter schwerwiegender Hypoglykämien (bei denen der Patient auf Fremdhilfe angewiesen ist und die potentiell lebensbedrohlich sind) beträgt nach Untersuchungen der UK Hypoglycaemia Study Group bei langjährigem (> 15 Jahre) Typ 1 Diabetes im Mittel 3,2 Episoden pro Patient und Jahr [11]. Die Inzidenz sogenannter leichter Hypoglykämien (Unterzuckerungs-Symptome und/oder Blutzuckerwerte unter 3 mmol/l) liegt mit 29 Episoden/Patient/Jahr noch deutlich höher. Aber auch Typ 2 Diabetiker, die länger (>5 Jahre) mit Insulin behandelt werden, leiden häufig unter Hypoglykämien; die mittlere Inzidenz beträgt 0,7 Episoden/Patient/Jahr für schwere und 10,2 Episo-	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Um die für die Nutzenbewertung patientenrelevante Zielgröße „Hypoglykämie“ adäquat abzubilden, sollte die Definition einer Hypoglykämie (*Bestätigte, symptomatische Hypoglykämie*) auf Grundlage Hypoglykämie-assoziierter Symptome <u>zusammen</u> mit einer bestätigenden Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes erfolgen.

Stellungnehmer: Dr. Tim Heise

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den/Patient/Jahr für leichte Hypoglykämien. Es besteht also ein hoher Bedarf an Insulinpräparaten, die das Risiko von Hypoglykämien vermindern, zumal auch leichtere Formen der Hypoglykämien deutliche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität betroffener Patienten haben [7]. Patienten mit häufigeren Unterzuckerungen haben darüber hinaus (vermutlich aus Angst vor erneuten Hypoglykämien) eine schlechtere Diabeteseinstellung und nehmen damit langfristig das Risiko von diabetischen Spätkomplikationen in Kauf [7]. Ein besonderes Risiko ist dabei aufgrund der im Schlaf reduzierten Hypoglykämie-Wahrnehmung für nächtlich auftretende Hypoglykämien gegeben, die bei insulinbehandelten Patienten (und deren Partnern) zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen [3]. Prinzipiell hat das IQWIG in früheren Nutzenbewertungen Hypoglykämien als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt [6]. Somit erscheint es im Interesse der betroffenen Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes dringend erforderlich, daß das IQWIG einen potentiellen Zusatznutzen von Insulin degludec inhaltlich überprüft und nicht an formalen Hindernissen scheitern läßt. Es kann nicht im Sinne des Gesetzes sein, betroffenen Patienten möglicherweise ein Insulin mit klaren patientenrelevanten Vorteilen vorzuenthalten, nur weil eine vertrauliche Datenbehandlung nicht akzeptiert wird. Vertrauliche Informationen, die ggf. zur Beurteilung eines Zusatznutzens notwendig sind, könnten zwar nicht der Öffentlichkeit, wohl aber dem gemeinsamen Bundesausschuß zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Tim Heise

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.2, letzter Absatz I.5 – I.6 I.12, 2. Absatz	Anmerkung: In der Nutzenbewertung für Insulin degludec bei Patienten mit Typ 1 Diabetes wird ausgeführt, daß der vom pU zusammengestellte Studienpool unvollständig sei, so daß die vom pU dargestellten Studienergebnisse bereits aus diesem Grund nicht verwertbar seien. Bemängelt wird die fehlende Berücksichtigung der Studie NN1250-3585 (Vergleich von Insulin degludec mit Insulin detemir, jeweils in Kombination mit Insulin aspart, bei Patienten mit Typ 1 Diabetes). Die Daten der Studie NN1250-3585 sind publiziert [2] und sogar tabellarisch in der Fachinformation zu Insulin degludec zusammengefaßt. Sie zeigen im Einklang mit den im Dossier des pU berücksichtigen Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 eine statistisch signifikante Verminderung der bestätigten nächtlichen Hypoglykämien. Es ist durchaus nachvollziehbar, daß seiten des IQWIG für die Beurteilung des Zusatznutzens von Insulin degludec nicht nur die Heranziehung von Vergleichsstudien mit Insulin glargine, sondern auch von Vergleichsstudien mit anderen Basalinsulinen wie Insulin detemir gefordert wird. Da die Daten aber öffentlich zugänglich sind und konsistent mit den vom pU gezeigten patientenrelevanten Vorteilen für Insulin degludec sind, sollte der "unvollständige Studienpool" nicht dazu führen, daß eine inhaltliche Bewertung des Zusatznutzens überhaupt nicht vorgenommen wird.	Für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt. Begründung: Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zwei Studien, die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770, in die Bewertung eingeschlossen. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da in diesem Fall bei diesen Studien von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga (Insulin glargin, Insulin detemir) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Anhand der Studienliste und der grundsätzlich zur Identifizierung bewertungsrelevanter Studien als geeignet zu bewertenden Einschlusskriterien des pharmazeutischen Unternehmers wurde jedoch eine weitere Studie als bewertungsrelevant eingestuft, die Studie NN1250-3585. Diese Studie wurde jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in die Bewertung eingeschlossen. Bei allen drei Studien handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Studien mit einer Behandlungsphase von 26 Wochen (Studien, NN1250-3770 und NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3583), jeweils gefolgt von einer einwöchigen Nachbe-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Das IQWIG sollte (ggf. in Zusammenarbeit mit dem pU) eine inhaltliche Bewertung der Daten zur Reduktion der nächtlichen Hypoglykämien durch Insulin degludec im Vergleich zu anderen Basalinsulinen bei Patienten mit Typ 1 Diabetes vornehmen. Eine nachgewiesene Reduktion von (durch eine Blutzuckermessung bestätigten) nächtlichen Hypoglykämien sollte einen relevanten Zusatznutzen für Patienten mit Typ 1 Diabetes darstellen.	obachtungsphase. Nach der jeweiligen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 26 Wochen (NN1250-3770-ext zur Studie NN1250-3770 und NN1250-3725 zur Studie NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3644 zur Studie NN1250-3583) an einer Extensionsstudie teilnehmen. Als Bolusinsulin wurde in allen Studien Insulin aspart eingesetzt. Hinsichtlich der Basalinulin-Komponente wurde in den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 im Vergleichsarm jeweils das langwirkende Insulinanalogon Insulin glargin, in der Studie NN1250-3585 das langwirkende Insulinanalogon Insulin detemir eingesetzt. Als Therapieziel wurde übereinstimmend ein Nüchternplasmaglukosewert von <90 mg/dl angestrebt. Auch der primäre Endpunkt stimmt in allen Studien überein: alle Studien waren darauf ausgelegt, die HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Behandlungsende zu untersuchen. Somit ergeben sich keine Hinweise, dass die Studie NN1250-3585 im Gegensatz zu den beiden vom pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung eingeschlossenen Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 grundsätzlich nicht für eine Bewertung geeignet ist. Die Studie NN1250-3585 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Begründung „Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin verletzt“ ausgeschlossen. Für die vorliegende Bewertung ist diese Eingrenzung der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien auf Studien mit einem bestimmten Insulinanalogon (Insulin glargin) nicht nachvollziehbar und nicht geeignet, der pharmazeutische Un-

Stellungnehmer: Dr. Tim Heise

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ternehmer widerspricht hiermit zudem den in Modul 4D des Dossiers angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Eine Begründung für dieses Vorgehen wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Das Einschlusskriterium des pharmazeutischen Unternehmers zur Vergleichstherapie umfasst Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) in Kombination mit kurz wirkendem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) gemäß deutschem Zulassungsstatus. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, können Studien des zu bewertenden Wirkstoffes zum Vergleich mit Insulinanaloga, die nicht die Auswirkungen einer langfristigen Behandlung auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen der Diabetes mellitus Erkrankung untersuchen, bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Aufgrund der gewählten Einschränkung auf das Insulinanalogon Insulin glargin bei Fehlen von Studien mit anderen in Deutschland zugelassenen langwirkenden Insulinanaloga (Insulin detemir) erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool als unvollständig. Darüber hinaus werden die Studien NN1250-3644 (Extension der Studie NN1250-3583), NN1250-3770-ext (Extension der Studie NN1250-3770) sowie NN1250-3725 (Extension der Studie 1250-3585) seitens des pharmazeutischen Unternehmers von der Bewertung mit der Begründung ausgeschlossen, dass es sich hierbei nicht um randomisierte kontrollierte Studien handele. Die Extensionsstudie NN1250-3770-ext ist für die vorliegende Be-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		wertung nicht relevant, da Patienten des Interventionsarms zu Beginn der Extensionsstudie von einer zulassungskonformen (zu festen Injektionszeitpunkten erfolgte Anwendung von Insulin degludec) auf eine nicht zulassungskonforme flexible Gabe von Insulin degludec umgestellt wurden. Für die Extensionsstudien NN1250-3644 sowie NN1250-3725 geht aus den in Modul 1 - 4D des Dossiers vorgelegten Unterlagen hingegen nicht hervor, dass diese Studien nicht relevant sind. Vielmehr legen die Angaben zu diesen Studien in Modul 4D nahe, dass insbesondere eine ausreichende Anzahl der Patienten die Extensionsstudie unter randomisierten Bedingungen fortgeführt hat. Somit erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool insgesamt als unvollständig. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu den seinerseits in die Bewertung eingeschlossenen Studien in Modul 4D vollständig zur Verfügung gestellt. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4D des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO

Stellungnehmer: Dr. Tim Heise

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.
I.7, Fußnote b zu Tabelle 3	Anmerkung: Es liegen einige Studien vor, in denen die Effekte von Insulin degludec in einer sogenannten "flexiblen" Administration mit wechselnden Zeitabständen von 8, 24 und 40 Stunden zwischen zwei Injektionen auf HbA1c und Hypoglykämieraten mit Insulin glargine wurde. Insulin glargine wurde zulassungsgemäß alle 24 Stunden verabreicht wurde. Die Ergebnisse der Studien [z.B. 8] zeigen eine signifikant niedrigere Rate an bestätigten nächtlichen	

Stellungnehmer: Dr. Tim Heise

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.29, 2. Absatz	Hypoglykämien in dem Behandlungsarm mit der "flexiblen" Insulin degludec Gabe. In der Nutzenbewertung werden diese Studien bzw. Behandlungsarme nicht berücksichtigt, da die "flexible" Gabe von Insulin degludec nicht der deutschen Zulassung entspräche. Dies ist nicht richtig. Gemäß der Fachinformation soll Insulin degludec zwar "vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit" gegeben werden. Die Fachinformation sieht jedoch "Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung" ausdrücklich vor: "*Wenn die Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ermöglicht Tresiba® eine flexible Anpassung des Zeitpunkts der Anwendung (…). Es müssen immer mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen.*" Da die Zulassung eine flexible Anpassung des Anwendungszeitpunktes ausdrücklich erlaubt, ist die flexible Gabe von Insulin degludec ebenso relevant für den Behandlungsalltag wie die fixe Gabe alle 24 Stunden. Vorgeschlagene Änderung: Die Studien bzw. Behandlungsarme mit der "flexiblen" Gabe von Insulin degludec sollten in die Nutzenbewertung (sowohl bei Typ 1 als auch bei Typ 2 Diabetikern) einbezogen werden. Es sollte unter Einbeziehung dieser Studien eine Meta-Analyse insbesondere der Hypoglykämie-Raten unter Insulin degludec im Vergleich mit anderen Basalinsulinen erfolgen, um das Ausmaß eines möglichen Zusatznutzens durch Insulin degludec bei beiden Populationen zu untersuchen.	Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Diese Zulassungsvoraussetzung war in der vorliegenden Studien für den Studienarm mit flexibler Dosierung nicht erfüllt.

Stellungnehmer: Dr. Tim Heise

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.4, erster Absatz II.11, vierter Absatz II.20, 2. Absatz II.29, 3. Absatz	Anmerkung: In der Nutzenbewertung für Insulin degludec bei Patienten mit Typ 2 Diabetes wird ebenfalls bemängelt, daß der vom pU zusammengestellte Studienpool unvollständig sei. Der pU hätte die Daten der Studie NN1250-3643, der Extensionsstudie der (berücksichtigten) Studie NN1250-3579, nicht in die Auswertung eines möglichen Zusatznutzens von denjenigen Patienten mit Typ 2 Diabetes einbezogen, die Insulin degludec in Kombination mit oralen Antidiabetika (OADs) verwendet haben. Generell erscheint fraglich, ob Extensionsstudien geeignet sind, einen Zusatznutzen zu belegen, da nach dem Abschluß der Hauptstudie keine neue Randomisierung der Patienten erfolgt. Da die Hauptstudie in die Bewertung eines möglichen Zusatznutzens eingeht, würde bei Berücksichtigung der Extensionsstudien die Ergebnisse der teilnehmenden Patienten zweimal (für Haupt- und Extensionsstudie) in die Bewertung eingehen. Eine Berücksichtigung der Ergebnisse der Extensionsstudie NN1250-3643 würde Insulin degludec jedoch sicherlich nicht zum Nachteil gereichen. Die Ergebnisse der Studie sind veröffentlicht [10] und bestätigen die Ergebnisse der Studie 1250-3579 mit einer signifikant niedrigeren Rate aller bestätigten Hypoglykämien und einer signifikanten relativen Risikominderung für nächtliche bestätigte Hypoglykämien um 43% (p=0,002) über die Gesamtstudie bzw. um 53% (p<0,001) in der Erhaltungsphase (ab Woche 16 der Studie). In der Studie NN1250-3643 zeigte sich darüber hinaus eine signifikante Senkung der Rate schwerer Hypoglykämien (relative Risikominderung 69%, p=0,023).	Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Humaninsulin (ggf. Humaninsulin allein) nicht belegt. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die folgenden vier Studien vorgelegt: NN1250-3586, NN1250-3668, NN1250-3579 sowie NN1250-3672. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ in den Tragenden Gründen (Seite 3 ff.) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da bei diesen Studien in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Für alle vier Studien sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die entsprechend der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin als oralen antidiabetischen Wirkstoff erhalten haben. Wie bereits ausgeführt, weicht der pharmazeutische Unternehmer dahingehend von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, dass verschiedene orale Antidiabetika als Bestandteil der Vergleichstherapie benannt werden. Auswertungen

Stellungnehmer: Dr. Tim Heise

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.4, vierter Absatz II.17, 2. Absatz	Vorgeschlagene Änderung: Da das IQWIG anscheinend Extensionsstudien in die Bewertung eines Zusatznutzens einbeziehen will (siehe auch Seite I.8 der Nutzenbewertung für Typ 1 Diabetes und Seite II.16 der Nutzenbewertung für Typ 2 Diabetes), sollte der pU aufgefordert werden, die Daten der Extensionsstudie NN1250-3643 vorzulegen, sofern diese nicht der Publikation entnommen werden können. Mit den vorliegenden Daten sollte dann eine inhaltliche Nutzenbewertung erfolgen. Eine Reduktion der schweren Hypoglykämien stellt auch nach früheren Nutzenbewertungen des IQWIG einen klaren patientenrelevanten Vorteil dar [5, 6]. Ähnliches gilt dann für die Studie NN1250-3667, die Extensionsstudie zur Studie NN1250-3582, die für die Untersuchung eines potentiellen Zusatznutzens von Insulin degludec bei Patienten mit Typ 2 Diabetes auf einer Basis-Bolus-Insulintherapie herangezogen werden sollen. Die Daten der Extensionsstudie sind bislang nicht veröffentlicht, die Hauptstudie NN1250-3582 zeigt jedoch eine signifikante Verminderung sowohl aller durch eine Blutzuckermessung bestätigten Hypoglykämien als auch aller bestätigten nächtlichen Hypoglykämien [4]. Wenn sich diese Studien in der Extensionsstudie bestätigen, wäre auch in dieser Population ein Zusatznutzen von Insulin degludec nachgewiesen.	für die jeweils relevanten Teilpopulationen wurden jedoch in Modul 4B des Dossiers nicht vorgelegt. In die 26-wöchige, offene, randomisierte Phase-III-Studie NN1250-3586 wurden 435 insulinnaive Patienten eingeschlossen, die seit 3 Monaten unverändert eine Monotherapie mit Metformin bzw. einem Sulfonylharnstoff[64] oder eine Kombinationstherapie dieser beiden Wirkstoffe jeweils mit oder ohne weitere orale Antidiabetika (DPP-4-Inhibitoren oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren) erhalten haben. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde lediglich die bisherige antidiabetische Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren abgesetzt; die Patienten erhielten somit im Verlauf der Studie zusätzlich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin verschiedene orale Antidiabetika. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben. Bei der Studie NN1250-3668 handelt es sich um eine 26-wöchige, offene, randomisierte 3-armige Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec zu wechselnden Injektionszeitpunkten (definierte Intervalle von 8-40 Std. zwischen den Dosen; 229 Patienten), Insulin degludec als abendliche Injektion (228 Patienten) und Insulin glargin (230 Patienten), jeweils in Kombination mit oralen Antidiabetika, verglichen wurde. Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit

[64] bzw. Sulfonylharnstoff-Analogon [Glinid]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.35; 2. Absatz		anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Da diese Zulassungsvoraussetzung in der vorliegenden Studie nicht erfüllt war, ist für eine Bewertung nur der Studienarm mit einem festen Injektionszeitpunkt für Insulin degludec relevant. Zudem wurden Patienten eingeschlossen, die eine Vortherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika, Basalinsulin oder eine Kombination aus oralen Antidiabetika und Basalinsulin erhielten und die orale antidiabetische Komponente im Verlauf der Studie unverändert beibehielten. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben. Für die Studien NN1250-3586 sowie NN1250-3668 betrug der Anteil der Patienten, die der relevanten Teilpopulation entsprechen, max. 11% (48 Patienten der Studie NN1250-3586) bzw. max. 35,6% (163 Patienten der Studie NN1250-3668). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation können daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden. Bei den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen (Studie NN1250-3579) bzw. 26 Wochen (Studie NN1250-3672). Es wurden jeweils Patienten mit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mind. 3 Monaten Metformin in fester Dosis als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika, darunter Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Glinide oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, erhalten haben. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Randomisierung ihre laufende Behandlung mit Ausnahme von Metformin und DPP-4-Inhibitoren beenden und wurden in der Studie NN1250-3579 im Verhältnis 3:1 einer Behandlung mit Insulin degludec (773 Patienten) oder Insulin glargin (257 Patienten), jeweils zusätzlich zu Metformin und ggf. einem DPP-4-Inhibitor, zugeordnet. Nach der 52-wöchigen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 52 Wochen an einer Extensionsstudie (Studie NN1250-3643) teilnehmen. In der Studie NN1250-3672 wurden die 460 randomisierten Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen Insulin degludec oder Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin und/oder einem DPP-4-Inhibitor, zugeteilt. Für die Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die während des Studienverlaufs im Vergleichsarm als alleinige orale antidiabetische Wirkstoffkomponente Metformin zusätzlich zu Insulin erhalten haben und somit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. In den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 entsprachen

Stellungnehmer: Dr. Tim Heise

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		82,5% in Studie NN1250-3579 bzw. 91,5% in Studie NN1250-3672 der in die Studien eingeschlossenen Patienten dieser relevanten Teilpopulation. Damit erscheint auf Grundlage der Gesamtpopulationen dieser Studien eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika grundsätzlich möglich. Es wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu diesen Studien in Modul 4B vollständig zur Verfügung gestellt. So fehlen zum einen (vollständige) Daten zu Endpunkten, insbesondere „bestätigte Hypoglykämien“ (Ereignisse, bei denen charakteristische hypoglykämische Symptome mit einem gemessenen Plasmaglukosewert ≤70 mg/dl einhergehen) sowie zu einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts „bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis“. Zum anderen fehlen Angaben zur Methodik sowie Ergebnisdarstellungen zur Extensionsstudie NN1250-3643 der Studie NN1250-3579. Aus den Angaben in Modul 4B geht nicht hervor, aus welchem Grund diese Extensionsstudie nicht für die Bewertung relevant ist und daher vom pharmazeutischen Unternehmer von der Bewertung ausgeschlossen wurde. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2-4B des Dossiers herangezogen werden. Wie be-

Stellungnehmer: Dr. Tim Heise

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		reits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Stellungnehmer: Dr. Tim Heise

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.17 II.41, erster Absatz	Anmerkung: Laut der Nutzenbewertung des IQWIQ könne die vom pU angenommene Reduktion des Insulin-Bedarfs (bei Typ 1 Diabetes Reduktion des Basalinsulin-Bedarfs um 13% sowie des Bolusinsulin-Bedarfs um 12%, bei Typ 2 Diabetes Reduktion der Basalinsulindosis um 10%) nicht nachvollzogen werden, da "die Fach- und Gebrauchsinformation eine Reduktion der Insulingabe nicht regelhaft vorsieht". Da Insulin individuell nach Wirkung titriert wird, ist es auch bei einer nicht regelhaft vorgesehenen Reduktion der Insulindosis durchaus möglich, daß die tatsächlich verwendete Insulindosis bei Insulin degludec niedriger ist als bei anderen Insulinen. Es liegen aus dem Phase 3 Programm des pU solide Daten zur tatsächlich verwendeten Dosis von Insulin degludec im Vergleich zu anderen Basalinsulinen bei einer Vielzahl von Patienten vor. Vorgeschlagene Änderung: Die tatsächlich verwendete Insulindosis sollte aus vorhandenen Daten abgeleitet werden statt nur auf die Fachinformation zu verweisen.	Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (Basalinsulin) als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt[65],[66]. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Für Insulin degludec ist gemäß Fachinformation[67] eine einmal tägliche Anwendung vorgesehen und der Behandlungsmodus entsprechend als „kontinuierlich, 1 x täglich“ dargestellt. Gemäß Fachinformation[68] liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der

[65] J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20–24
[66] Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013
[67] Fachinformation Insulin degludec (Tresiba®), Stand: Mai 2013
[68] Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Juli 2012

Stellungnehmer: Dr. Tim Heise

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Köpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Literaturverzeichnis

1. Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones DL, Hansen CT, Rana A, Heller SR; BEGIN® Basal-Bolus Type 1 trial investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. Diabet Med. 2013; 30:1293-7
2. Davies MJ, Gross JL, Ono Y, Sasaki T, Bantwal G, Gall MA, Niemeyer M, Seino H; on behalf of the BEGIN BB T1 study group. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 2014 Apr 7. doi: 10.1111/dom.12298. [Epub ahead of print]
3. Edelman SV, Blose JS. The impact of nocturnal hypoglycemia on clinical and cost-related issues in patients with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Educ. 2014; 40: 269-27
4. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, Rosenstock J, Endahl LA, Francisco AM, Hollander P; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012; 379:1498-507
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-04 [online]. 15.12.2005. http://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf [Zugriff: 22.08.2014].
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-03 [online]. 26.02.2009. http://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf [Zugriff: 22.08.2014].
7. Lopez JM, Annunziata K, Bailey RA, Rupnow MF, Morisky DE. Impact of hypoglycemia on patients with type 2 diabetes mellitus and their quality of life, work productivity, and medication adherence. Patient Prefer Adherence. 2014; 8:683-92
8. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, Larsen J, Tamer SC, Bain SC; NN1250-3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators.Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:1154-62.
9. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, Endahl L, Zinman B. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes Obes Metab. 2013; 15:175-84
10. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Skjøth TV, Rana A, Mathieu C; BEGIN Once Long trial investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. Diabet Med. 2013; 30:1298-304
11. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia 2007; 50: 1140-7

5.27 Stellungnahme Toralf Schwarz

Datum	21.08.2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec / Tresiba
Stellungnahme von	*Toralf Schwarz* FA für Innere Medizin Diabetologische Schwerpunktpraxis Weinhold-Arkade 4 04442 Zwenkau

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Toralf Schwarz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Keine Einbindung von Patienten / Patientenorganisationen. Es fehlen Angaben ob und wie viele Anfragen vom IQUIG gestellt wurden, die Angabe in der Dossierbewertung läßt lediglich die Vermutung zu das mindestens ein Fragebogen durch das IQUIG versendet wurde. Auch der patientenrelevante Nutzen wie ein Zugewinn an Lebensqualität oder bessere berufliche Integration müssen in die Nutzenbewertung mit einfließen. Im Rahnen klinischer Studien können diese gesundheitsökonomischen Aspekte kaum erfaßt werden. Es ist daher als ein erheblicher Mangel anzusehen, daß die Meinung der unmittelbar von der zu bewertenden Therapie Betroffenen nicht berücksichtigt wurde.	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung (oder Nicht-Einbindung) von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Toralf Schwarz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.8., 33	Anmerkung: In der Nutzenbewertung wird die flexibe Gabe von Insulin degludec als nicht zulassungskonform bezeichnet. Dis ist nicht richtig, Insulin degludec ist „zur einmal täglichen tageszeitunabhängigen subkutanen Anwendung“ [1] zugelassen, die Gabe soll lediglich „vorzugsweise“ zu einem fixen Zeitpunkt erfolgen.	Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Diese Zulassungsvoraussetzung war in der vorliegenden Studien für den Studienarm mit flexibler Dosierung nicht erfüllt.
II.29., 17	Anmerkung: Der Insulin degludec-Arm der Studie NN1250-3668 mit wechselnden Injektionszeitpunkten wurde mit der Begründung aus der Betrachtung ausgeschlossen, daß die Zulassung die flexible Gabe lediglich dann vorsieht, wenn eine Gabe zu einem festen Zeitpunkt nicht möglich ist. Diese Voraussetzung sei in der vorliegenden Studie nicht erfüllt gewesen.	Für die Monotherapie mit Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt. Begründung: Für die Monotherapie mit Insulin degludec hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie NN1250-3668 identifiziert. In dieser drei-armigen, offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika, sowie dem Insulinanalogon Insulin glargin allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika untersucht. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 4) ausgeführt, kann diese Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall von einer Übertragbarkeit

Stellungnehmer: Toralf Schwarz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diese Einschätzung kann nicht geteilt werden. Die Zulassung sieht keine speziellen Bedingungen für eine flexibe Anpassung des Injektionszeitpunktes vor, es ist formuliert: „Wenn die Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ermöglicht Tresiba eine flexible Anpassung des Zeitpunkts der Anwendung.“ Im Falle der Studie	der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon (Insulin glargin) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Bei der Mehrheit der Patienten wurde während des Studienverlaufs die Vorbehandlung mit oralen Antidiabetika in der Mono- oder Kombinationstherapie beibehalten. Folglich entsprechen gemäß der Angaben in Modul 4A lediglich 21 der 687 eingeschlossenen Patienten (8 Patienten im Insulin degludec-Arm mit einmal-täglicher Gabe am Abend, 7 Patienten im Insulin degludec-Arm mit flexibler Dosierung im Abstand von 8 bis 40 Stunden bzw. 6 Patienten im Insulin glargin-Arm) der Zielpopulation[69]. Für diese Studie bzw. die relevante Teilpopulation wurden vom pharmazeutischen Unternehmer aufgrund der geringen Stichprobengröße keine Ergebnisse vorgelegt. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin keine auswertbaren Daten vor, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) ist daher nicht belegt. Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Humaninsulin

[69] Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Diese Zulassungsvoraussetzung war in der vorliegenden Studie für den Studienarm mit flexibler Dosierung nicht erfüllt.

Stellungnehmer: Toralf Schwarz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	NN1250-2338 war für die im entsprechenden Studienarm eingeschlossenen Patienten die Gabe zu wechselnden Zeiten vorgeschrieben und somit „eine Anwendung zur gleichen Tageszeit“ nicht möglich. Vorgeschlagene Änderung: Die publizierten Ergebnisse zur flexiblen Dosierung [2] sollten in die Nutzenbewertung einfließen, da für spezielle Patientengruppen ein Zusatznutzen vorliegt. Bei diesen Patientengruppen handelt es sich um Personen, denen eine Insulingabe zu täglich festen Zeitpunkten nicht möglich ist. Neben Patienten mit beruflich bedingt wechseln-	(ggf. Humaninsulin allein) nicht belegt. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die folgenden vier Studien vorgelegt: NN1250-3586, NN1250-3668, NN1250-3579 sowie NN1250-3672. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ in den Tragenden Gründen (Seite 3 ff.) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da bei diesen Studien in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Für alle vier Studien sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die entsprechend der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin als oralen antidiabetischen Wirkstoff erhalten haben. Wie bereits ausgeführt, weicht der pharmazeutische Unternehmer dahingehend von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, dass verschiedene orale Antidiabetika als Bestandteil der Vergleichstherapie benannt werden. Auswertungen für die jeweils relevanten Teilpopulationen wurden jedoch in Modul 4B des Dos-

Stellungnehmer: Toralf Schwarz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem Tagesablauf, beispielsweise Schichtarbeiter, betrifft dies vor allem Patienten, welche auf die Hilfe Dritter bei der Insulingabe angewiesen sind. Hierbei ist davon auszugehen, daß die Gesamtkosten der Therapie bei einmal täglicher Gabe von Insulin degludec zu flexiblen Zeiten erheblich niedriger ausfallen als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin ± Metformin). Bei gleichem Insulinbedarf muß Humaninsulin zweimal täglich injiziert werden, dabei erfolgt die zweite Injektion spätabends („bedtime-Insulin"). Der daraus resultierende pflegerische Aufwand ist mehr als doppelt so hoch, zumal die Aufgabe der Insulingabe bei größerer zeitlicher Flexibilität häufiger von Angehörigen der Patienten übernommen werden kann.	siers nicht vorgelegt. In die 26-wöchige, offene, randomisierte Phase-III-Studie NN1250-3586 wurden 435 insulinnaive Patienten eingeschlossen, die seit 3 Monaten unverändert eine Monotherapie mit Metformin bzw. einem Sulfonylharnstoff[70] oder eine Kombinationstherapie dieser beiden Wirkstoffe jeweils mit oder ohne weitere orale Antidiabetika (DPP-4-Inhibitoren oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren) erhalten haben. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde lediglich die bisherige antidiabetische Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren abgesetzt; die Patienten erhielten somit im Verlauf der Studie zusätzlich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin verschiedene orale Antidiabetika. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben. Bei der Studie NN1250-3668 handelt es sich um eine 26-wöchige, offene, randomisierte 3-armige Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec zu wechselnden Injektionszeitpunkten (definierte Intervalle von 8-40 Std. zwischen den Dosen; 229 Patienten), Insulin degludec als abendliche Injektion (228 Patienten) und Insulin glargin (230 Patienten), jeweils in Kombination mit oralen Antidiabetika, verglichen wurde. Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung

[70] bzw. Sulfonylharnstoff-Analogon [Glinid]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Da diese Zulassungsvoraussetzung in der vorliegenden Studie nicht erfüllt war, ist für eine Bewertung nur der Studienarm mit einem festen Injektionszeitpunkt für Insulin degludec relevant. Zudem wurden Patienten eingeschlossen, die eine Vortherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika, Basalinsulin oder eine Kombination aus oralen Antidiabetika und Basalinsulin erhielten und die orale antidiabetische Komponente im Verlauf der Studie unverändert beibehielten. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben. Für die Studien NN1250-3586 sowie NN1250-3668 betrug der Anteil der Patienten, die der relevanten Teilpopulation entsprechen, max. 11% (48 Patienten der Studie NN1250-3586) bzw. max. 35,6% (163 Patienten der Studie NN1250-3668). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation können daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden. Bei den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen (Studie NN1250-3579) bzw. 26 Wochen (Studie NN1250-3672). Es wurden jeweils Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mind. 3 Monaten

Stellungnehmer: Toralf Schwarz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Metformin in fester Dosis als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika, darunter Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Glinide oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, erhalten haben. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Randomisierung ihre laufende Behandlung mit Ausnahme von Metformin und DPP-4-Inhibitoren beenden und wurden in der Studie NN1250-3579 im Verhältnis 3:1 einer Behandlung mit Insulin degludec (773 Patienten) oder Insulin glargin (257 Patienten), jeweils zusätzlich zu Metformin und ggf. einem DPP-4-Inhibitor, zugeordnet. Nach der 52-wöchigen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 52 Wochen an einer Extensionsstudie (Studie NN1250-3643) teilnehmen. In der Studie NN1250-3672 wurden die 460 randomisierten Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen Insulin degludec oder Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin und/oder einem DPP-4-Inhibitor, zugeteilt. Für die Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die während des Studienverlaufs im Vergleichsarm als alleinige orale antidiabetische Wirkstoffkomponente Metformin zusätzlich zu Insulin erhalten haben und somit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. In den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 entsprachen 82,5% in Studie NN1250-3579 bzw. 91,5% in Studie NN1250-3672

Stellungnehmer: Toralf Schwarz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der in die Studien eingeschlossenen Patienten dieser relevanten Teilpopulation. Damit erscheint auf Grundlage der Gesamtpopulationen dieser Studien eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika grundsätzlich möglich. Es wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu diesen Studien in Modul 4B vollständig zur Verfügung gestellt. So fehlen zum einen (vollständige) Daten zu Endpunkten, insbesondere „bestätigte Hypoglykämien“ (Ereignisse, bei denen charakteristische hypoglykämische Symptome mit einem gemessenen Plasmaglukosewert ≤70 mg/dl einhergehen) sowie zu einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts „bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis“. Zum anderen fehlen Angaben zur Methodik sowie Ergebnisdarstellungen zur Extensionsstudie NN1250-3643 der Studie NN1250-3579. Aus den Angaben in Modul 4B geht nicht hervor, aus welchem Grund diese Extensionsstudie nicht für die Bewertung relevant ist und daher vom pharmazeutischen Unternehmer von der Bewertung ausgeschlossen wurde. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2-4B des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer

Stellungnehmer: Toralf Schwarz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Stellungnehmer: Toralf Schwarz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1 European Medicines Agency. Tresiba: European public assessment report. Annex I: Summary of Product Characteristics [online] 20.02.2013, last updated 26.06.2014 [Zugriff: 21.08.2014]; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf

2 Meneghini L, Atkin SL, Gough SCL et al. (2013) The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 36: 858–64 doi: 10.2337/dc12-1668

5.28 Stellungnahme Professor Dr. med. Gerhard H. Scholz

Datum	<< 22.08.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Insulin degludec / Tresiba >>
Stellungnahme von	*<<Prof. Dr. med. Gerhard H. Scholz, St. Elisabeth-Krankenhaus Leipzig, Biedermannstr. 84, 04277 Leipzig>>*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gerhard H. Scholz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die aus öffentlich zugänglichen Publikationen verfügbaren Daten und experimentellen und klinischen Ergebnisse legen eine besonders gleichmäßige, langanhaltende und intraindividuell sehr konstante Wirkung von Insulin degludec nahe, die durch die verfügbaren Humaninsuline und Insulinanaloga nicht durchgängig erreicht wird. In der täglichen Praxis haben wir eine Reihe von Patienten, bei denen beim Versuch der Titration der Nüchternplasmaglucose (NPG) auf einen angemessenen Zielwert selbst bei konstanter Dosis des Basalinsulins (NPH, Insulin glargin und Insulin detemir) und der eingenommenen OAD bzw. der kurzwirksamen Insuline wiederholt symptomatische nächtliche Hypoglykämien auftreten. Außerdem variiert der erreichte NPG-Wert bei Verwendung dieser Insuline bei einigen Patienten auch dann, wenn eine nächtliche Hypoglykämie nachweislich (stationär kontrollierte nächtliche PG-Messungen) nicht stattfand. Als Diabetologe mit jahrzehntelanger Erfahrung bei der Behandlung von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern in einem Diabeteszentrum bzw. in DDG-zertifizierten Behandlungseinrichtungen habe ich lange auf ein Basalinsulin mit den o.g. Merkmalen für die oben beschriebenen Patienten gewartet. Erste Erfahrungen mit Insulin degludec bestätigen, dass für diese Patienten tatsächlich eine bessere und stabilere PG-Einstellung erreichbar ist.	Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht entspricht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen von Insu-

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gerhard H. Scholz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auch, wenn die Argumente des IQWIG bezüglich unvollständiger Informationen durch den pU möglicherweise eine Berechtigung haben, wäre es außerordentlich bedauerlich, wenn dieses neue Insulin für unsere o.g. Patienten in Deutschland aus möglicherweise eher formalen Gründen nicht zur Verfügung stehen würde oder aus Kostengründen vom pU nicht zur Verfügung gestellt wird. Ich kann nur an alle Entscheider aber auch an den pU appellieren, über den korrekten Informationsfluss bzw. die Informationsbereitstellung eine Einigung zu erzielen, damit eine nachvollziehbare Bewertung des (in der Praxis beobachtbaren) Therapievorteiles von Insulin degludec auch im Rahmen von RCT durch das IQWIG möglich wird und damit (mit großer Wahrscheinlichkeit) eine wertvolle Ergänzung unseres Therapieportfolios auch in Deutschland erhalten bleibt.	lin degludec ist daher nicht belegt. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet: <u>Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</u> Für die Monotherapie mit Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt. Begründung: Für die Monotherapie mit Insulin degludec hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie NN1250-3668 identifiziert. In dieser dreiarmigen, offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika, sowie dem Insulinanalogon Insulin glargin allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika untersucht. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 4) ausgeführt, kann diese Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon (Insulin glargin) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Bei der Mehrheit der Patienten wurde während des Studienverlaufs die Vorbehandlung mit oralen Antidiabetika in der Mono- oder Kombinationstherapie beibehalten. Folglich entsprechen gemäß der Angaben in Modul 4A lediglich 21 der 687 eingeschlossenen Patienten (8 Patienten im Insulin degludec-Arm mit einmal-täglicher Gabe am Abend, 7 Patienten im Insulin degludec-Arm mit flexibler Dosierung im Abstand von 8

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gerhard H. Scholz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bis 40 Stunden bzw. 6 Patienten im Insulin glargin-Arm) der Zielpopulation[71]. Für diese Studie bzw. die relevante Teilpopulation wurden vom pharmazeutischen Unternehmer aufgrund der geringen Stichprobengröße keine Ergebnisse vorgelegt. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin keine auswertbaren Daten vor, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) ist daher nicht belegt. <u>Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika</u>: Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Humaninsulin (ggf. Humaninsulin allein) nicht belegt. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die folgenden vier Studien vorgelegt: NN1250-3586, NN1250-3668, NN1250-3579 sowie NN1250-3672. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ in den Tragenden Gründen (Seite 3 ff.) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da bei diesen Studien in diesem Fall von einer

[71] Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Diese Zulassungsvoraussetzung war in der vorliegenden Studie für den Studienarm mit flexibler Dosierung nicht erfüllt.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gerhard H. Scholz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Für alle vier Studien sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die entsprechend der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin als oralen antidiabetischen Wirkstoff erhalten haben. Wie bereits ausgeführt, weicht der pharmazeutische Unternehmer dahingehend von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, dass verschiedene orale Antidiabetika als Bestandteil der Vergleichstherapie benannt werden. Auswertungen für die jeweils relevanten Teilpopulationen wurden jedoch in Modul 4B des Dossiers nicht vorgelegt. In die 26-wöchige, offene, randomisierte Phase-III-Studie NN1250-3586 wurden 435 insulinnaive Patienten eingeschlossen, die seit 3 Monaten unverändert eine Monotherapie mit Metformin bzw. einem Sulfonylharnstoff[72] oder eine Kombinationstherapie dieser beiden Wirkstoffe jeweils mit oder ohne weitere orale Antidiabetika (DPP-4-Inhibitoren oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren) erhalten haben. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde lediglich die bisherige antidiabetische Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren abgesetzt; die Patienten erhielten somit im Verlauf der Studie zusätzlich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin verschiedene orale Antidiabetika. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben. Bei der Studie NN1250-3668 handelt es sich um eine 26-wöchige, offe-

[72] bzw. Sulfonylharnstoff-Analogon [Glinid]

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gerhard H. Scholz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ne, randomisierte 3-armige Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec zu wechselnden Injektionszeitpunkten (definierte Intervalle von 8-40 Std. zwischen den Dosen; 229 Patienten), Insulin degludec als abendliche Injektion (228 Patienten) und Insulin glargin (230 Patienten), jeweils in Kombination mit oralen Antidiabetika, verglichen wurde. Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Da diese Zulassungsvoraussetzung in der vorliegenden Studie nicht erfüllt war, ist für eine Bewertung nur der Studienarm mit einem festen Injektionszeitpunkt für Insulin degludec relevant. Zudem wurden Patienten eingeschlossen, die eine Vortherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika, Basalinsulin oder eine Kombination aus oralen Antidiabetika und Basalinsulin erhielten und die orale antidiabetische Komponente im Verlauf der Studie unverändert beibehielten. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben. Für die Studien NN1250-3586 sowie NN1250-3668 betrug der Anteil der Patienten, die der relevanten Teilpopulation entsprechen, max. 11% (48 Patienten der Studie NN1250-3586) bzw. max. 35,6% (163 Patienten der Studie NN1250-3668). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation können daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden. Bei den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit einer Be-

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gerhard H. Scholz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	handlungsphase von 52 Wochen (Studie NN1250-3579) bzw. 26 Wochen (Studie NN1250-3672). Es wurden jeweils Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mind. 3 Monaten Metformin in fester Dosis als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika, darunter Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Glinide oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, erhalten haben. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Randomisierung ihre laufende Behandlung mit Ausnahme von Metformin und DPP-4-Inhibitoren beenden und wurden in der Studie NN1250-3579 im Verhältnis 3:1 einer Behandlung mit Insulin degludec (773 Patienten) oder Insulin glargin (257 Patienten), jeweils zusätzlich zu Metformin und ggf. einem DPP-4-Inhibitor, zugeordnet. Nach der 52-wöchigen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 52 Wochen an einer Extensionsstudie (Studie NN1250-3643) teilnehmen. In der Studie NN1250-3672 wurden die 460 randomisierten Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen Insulin degludec oder Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin und/oder einem DPP-4-Inhibitor, zugeteilt. Für die Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die während des Studienverlaufs im Vergleichsarm als alleinige orale antidiabetische Wirkstoffkomponente Metformin zusätzlich zu Insulin erhalten haben und somit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. In den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 entsprachen 82,5% in Studie NN1250-3579 bzw. 91,5% in Studie NN1250-3672 der in die Studien eingeschlossenen Patienten dieser relevanten Teilpopulation. Damit erscheint auf Grundlage der Gesamtpopulationen dieser Studien eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika grundsätzlich möglich. Es

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gerhard H. Scholz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu diesen Studien in Modul 4B vollständig zur Verfügung gestellt. So fehlen zum einen (vollständige) Daten zu Endpunkten, insbesondere „bestätigte Hypoglykämien“ (Ereignisse, bei denen charakteristische hypoglykämische Symptome mit einem gemessenen Plasmaglukosewert ≤70 mg/dl einhergehen) sowie zu einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts „bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis“. Zum anderen fehlen Angaben zur Methodik sowie Ergebnisdarstellungen zur Extensionsstudie NN1250-3643 der Studie NN1250-3579. Aus den Angaben in Modul 4B geht nicht hervor, aus welchem Grund diese Extensionsstudie nicht für die Bewertung relevant ist und daher vom pharmazeutischen Unternehmer von der Bewertung ausgeschlossen wurde. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2-4B des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA).

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gerhard H. Scholz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt. <u>Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</u> Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec mit Bolusinuslin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ggf. plus Metformin nicht belegt. Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Studie NN1250-3582 herangezogen. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt, kann diese Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall bei dieser Studie von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon (Insulin glargin) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Nach

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gerhard H. Scholz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dieser Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 26 Wochen an einer Extensionsstudie (Studie NN1250-3667) teilnehmen. Es wurden insgesamt 1006 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mind. 3 Monaten eine Insulintherapie mit oder ohne orale Antidiabetika erhalten haben. Mit Ausnahme von Metformin und Pioglitazon sollten alle weiteren oralen Antidiabetika zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden, die Gabe von Metformin und/oder Pioglitazon sollte während der gesamten Behandlungsphase unverändert beibehalten werden. Für diese Studie ist jedoch nur die Teilpopulation der Patienten relevant, die gemäß der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zur Insulinkomponente ggf. ausschließlich Metformin als oralen antidiabetischen Wirkstoff erhalten haben. Wie bereits ausgeführt, weicht der pharmazeutische Unternehmer dahingehend von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, dass verschiedene orale Antidiabetika als Bestandteil der Vergleichstherapie benannt werden. Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen der Studie NN1250-3582 wurden jedoch in Modul 4C des Dossiers nicht vorgelegt. Etwa 93%[73] der Patienten im Interventionsarm bzw. etwa 95% der im Vergleichsarm der Studie untersuchten Patienten entsprachen zwar diesen relevanten Teilpopulationen, so dass auf Grundlage der Gesamtpopulation eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika grundsätzlich möglich erscheint. Es wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu diesen Studien in Modul

[73] Die Teilpopulation der mit Pioglitazon behandelten Patienten bleibt aufgrund des Verordnungs-Ausschlusses der Glitazone, Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III, unberücksichtigt.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gerhard H. Scholz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4C vollständig zur Verfügung gestellt. So fehlen zum einen Daten zu dem Endpunkt „bestätigte Hypoglykämien“ (Ereignisse, bei denen charakteristische hypoglykämische Symptome mit einem gemessenen Plasmaglukosewert ≤70 mg/dl einhergehen). Zum anderen fehlen Angaben zur Methodik sowie Ergebnisdarstellungen zur Extensionsstudie NN1250-3667 der Studie NN1250-3582. Aus den Angaben in Modul 4C läßt sich nicht nachvollziehen, aus welchem Grund diese Extensionsstudie nicht für die Bewertung relevant ist und daher vom pharmazeutischen Unternehmer von der Bewertung ausgeschlossen wurde. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4C des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gerhard H. Scholz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Metformin) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt. <u>Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen:</u> Für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt. Begründung: Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zwei Studien, die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770, in die Bewertung eingeschlossen. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da in diesem Fall bei diesen Studien von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga (Insulin glargin, Insulin detemir) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann. Anhand der Studienliste und der grundsätzlich zur Identifizierung bewertungsrelevanter Studien als geeignet zu bewertenden Einschlusskriterien des pharmazeutischen Unternehmers wurde jedoch eine weitere Studie als bewertungsrelevant eingestuft, die Studie NN1250-3585. Diese Studie wurde jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in die Bewertung eingeschlossen. Bei allen drei Studien handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Studien mit einer Behandlungsphase von 26 Wochen (Studien, NN1250-3770 und NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3583), jeweils gefolgt von einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase. Nach der jeweiligen Behandlungsphase konnten die Pati-

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gerhard H. Scholz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	enten für weitere 26 Wochen (NN1250-3770-ext zur Studie NN1250-3770 und NN1250-3725 zur Studie NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3644 zur Studie NN1250-3583) an einer Extensionsstudie teilnehmen. Als Bolusinsulin wurde in allen Studien Insulin aspart eingesetzt. Hinsichtlich der Basalinulin-Komponente wurde in den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 im Vergleichsarm jeweils das langwirkende Insulinanalogon Insulin glargin, in der Studie NN1250-3585 das langwirkende Insulinanalogon Insulin detemir eingesetzt. Als Therapieziel wurde übereinstimmend ein Nüchternplasmaglukosewert von <90 mg/dl angestrebt. Auch der primäre Endpunkt stimmt in allen Studien überein: alle Studien waren darauf ausgelegt, die HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Behandlungsende zu untersuchen. Somit ergeben sich keine Hinweise, dass die Studie NN1250-3585 im Gegensatz zu den beiden vom pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung eingeschlossenen Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 grundsätzlich nicht für eine Bewertung geeignet ist. Die Studie NN1250-3585 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Begründung „Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin verletzt“ ausgeschlossen. Für die vorliegende Bewertung ist diese Eingrenzung der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien auf Studien mit einem bestimmten Insulinanalogon (Insulin glargin) nicht nachvollziehbar und nicht geeignet, der pharmazeutische Unternehmer widerspricht hiermit zudem den in Modul 4D des Dossiers angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Eine Begründung für dieses Vorgehen wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Das Einschlusskriterium des pharmazeutischen Unternehmers zur Vergleichstherapie umfasst Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) in Kombination mit kurz wirkendem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) gemäß deutschem Zulassungsstatus. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichs-

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gerhard H. Scholz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	therapie“ ausgeführt, können Studien des zu bewertenden Wirkstoffes zum Vergleich mit Insulinanaloga, die nicht die Auswirkungen einer langfristigen Behandlung auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen der Diabetes mellitus Erkrankung untersuchen, bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Aufgrund der gewählten Einschränkung auf das Insulinanalogon Insulin glargin bei Fehlen von Studien mit anderen in Deutschland zugelassenen langwirkenden Insulinanaloga (Insulin detemir) erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool als unvollständig. Darüber hinaus werden die Studien NN1250-3644 (Extension der Studie NN1250-3583), NN1250-3770-ext (Extension der Studie NN1250-3770) sowie NN1250-3725 (Extension der Studie 1250-3585) seitens des pharmazeutischen Unternehmers von der Bewertung mit der Begründung ausgeschlossen, dass es sich hierbei nicht um randomisierte kontrollierte Studien handele. Die Extensionsstudie NN1250-3770-ext ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da Patienten des Interventionsarms zu Beginn der Extensionsstudie von einer zulassungskonformen (zu festen Injektionszeitpunkten erfolgte Anwendung von Insulin degludec) auf eine nicht zulassungskonforme flexible Gabe von Insulin degludec umgestellt wurden. Für die Extensionsstudien NN1250-3644 sowie NN1250-3725 geht aus den in Modul 1 - 4D des Dossiers vorgelegten Unterlagen hingegen nicht hervor, dass diese Studien nicht relevant sind. Vielmehr legen die Angaben zu diesen Studien in Modul 4D nahe, dass insbesondere eine ausreichende Anzahl der Patienten die Extensionsstudie unter randomisierten Bedingungen fortgeführt hat. Somit erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool insgesamt als unvollständig. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu den seinerseits in die Bewertung eingeschlossenen Studien in Modul 4D vollständig zur Verfügung gestellt.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Gerhard H. Scholz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4D des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutens von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

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 infrage 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 ausrei-

chend 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 denen 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 Sensivititätsanalyse 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 Sensivititätsanalyse?

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 Zeit-

raum 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 Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen, 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. Erstens. 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 rerandomisiert 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

Gemeinsamer Bundesausschuss

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2014-05-01-D-109 Insulin degludec

Stand: Juli 2014

Inhalt

Teil 1: Diabetes mellitus Typ 2 405
Indikation für die Recherche bei Insulin degludec: **406**
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: **406**
Systematische Recherche: **414**
IQWIG Berichte/ G-BA Beschlüsse 416
Cochrane Reviews 426
Systematische Reviews 435
Leitlinien 455
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: **467**
Literatur: **469**

Teil 2: Diabetes mellitus Typ 1 ..... **476**
Indikation für die Recherche bei Insulin degludec: **476**
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: **476**
Systematische Recherche: **476**
IQWIG Berichte/ G-BA Beschlüsse 478
Cochrane Reviews 481
Systematische Reviews 483
Leitlinien 496
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: **504**
Literatur: **507**

Teil 1: Diabetes mellitus Typ 2

Indikation für die Recherche bei Insulin degludec:

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen (Diabetes mellitus Typ 2)

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s.S. 7: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Insulin degludec **zur Behandlung des Diabetes mellitus**	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Sulfonylharnstoffe (SH) Metformin Gliptine Nateglinid Inkretinmimetika Acarbose SGLT-2-Inhibitoren (Diabetes mellitus Typ 2) Insulin (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2)
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	*nicht angezeigt*
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	- Bestehende Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin (AM-RL, Anlage IV), Disease-Management-Programme (DMP) – Diabetes mellitus Typ 2: - Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 7.12.2010 zu einem Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren (siehe auch Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Metformin, SH zu bevorzugende Therapiestrategien Insulin, wenn angezeigt - Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: o Linagliptin vom 21.Februar 2013 sowie Linagliptin (neues Anwendungsgebiet) vom 16. Mai

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	2013 o Saxagliptin/Metformin vom 2. Mai 2013 sowie Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) vom 1. Oktober 2013 o Dapagliflozin vom 6. Juni 2013 o Lixisenatid vom 5. September 2013 o Sitagliptin sowie Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 o Saxagliptin vom 1. Oktober 2013 o Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013 - Verordnungsausschluss der Glitazone- AM-RL, Anlage III - Verordnungseinschränkungen schnell wirkende/lang wirkende Insulinanaloga - AM-RL, Anlage III - Festbetrag SH „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“ Gruppe 1 Stufe 2 - Festbetrag Metformin, Stufe 1 - Festbetrag Humaninsulin – „Insuline“, Gruppe 2 Stufe 2
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	*nicht angezeigt*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	**Anwendungsgebiet**
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Insulin degludec **A10AE06** **Tresiba®**	Insulin degludec ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus.
Biguanide	
Metformin A10BA02	Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann Metformin in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
Sulfonylharnstoffe	
Glibenclamid A10BB01	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen, wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Glibenclamid kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.
Glimepirid A10BB12	Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen.
Gliquidon A10BB08	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ II), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin.
Gliclazid A10BB09	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ 2) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität u. Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.

Gliptine (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren)							
Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2							
	Als Monotherapie	In Kombination mit					
Sitagliptin A10BH01 z.B. Januvia®/Janumet®	bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Metformin, wenn Ernährung und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzucker-kontrolle ausreichen.	einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	einem Thiazolidindion, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem Thiazolidin-dion und Metformin, wenn die Anwendung eines Thiazolidindion angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifach-therapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Insulin, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Saxagliptin A10BH03 Onglyza®/ Komboglyze®	bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.		Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrol-

							liert.
Inkretinmimetika							
	Als Monotherapie	In Kombination mit					
Exenatid A10BX04 Byetta®/Bydureon®		Byetta® / Bydureon® ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in Kombination mit - Metformin - Sulfonylharnstoffen - Thiazolidindionen - Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat - Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.					
Liraglutid A10BX07 Victoza®		Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen: In Kombination mit: – Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; In Kombination mit: – Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika.					
Glinide							
Nateglinid A10BX03 z.B. Starlix®		Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.					

Repaglinid A10BX02	Diabetes mellitus Typ 2, wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 auch in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.
Glitazone (Thiazolidindione)	*Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie*
Alpha-Glukosidaseinhibitoren	
z.B. Acarbose A10BF01	Diabetes mellitus Typ 2 wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde, auch in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin.
Insulin	
z.B. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.
Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)	
Dapagliflozin A10BX09 Forxiga®/Xigduo®	Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als: <u>Monotherapie</u> Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. <u>Add-on-Kombinationstherapie</u> In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen). Xigduo® ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: • bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird

	• in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen) • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.
Canagliflozin A10BX11 Invokana®	Invokana wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als: - Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird. - Kombinationstherapie mit anderen Blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation *„Diabetes Mellitus Typ 2“* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.01.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC, NICE and Clinical Evidence. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab *849* Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 127 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 64 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	glucagon-like peptide 1
HbA1c	glycosylated haemoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database

IQWIG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2010 [14] Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Siehe auch: IQWIG, 2008 [35] Abschlussbericht (Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWIG im Jahr 2008. → Verordnungsausschluss der Glitazone: ,,Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.‘‘
IQWIG, 2009 [34] Abschlussbericht (Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Nutzenbewertung der Glinide durch das IQWiG ergab: Keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Glinide <u>Gründe:</u> Es lagen zu vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vor und unzureichende Datenlage. Kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen (Vergleichsstudien gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoffen) vorhanden.
G-BA, 2010 [11,18] Beschluss und tragende Gründe: Anlage III – Übersicht der Verordnungs-einschränkungen und –ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Ausgeschlossen nach Anlage III sind Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen: - Nateglinid - Repaglinid Ausgenommen ist die Behandlung von nieren-insuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.“
G-BA, 2008 [10] Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide	Unwirtschaftlichkeit von Exenatide: „Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.‘‘
IQWIG, 2007 [33] Bericht (Rapid Report):	• Wirkung von Exenatide als Blutzucker-senkende Therapie ist belegt, allerdings kein Beleg für eine bessere Wirkung (ähnliche

Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide	Ergebnisse) von Exenatide gegenüber Insulin. Daten zu einem Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika liegen nicht vor. • Nutzen oder Zusatznutzen von Exenatide bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Folgekomplikationen des Diabetes, Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik (unzureichende Datenlage) • Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt. • Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.
G-BA, 2008 [17] Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Nach diesem Beschluss sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. In den tragenden Gründen zu diesem Beschluss hat der G-BA ausgeführt, in welchen medizinisch begründeten Einzelfällen Insulinanaloga ausnahmsweise weiterhin verordnet werden können.“
IQWIG, 2005 [36] Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	• Kurze Beobachtungsdauer der Studien (5,5 -12 Monate): Ein möglicher positiver Effekt von kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen oder der Gesamtsterblichkeit kann nicht belegt ermittelt werden (Langzeitnutzen). • Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen. • Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. scherwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin-Lispro als unter Humaninsulin.
G-BA, 2010 [15] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Da das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit lang wirkenden Insulinanaloga ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist, sieht der Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga als erfüllt an.“
IQWIG, 2009 [32] Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander. Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsu-

	lin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.
G-BA, 2008 [16] DMP (Stand 2008): Anforderungen an strukturierte Behandlungs- programme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	Blutglukosesenkende Therapie: „Zur Erreichung der individuellen Therapieziele sollen nach Möglichkeit zunächst nichtmedikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft werden. Das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA1c-Wert, ist individuell festzulegen. Wenn die Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen ein Therapieziel ist, ist eine norm-nahe Einstellung der Blutglukose anzustreben. Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente zur Blutglukosesenkung verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der unter Ziffer 1.3.1 * genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurden. Es handelt sich in der primären Monotherapie hierbei um folgende Wirkstoffe zur blutglukosesenkenden Behandlung: - Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten), - Metformin (beim übergewichtigen Patienten), - Human-Insulin. Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere als die o.g. Wirkstoffe verordnet werden sollen (z. B. Insulin-Analoga, weitere orale Antidiabetika), ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, dass derzeit hierfür keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen. Sie oder er ist im Übrigen darüber zu informieren, ob für den jeweiligen Wirkstoff Daten zur Wirksamkeit, Steuerbarkeit und Verträglichkeit vorliegen. Therapieziele: Die Therapie dient der Erhöhung der Lebenserwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und Begleit-erkrankungen der Patientin oder des Patienten individuelle Therapieziele anzustreben: a) Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie,Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechsel-entgleisungen, b) Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität, c) Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), d) Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.“
G-BA, 2008 [12] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis	„Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzucker-kontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt

zu Sitagliptin	ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.“
G-BA, 2008 [13] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin	„Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMEA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurückgezogen. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versa-gen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie. Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein, siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin. In diesen Fällen ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben.“
G-BA, 2013 [26] Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin Siehe auch: IQWiG, 2013 [41,49]	a) Monotherapie, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Zweifachkombination Vildagliptin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glime-**

	pirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [23] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin/Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [42,50]	a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2011 [19] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Linagliptin Siehe auch: IQWIG, 2011 [37]	Der pU bezieht sich in den dafür vorgesehenen Abschnitten des Dossiers auf eine andere als die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher gibt es insgesamt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA.
G-BA, 2013 [20] Beschluss des G-BA die Nutzenbewertung	(Erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Absatz 5b SGB V) **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin Siehe auch: IQWIG, 2012 [39]	Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist: - die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin. *(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unver-träglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:** Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatz-nutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).
IQWIG, 2011 Rapid Report (A05-07): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [38]	Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Maßnahmen mit der Intention zu einer langfristigen, „normnahen“ Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer Maßnahme mit einer weniger intensiven (oder keinen) Intention zur Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Fazit: Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist für keinen der hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen“ Blutzuckersenkung belegt, d. h. weder für die Gesamtmortalität noch für Folgekomplikationen des Diabetes mellitus (tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen oder Erblindung) und auch nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein belegter Nutzen bzw. Schaden hinsichtlich therapieassoziierter Faktoren (schwere Hypoglykämien oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) liegt ebenfalls nicht vor. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf Surrogate wie Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen. Allerdings bestehen Hinweise auf einen Schaden durch vermehrte schwere Hypoglykämien und vermehrte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig von Hypoglykämien. Dem steht ein Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Vermeidung nicht-tödlicher Herzinfarkte gegenüber.
G-BA, 2013 [27] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin Siehe auch IQWiG, 2013 [44]	a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Sulfonylharn-

	stoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist*) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Kombination von Saxagliptin mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin) allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)*. **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt
G-BA, 2013 [28] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin+Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [45] Und: (neues Anwendungsgebiet) G-BA, 2013 [21] IQWiG, 2013 [46]	a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin *(ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
	(neues Anwendungsgebiet) Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch

	des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [22] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin Siehe auch: IQWiG, 2013 [47]	a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. c) Zweifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Dreifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist*) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

	e) Kombination Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin*(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [25] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin + Metformin Siehe auch: IQWiG, 2013 [48]	a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin + Metformin *(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [24] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen	a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird: **Zweckmäßige Vergleichstherapie**: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin Siehe auch: IQWiG, 2013 [40,43]	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin**: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren: **Zweckmäßige Vergleichstherapie**: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) *(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid**): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin *(ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin:** *Ein* Zusatznutzen ist nicht belegt.

Cochrane Reviews

Hemmingsen, 2013 [31] Sulphonylurea mono-therapy for patients with type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of sulphonylureamonotherapy versus placebo, no intervention or other antidiabetic interventions for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).
	Methodik Population: Participants with type 2 diabetes mellitus Intervention/ Komparator: • First-, second- or third-generation sulphonylureas versus placebo, diet, metformin, thiazolidinediones, insulin or any other antidiabetic comparator. • Second- or third-generation sulphonylureas versus firstgen-eration sulphonylureas. Endpunkt: All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Non-fatal macrovascular outcomes (assessed together and separately: non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, amputation of lower extremity and cardial or peripheral revascularization), Microvascu-lar outcomes, Glycaemic control (fasting plasma glucose and HbA1c), BMI, Weight, Adverse events Studiendauer: 24 Wochen bis 10,7 Jahre Suchzeitraum der syst. Recherche bis August 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 72 (n=22.589)

Ergebnisdarstellung

First-generation sulphonylureas compared with controls for DM type 2

Outcomes	**Relative effect (95%CI)**	**Anzahl Studien (n=)**	**Ouality of Evi-dence (GRADE)**	**Comments**
All-cause mortality				
Intervention vs place-bo [30 weeks to 4.75 years]	**RR 1.46** (0.87 to 2.45)	2 (n=553)	low	Small sample size (1. 5% of the diversity-adjusted required information size)
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	**RR 1.18** (0.88 to 1.59)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 5.7% of the re-quired information size to detect or reject a 10% RRR was accrued

Cardiovascular mortality				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	**RR 2.63** (1.32 to 5.22)	2 (n=553)	low	Small sample size (0. 7% of the diversity-adjusted required information size)
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	**RR 1.36** (0.88 to 1.48)	2 (n=1944)		Trial sequential analysis showed that 1.1% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				
Composite	not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Non-fatal myocardial infarction Intervention vs insulin [4.75 years to 10.0 years]	**RR 1.08** (0.81 to 1.45)	2 (n=1944)	low	
Cancer				
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	**RR 0.81** (0.29 to 2.27)	2 (n=1944)	low	One study reported any cancer and the other death due to cancer

Second-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus

Outcomes	**Relative effect (95%CI)**	**Anzahl Studien (n=)**	**Ouality of Evidence (GRADE)**	**Comments**
All-cause mortality				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	**RR 0.98** (0.61 to 1.58)	6 (n=3528)		Trial sequential analysis showed that 2.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thia-	**RR 0.92**	7		Results of the randomeffects

zolidinediones [24 weeks to 4 years]	(0.60 to 1.41)	(n=4955)		model. Trial sequential analysis showed that 2.5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	**RR 0.96** (0.79 to 1.18)	4 (n=1642)		c. Trial sequential analysis showed that 12.8% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs incretinbased control [52 weeks to 104 weeks]	**RR 1.39** (0.52 to 3.68)	2 (n=1503)	low	d. Trial sequential analysis showed that 0.5% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued.
Intervention vs meglitinide [12 to 17 months]	**RR 1.44** (0.47 to 4.42)	7 (n=2038)		e. Trial sequential analysis showed that only a minor fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued.
Cardiovascular mortality				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	**RR 1.47** (0.54 to 4.01)	6 (n=3528)		Trial sequential analysis showed that 2.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	**RR 1.30** (0.55 to 3.07)	7 (n=4955)		Trial sequential analysis showed that 0.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs insulin [9 months to 10 years]	**RR 0.96** (0.73 to 1.28)	4 (n=1642)	low	Trial sequential analysis showed that 6.6% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs meglitinide [12 to 17 months]	**RR 0.97** (0.27 to 3.53)	7 (n=2038)		Trial sequential analysis showed that only a minor fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued

Non-fatal macrovascular outcomes				
Composite				
Intervention vs metformin [6 months to 4 years]	**RR 0.67** (0.48 to 0. 93)	3 (n=3018)	low	Non-fatal macrovascular outcomes as a composite outcome were not reported in the way we predefined to assess this outcome. Trial sequential analysis showed that 5% of the required informationsize to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [52 weeks to 4 years]	**RR 0.91** (0.62 to 1. 33)	6 (n=4600)		
Intervention vs meglitinide [12 to 15 months]	**RR 0.50** (0.20 to 1.20)	3 (n=866)		The definition of nonfatal macrovascular outcomes was heterogenous
Non-fatal myocardial infarction				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	**RR 1.02** (0.37 to 2.85)	4 (n=3061)	low	
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	**RR 0.68** (0.41 to 1.14)	7 (n=4956)		
Intervention vs meglitinide [2c. 12 months to 17 months]	**RR 1.03** (0.26 to 4.08)	3 (n=726)		

Third-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus

Outcomes	**Relative effect (95%CI)**	**Anzahl Studien (n=)**	**Ouality of Evidence (GRADE)**	**Comments**
All-cause mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible

Cardiovascular mortality	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Macrovascular outcomes	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Microvascular outcomes	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
Adverse events				
All adverse events [6 to 12 months]	**RR 0.88** (0.78 to 0.99)	3 (n=510)	low	Trial sequential analysis showed that firm evidence was not established
Drop-outs due to adverse events Interventions vs thiazolidinediones [24 to 52 weeks]	**RR 0.54** (0.15 to 1.97)	2 (n=423)		

Conclusions when all sulphonylurea groups (first-, second- and third-generation) were analysed together were similar to those of second-generation sulphonylurea.

Fortsetzung Hemmingsen, 2013	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Among the 72 trials included in this analysis, we classified none of the trials as having low risk of bias according to all bias domains and we only classified seven trials as having a lower risk of bias according to a combined evaluation of sequence generation, allocation concealment and blinding. • Several of the included trials had an open-label design, which might have influenced the reporting from both the participants and the investigators. • Diagnostic criteria and definitions of outcomes differed among trials and were not always well defined. • The way sulphonylurea monotherapy or another comparator was applied to the participants varied among the trials. • In trial sequential analysis, none of the analyses of mortality outcomes, vascular outcomes or severe hypoglycaemia met the criteria for firm evidence of a RRR of 10% between interventions.

Shyangdan, 2011 [60] Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of glucagon-like peptide analogues in patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat (>18 J) mit DM Typ 2 Intervention GLP-1 analogue (auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) Komparator: placebo, insulin, an oral anti-diabetic agent, or another GLP-1 analogue Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht, HRQoL, Adverse events Studiendauer: mind. 8 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis März 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=6899)
	Ergebnisdarstellung (Darstellung nur für Exenatide und Liraglutid) **Exenatide** Exenatide versus thiazolidinedione (pioglitazone), 1 trial: HbA1c: slightly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with pioglitazone 45 mg once daily (-1.5% versus -1.2%, P = 0.02). Weight change: Participants taking exenatide once weekly lost weight while those taking pioglitazone gained weight (-2.3 kg versus + 2.8 kg, P < 0.00001). Exenatide versus DPP-4 inhibitors (sitagliptin), 1 trail HbA1c: significantly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with sitagliptin 100 mg daily (-1.5%versus -0.9%, P < 0.00001). Weight change: once weekly exenatide led to a significantlygreater weight loss than sitagliptin 100 mg daily (-2.3 versus -0.8 kg, P = 0.0009). Exenatide versus insulin (glargine) 1 trial HbA1c: Once weekly exenatide led to a slightly greater reduction in HbA1c than with insulin glargine (-1.5% versus -1.3%). **Liraglutide** Liraglutide (0.9 mg) versus placebo, 1 trial HbA1c: The reduction in HbA1c level at end of the study was significantly greater with 0.9 mg liraglutide than with 0.6 mg liraglutide (-1.56% versus -1.46%) or placebo (-1.56% versus -0.4%).

	Liraglutide (1.2 mg) versus placebo, 3 trials HbA1c:. The overall mean difference was -1.15 (95% CI -1.33 to -0.96, P < 0.00001) Liraglutide (1.8 mg) versus placebo, 4 trials HbA1C: difference of -1.15 (95% CI -1.31 to -0.99, P < 0.00001) Liraglutide (1.8 mg) versus insulin (glargine) 1 trial HbA1c: significantly more reduced with 1.8 mg liraglutide than with insulin glargine (mean difference -0.24%, 95%CI -0.39 to -0.08, P = 0.0015 according to the original analysis). Liraglutide versus sulphonylurea (glimepiride) 2 trials HbA1c: no significant difference between 1.2 or 1.8 mg liraglutide and glimepiride. GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist (exenatide vs liraglutide), 1trial HbA1c: significantly more reduced with liraglutide(-1.22% versus -0.79%, mean difference 0.33 (95% CI 0.11 to 0.55, P < 0.0001).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Studies were mostly of short duration, usually 26 weeks. None of the studies was long enough to assess long-term positive or negative effects.
Swinnen , 2011 [61] Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of insulin detemir and insulin glargine compared with each other in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat. mit DM typ 2 Intervention: insulin detemir Komparator: insulin glargin Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht Studiendauer: >12 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: Bis Jan. 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2250)
	Ergebnisdarstellung HbA1c (4 trials, n=2250) Not statistically significant estimated mean difference of 0.07% (95% CI -0.10 to 0.24). There was substantial statistical heterogeneity between studies (P = 0.04, I2 = 64%). Fasting glucose Insulin glargine was associated with statistical significantly lower fasting glucose at study endpoint than insulin detemir (mean difference of 0.34mmol/L [95%CI 0.01 to 0.67], but with some statistical heterogeneity [P = 0.11, I2 = 50%]

	Overall hypoglycaemia There was no difference between the two insulins in the relative risk of having at least one hypoglycaemic event: risk ratio of 0.98 (95% CI 0.92 to 1.05), without evidence for statistical heterogeneity (P = 0.42, I^2=0%). Similarly, there was no statistically significant difference in the event rate for overall hypoglycaemia (Analysis 1.8): rate ratio of 1.00 (95% CI 0.90 to1.11), with substantial statistical heterogeneity (P = 0.0006, I^2= 83%). Severe hypoglycaemia (4 trials n=2252) Both relative risk and rate ratio of severe hypoglycaemia were not statistically significantly lower for insulin detemir than for insulin glargine: RR 0.82 (95% CI 0.51 to 1.32)
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Our analyses suggest that there is no clinically relevant difference in the efficacy or the safety between insulin detemir and insulin glargine for targeting hyperglycaemia. However, to achieve the same glycaemic control insulin detemir was often injected twicedaily in a higher dose but with less weight gain, while insulin glargine was only injected once-daily, with somewhat fewer injection site reactions.
Richter, 2008 [58] Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. Placebo; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. einzelne Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika vs. andere Kombinationen der Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. intensive Lifestyle Interventionen Endpunkt: <u>Primäre Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert); Nebenwirkungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Körpergewicht, [nicht untersuchte Endpunkte bzw. limitierte Daten: ß-Zellenfunktion; Mortalität Morbidität; Kosten Studiendauer: mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen): Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25 (n=12864)
	Ergebnisdarstellung (Sitagliptin: 11 trials; Vildagliptin: 14 trials) HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie) o <u>Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) versus Placebo:</u> Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine hohe Heterogenität (I^2= 65% und 95%) aufgrund japa-

	nischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien sag I² auf 25%. Stat. signifikanter Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin (Ø- Difference: -0.7 (95%: -0.8, -0.6); p<0.00001 / -0.6 (95%KI: -0.07,-0.05); p<0.00001). - Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil. o <u>Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika:</u> Stat. signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin [Ø-Differenz: 0.33 (95%KI: 0.18-0.48; p= 0.000020) / 0.30 (95%KI: 0.14-0.46; p<0.00001)]. o <u>Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika:</u> Nur Sitagliptin zeigt einen stat. signifikanten Vorteil (Ø-Differenz: -0.40; 95%KI: -0.47;-0.33; p<0.00001); Vildagliptin zeigt keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen. <u>Nebenwirkungen</u>: Statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Infektionen unter Sitagliptin (RR: 1.15; 95%KI: 1.02-1.31,P=0.03) gegenüber den Vergleichstherapien, nicht aber unter Vildagliptin. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin) hinsichtlich Therapieabbruchs aufgrund schwerer Nebenwirkungen und ernste Nebenwirkungen. <u>Gewicht:</u> o <u>Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo:</u> Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin (Ø -Difference: 0.7 kg; 95%KI: 0.3-1.1; p= 0.0002 / 0.8 kg; 95%KI: 0.2-1.3; p=0.009). o <u>Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie):</u> In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktionauf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin (Ø-Differenz: Sitgaliptin: 0.6; 95%KI: 0.13-1.07; p=0.012 / Vildagliptin: 1.55; 95%KI: 0.19-1.32; p=0.0089).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Hohe Heterogenität: Japanische Studien, viele unterschiedliche Substanzen bei Vergleich von DPP-4 Inhibitoren in Kombination mit anderen Kombinationstherapien, Unterschiede im Patientenkollektiv (vorbehandelte vs. nicht-vorbehandelte Patienten). • Daten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität fehlen. • Die Aussagen basieren teilweise auf wenigen RCTs.

Systematische Reviews

Bennett, 2011 [4] (Agency for Healthcare Research and Quality) Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27.	Fragestellung Given the number of medications available for type 2 diabetes mellitus, clinicians and patients need information about their effectiveness and safety to make informed choices. The objective of this review was to summarize the benefits and harms of medications (metformin, second-generation sulfonylureas, thiazolidinediones, meglitinides, DPP-4-inhibitors, and glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists), as monotherapy and in combination, for the treatment of adults with type 2 diabetes. The EPC investigators were guided by 4 key clinical questions, which pertained to adults aged 18 years or older with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus. The questions are paraphrased as follows: 1. Intermediate outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on the intermediate outcomes of glycemic control as measured by A1c, body weight, and lipids, including LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides? 2. Long term outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on long-term clinical outcomes, including all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), retinopathy, nephropathy, and neuropathy? 3. Adverse effects: How do the various treatment options compare with regard to risks of adverse events and side effects? 4. Differences in subgroups: Do the safety and effectiveness of treatment options differ across patient subgroups, especially for adults aged 65 or older?
	Methodik (Die ausführliche Darstellung der Methodik findet sich in der Publikation.) Population: Pat. mit DM Typ II Intervention/ Komparator: alle Wirkstoffe, die zur Behandlung des DM 2 eingesetzt werden. Endpunkt: k.A. Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis April 2010 (als Update zu dem Report aus 2007) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 166 (davon 71 Studien schon im Report aus 2007)
	Ergebnisdarstellung (An dieser Stelle nur eine kurze Zusammenfassung der ausführlichen Ergebnisse gegeben.) **Key Question 1**. In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options (see list of comparisons) for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of

	HbA1c), weight, or lipids? Intermediate clinical outcomes were the most frequently evaluated outcomes. We identified 121 relevant articles with data from RCTs that addressed either HbA1c, body weight, or lipids. Fifty-one of the studies had also been included in the 2007 comparative effectiveness review. HbA1c. We found that most diabetes medications (metformin, thiazolidinediones, sulfonylureas, and repaglinide) reduced HbA1c to a similar degree, by about 1 absolute percentage point when compared with baseline values, after 3 or more months of treatment. Metformin was more effective in reducing HbA1c than the DPP-4 inhibitors as monotherapy (by about 0.4 absolute percentage points). Two-drug combination therapies with metformin (such as metformin plus thiazolidinediones, metformin plus sulfonylureas, and metformin plus DPP-4 inhibitors) were generally more effective in reducing HbA1c than was metformin monotherapy (by about 1 absolute percentage point). Most combinations of metformin, sulfonylureas, and thiazolidinediones had similar efficacies in lowering HbA1c. Although we included comparisons with the GLP-1 agonists, we graded the evidence for these comparisons as insufficient or low; therefore, we were limited in our ability to draw firm conclusions about their effectiveness. Weight. Diabetes medications varied in terms of their effects on body weight. Notably, weight change was small to moderate, generally less than 2 kg between baseline and final values. Unlike thiazolidinediones or sulfonylureas, metformin was not associated with weight gain, with a mean difference of about −2.6 kg between metformin and the other drugs, in trials that lasted more than 3 months but generally less than 1 year. Although placebo-controlled trials of metformin were excluded from this review, we know from the 2007 evidence report that metformin was the GLP-1 agonists were associated with a relative weight change of about 2.5 kg. Lipids. The effects on lipid levels varied across medication type, but most were small to moderate (changes of about 0.5 mg/dL to 16 mg/dL for LDL, 0.5 mg/dL to 4 mg/dL for highdensity lipoprotein [HDL], and 0 mg/dL to 33 mg/dL for triglycerides [TG]), in studies that generally lasted between 3 and 12 months. Metformin had favorable effects on all the lipid classes: It decreased LDL more effectively than did sulfonylureas, rosiglitazone, or pioglitazone, and it decreased TG more efficiently than sulfonylureas or rosiglitazone. However, pioglitazone was more effective than metformin in decreasing TG. The addition of rosiglitazone to metformin increased LDL and HDL but also increased TG when compared to metformin monotherapy and to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of pioglitazone to metformin also increased HDL but decreased TG when compared to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of DPP-4 inhibitors to metformin did not have an effect on HDL in comparison with metformin monotherapy. We noted that one medication or class may have favorable effects

	on one lipid outcome and unfavorable effects on another lipid outcome. For instance, rosiglitazone was less effective than pioglitazone in decreasing LDL, and it increased HDL to a lesser extent than did pioglitazone, but both favorably decreased TG. **Key Question 2.** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of the treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes? (All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy) Although we identified 41 new studies in addition to the 25 studies included in the 2007 evidence report, the new studies were generally of short duration (less than 1 year) and had few long-term events (such as deaths and cardiovascular disease), making any estimates of risk difference very imprecise. Therefore, most comparisons for this key question had a low strength of evidence. Metformin was associated with slightly lower all-cause mortality and cardiovascular disease mortality than were sulfonylureas. However, the evidence was limited by inconsistency between the trials and observational studies and the overall low precision of the results, due to the rarity of events. Data from the 2007 evidence report also showed that treatment with metformin was associated with a decreased risk of cardiovascular mortality when compared with any other oral diabetes agent or placebo, although the results for all-cause mortality and cardiovascular morbidity were not significant. We found few studies with the newer DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists, but overall the evidence on these newer agents was insufficient to allow us to make any meaningful conclusions. Few studies included insulin added to oral medications or compared other two-drug combination therapies. Few studies addressed microvascular outcomes of nephropathy, retinopathy, or neuropathy. We found moderate strength of evidence that pioglitazone is better than metformin at reducing short-term nephropathy, based on two short-duration RCTs. Only three comparisons were included for the outcome of neuropathy, and these studies were limited by their small sample sizes and poorly defined outcomes. We did not identify any studies for the outcome of retinopathy. **Key Question 3** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of the treatment options in terms of the following adverse events and side effects? (Hypoglycemia, Liver injury, Congestive heart failure, Severe lactic acidosis, Cancer, Severe allergic reactions, Hip and non-hip fractures, Pancreatitis, Cholecystitis, Macular edema or decreased vision, Gastrointestinal side effects) This Key Question was addressed by 107 studies.

	Hypoglycemia. Hypoglycemic episodes were three to seven times as frequent in people taking sulfonylureas as in those taking metformin, thiazolidinediones, or DPP-4 inhibitors. Combination therapies that included a sulfonylurea plus metformin also had an excess hypoglycemia risk when compared to metformin plus a thiazolidinedione. Congestive heart failure. Based on a single RCT with moderate risk of bias, we found low strength of evidence that the risk of congestive heart failure (CHF) was higher with combination therapy containing rosiglitazone than with a combination of metformin and a sulfonylurea (relative risk [RR] 2.1). We also found a higher risk of CHF with thiazolidinedione monotherapy than with sulfonylurea monotherapy. We were unable to draw any useful conclusions about CHF risk from other drug comparisons of interest, either because of an absence of evidence, conflicting results, or the low quality of the studies. Gastrointestinal side effects. Metformin was associated with higher risk of gastrointestinal side effects than were all other medications, regardless of whether the metformin was used as monotherapy or as part of combination therapy. Other adverse events. We found reports of four types of adverse events that were not addressed in our previous evidence report: macular edema, cholecystitis, pancreatitis, and fractures. Except for fractures, the majority of the evidence was graded as low strength because the availability of only a few studies and events limited the assessment of consistency and precision of the results. We did find a high strength of evidence showing that thiazolidinediones, either in combination with another medication or as monotherapy, were associated with a 1.5-fold higher risk of bone fractures than was metformin alone or in combination with sulfonylurea. We also found little evidence regarding liver injury and cancer, outcomes included in the 2007 evidence report. However, in agreement with other reviews, we found a moderate strength of evidence for a lack of increased risk of lactic acidosis with metformin treatment, as compared to a sulfonylurea or a combination of metformin and sulfonylurea. **Key Question 4** Do the safety and effectiveness of these treatment options (see list of comparisons) differ across subgroups of adults with type 2 diabetes, in particular for adults age 65 or older, in terms of mortality, hypoglycemia, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes? Twenty-eight studies applied to Key Question 4. We found that when compared to men, women taking rosiglitazone either as monotherapy or in combination were at higher risk for bone fractures than were those taking metformin alone or in combination with sulfonylureas.

	However, for the majority of comparisons, the available studies did not have sufficient power to allow for subgroup analyses, and few studies occurred exclusively in a subpopulation. We found no conclusive information to predict which subgroups of patients might differentially respond to alternative treatments.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Overall, few studies contained sufficient data on event rates to make it possible to analyze major clinically important adverse events and long-term complications of diabetes. 1. We identified few published studies on long-term clinical outcomes such as cardiovascular disease, stroke, nephropathy, and neuropathy. 2. Few studies used standard measures for diabetic nephropathy and kidney function, such as estimated glomerular filtration rate, or clinical outcomes, such as time to dialysis, as outcomes in their comparisons of these medications. 3. We identified few observational studies that examined macular edema, cancer, and fractures as related to thiazolidinediones, insulin, and other medications.
Monami, 2010 [52] Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials	Fragestellung Meta-analyse von RCTS zur Beurteilung der Rolle von DPP-4-Inhibitoren bei der Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2
	Methodik Population: Patienten mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin Endpunkt: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen Beobachtungsdauer >12 Wochen Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien) Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):41 (9 unveröffentlichte und 32 veröffentlichte) (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung (Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden) <u>HbA1c Wert</u> Sitagliptin und Vildagliptin zeigten eine stat. signifikante Reduktion des HbAc1 Wertes (bei publizierten Studien, Trend bei unpublizierten Studien), wenn verglichen wurde gegen Placebo (publizierte Studien: -0.70 (-0.80, -0.59); p<0.001 / unpublizierte Studien (basierend auf 4 Studien): -0.68 (-1.57-0.21); p= 0.21). Zu Saxagliptin keine separate Analyse, da nur eine Studie vorhanden.

	Ähnliche Ergebnisse wurden sowohl bei einer Monotherapie als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika berichtet, wenn verglichen wird mit Placebo. In den Studien mit aktiven Vergleichstherapien, zeigten DPP-4 Inhibitoren einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion. Sulfonylharnstoffe und Metformin hingegen waren den DPP-4 Inhibitoren in ihrer Wirksamkeit überlegen. Zu Acarbose konnte keine Meta- Analyse durchgeführt werde, da nur eine Studie verfügbar war. <u>Körpergewicht</u> DPP-4 Inhibitoren zeigten keinen stat. signifikanten Effekt auf den BMI, wenn verglichen wurde mit Placebo. Es wurde jedoch eine stat. Signifikanz zugunsten der DPP-4 Inhibitoren erreicht, wenn verglichen wurde mit Thiazolidinedion (-0.2 (-0.3,-0,1) kg/m2; p=0.008). Aufgrund unzureichender Datenlage zu diesem Endpunkt, waren keine Analysen mit anderen oralen Antidiabetika möglich. <u>Hypoglykämie</u> Vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien unter DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin), wenn verglichen wird mit Placebo oder diese in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin gegeben werden. Bei einem direkten Vergleich zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffe, zeigten DPP-4 Inhibitoren ein stat. signifikant geringeres hypoglykämisches Risiko (keine Signifikanzangabe); nicht aber gegenüber Thiazolidinedion. Alle Studien berichteten schwere Hypoglykämien unter Sitagliptin (N=6) und Vildagliptin (N=4). Drei weitere Studien berichteten schwer Hypoglykämien bei 5 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. 9 Patienten in der Vergleichsgruppe (alle behandelt mit Sulfonylharnstoffen). Keine schweren Hypoglykämien unter Vildagliptin vs. 5 unter den Vergleichstherapien (alle Placebo). Schwere hypoglykämische Ereignisse unter Vildagliptin traten nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf. <u>Andere Nebenwirkungen</u> DPP-4 Inhibitoren zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit Placebo oder Thiazolidinedion. Gegenüber Sulfonylharnstoff und Alpha-Glukosidase Inhibitoren zeigten die DPP-4 Inhibitoren eine stat. signifikant geringere Inzidenz (Sulfonylharnstoff: 0.64; 95%KI: 0.51-0.80; p<0.001; N= 2 Studien / Alpha-Glukosidase Inhibitor: 0.51; 95%KI: 0.39-0.67; p<0.001; N= 2 Studien). Bei Metformin zeigte sich ein grenzwertiges Ergebnis (0.78; 95%KI: 0.61-1.00; p= 0.050).

Keine Unterschiede hinsichtlich des Mortalitätsrisikos zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien.

Keine Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien.

Stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Entzündungen im Nasenrachenraum unter Sitagliptin (keine Signifikanzangabe), nicht aber unter Vildagliptin.

Monami, 2013 [53]

Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2

inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized

clinical trials

Fragestellung:

The aim of the presentmeta-analysis is the assessment of the overall efficacy and safety profile of these drugs, exploring potential differences across individual agents.

Methodik

Population: Patienten mit DM Typ 2
Intervention: SGLT-2 inhibitors

Komparator: placebo or active drugs (oral hypoglycaemic agents and/or insulin) different from other SGLT-2 inhibitors

Endpunkt: HbA1c Wert (nach 12, 24 und 52 Wochen), BMI, Fasting plasma glucose (FPG), Nebenwirkungen
Beobachtungsdauer >12 Wochen

Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien)

Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche bis Mai 2013 (publiziert/nicht publiziert)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (3 unveröffentlichte und 22 veröffentlichte) (n=7524)

Ergebnisse

HbA1c: SGLT-2 inhibitors Vs. Placebo (21 trials): Significant reduction of HbA1c at all the time points considered.

HbA1c - Results of active comparator trials on 12- and 24-week: Differences in means in HbA1c between SGLT-2 inhibitors and active comparators at 12 and 24 weeks in trials included in the meta-analysis.

HbA1c (%)	Sodium glucose co-transport-2 inhibitorsversus		
	Glipizide	Metformin	Sitagliptin
N arms	(1)	(5)	(2)
12 weeks	0.3 [0.2; 0.4]*	0.0 [−0.1; −0.1]	0.0 [−0.3; 0.3] N arms (1)
(5)	(1)		
24 weeks	0.3 [0.2; 0.5]*	0.1 [−0.1; 0.2]	−0.2 [−0.4; −0.1]*

*p < 0.05; **p < 0.001.

	Effects on Other Metabolic Parameters In placebo-controlled trials, SGLT-2 inhibitors determined a weight loss during the first 24weeks, which was maintained up to 52 weeks. In the only available trial versus glipizide, dapagliflozin has a more favourable effect on BMI. Serious Adverse Events The overall incidence of serious adverse events was not significantly different with SGLT-2 inhibitors, both in placebo-controlled or active comparator-controlled trials
Phung, 2010 [57] Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes	Fragestellung To determine the comparative efficacy, risk of weight gain, and hypoglycemia associated with noninsulin antidiabetic drugs in patients with type 2 DM not controlled by metformin alone.
	Methodik Population: Pat. DM Typ 2, bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde. Intervention: orale Antidiabetika Komparator: Placebo oder andere orale Antidiabetika in Kombination mit Metformin Endpunkt: change in HbA1c, proportion of patients achieving HbA1c goal of less than 7%, change in weight, and incidence of hypoglycemia Beobachtungsdauer: 12 bis 52 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Januar 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 (n=11.198)
	Ergebnisdarstellung Alle oralen Antidiabetika [(Sulfonylharnstoffe: 0.79; CrI:0.62-0.97); Glinide: 0.65; CrI: 0.36-0.97); Thiazilidinedione (0.85; CrI: 0.66-1.08); AGIs (0.64; CrI: 0.26%-1.03); DPP-4 Inhibitoren (0.78; CrI: 0.64-0.93); GLP-1 Agonisten (0.97; CrI: 0.65-1.30)] zeigen ähnliche Reduktionen hinsichtlich des HbA1c-Wertes, wenn verglichen wird gegen Placebo. o Baseline HbA1c Wert < 8%: Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und DPP-4 Inhibitoren. o Baseline HbA1c Wert > 8%: Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. o Dauer 12-14 Wochen: Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und Dpp-4 Inhibitoren. o Dauer > 24 Wochen: Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 In-

	hibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. Thiazilidinedion, Sulfonylharnstoff und Glinide waren mit einer Gewichtszunahme assoziiert (Sulfonylharnstoffe: 2.6 kg; CrI: 1.15-2.96 / Glinide: 1.77 kg; CrI: 0.46-3.28 / Thiazolidinedione: 2.98 Kg; CrI: 0.98-3.17). GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert. Sulfonylharnstoffe und Glinide zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien, wenn verglichen wurde mit Placebo (Sulfonylharnstoffe: RR: 4.57; CrI: 2.11-11.45 / Glinide: RR: 7-50; CrI: 2.12-41.52). Thiazolidinedione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo.
Van Avendonk, 2009 [62] Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?	Fragestellung To systematically review the literature regarding insulin use in patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie Komparator: andere oralen Antidiabetika Endpunkt: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen Follow-Up: mind. 2 Monaten und nicht weniger als 10 Personen in jedem Arm. Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 78 (n=k.A)
	Ergebnisdarstellung (Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien.) • Kombinationstherapie Insulin plus Metformin und /oder Sulfonylharnstoff zeigt einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und gleichzeitig geringerer Gewichtszunahme, Insulin Bedarf und Hypoglykämien wenn gegen Insulin Monotherapie verglichen wird. • Langwirksame Insulin Analoga in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika sind mit gleichwertiger glykämischen Kontrolle und weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden, wenn verglichen wird mit NHP Insulin. • Es wurde eine bessere glykämische Kontrolle mit einer Premix Insulin Therapie erzielt, wenn verglichen wird gegen langwirksame Insuline (einmal täglich), bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen unter Premix

	Insulin Therapie. • Premix Analoga verglichen mit Premix Humaninsulin zeigen einen gleichwertigen Effekt auf den HbA1c-Wert, bei gleichzeitig niedrigerem postprandialen Glukoselevel und ohne einen negativen Effekt auf das Körpergewicht oder hypoglykämischen Ereignissen.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. • Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.
Boussageon, 2012 [5] Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials	Fragestellung The aim was to review all available evidence to evaluate the risk-to-benefit balance of metformin in T2DM patients based on cardiovascular morbidity and mortality using a systematic review and meta-analysis of controlled trials.
	Methodik Population: Pat. DM Typ 2 Intervention: Metformin Komparator: Diät allein, Plazebo, Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie Endpunkt: Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität Sekundäre Endpunkte: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, kongestives Herzversagen, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche bis Juli 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=13.110)
	Ergebnisdarstellung • Allgemein: 9.560 Patienten bekamen Metformin; 3.550 Patienten bekamen eine konventionelle Behandlung oder Placebo. • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortaliät • Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin. • Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante He terogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I2 = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie, zeigte sich weiterhin keine Signifikanz.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren

	• Wenige Studien in der Metaanalyse • Allgemein wenige Ereignisse
Deacon, 2012 [8] Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta-analysis	Fragestellung The aim of this study was to compare improvements in glycaemic control and changes in body weight, as well as adverse events, in comparable studies with incretin-based therapy as add-on to metformin.
	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie Komparator Metformin Endpunkt: HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen Studiendauer: 16-30 Wochen Suchzeitraum*:* Systematische Literaturrecherche bis Dez. 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 21 (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung • Allgemein: 7 Studien mit kurzwirksamen GLP-1 Agonisten; 7 Studien mit langwirksamen GLP-1 Agonisten; 14 Studien mit DPP-4 Inhibitoren • In allen Studien zeigte sich eine Reduktion hinsichtlich des HbA1c-Wertes. Diese Reduktion war stat. signifikant größer unter einer Therapie mit langwirksamen GLP-1 Agonisten, im Vergleich zu den anderen beiden Behandlungsgruppen (beide <0.001). • Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Exenatid BID und DPP-4 Inhibitoren. • Der Nüchtern-Glukose-Wert reduzierte sich stat. signifikant mehr in allen Studiengruppen bei denen eine Therapie mit Liraglutid oder Exenatid gegeben wurde, wenn verglichen wurde mit einer Exenatid BID oder DPP-4 Inhibitor-Gabe (beide <0.001). • Hinsichtlich des Körpergewichtes, zeigte sich eine vergleichbare Reduktion unter den beiden GLP-1 Agonisten Behandlungsgruppen; bei gleichzeitig keiner Gewichtszunahme unter einer DPP4-Gabe. • Nebenwirkungen traten, bis auf vermehrte Ereignisse von Übelkeit und Erbrechen unter GLP-1 Agonisten, selten auf.
	Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed • Keine detaillierte Evaluation der Nebenwirkungen, da diese nicht standardisiert in den Studien erfasst wurden. • Keine einheitliche Erhebung und daher unzureichende Information zu anderen Endpunkten wie: Blutdruck, Lipidwerte etc.
Goossen, 2012 [29] Longer term safety	Fragestellung A systematic review of randomized, controlled trials was undertaken to comprehensively profile the safety of chronic treatment of type 2 diabetes mellitus with DPP-4 inhibitors.

of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Placebo, Gliptin, anderes Antidiabetikum Endpunkt: Safety outcomes (Hypoglykämien, Nebenwirkungen) Studiendauer >18 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Okt. 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 67 (davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin) *(n=k.A.)*
	Ergebnisdarstellung • Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Infektionen unter einer Gliptintherapie im Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen Antidiabetikum. • Asthenie (RR 1.57; 1.09, 2.27) und kardio- (RR 1.37; 1.00, 1.89) - bzw. vaskuläre Erkrankungen (RR 1.74; 1.05, 2.86) traten vermehrt unter DPP-4 Inhibitoren auf, im Vergleich zu Linagliptin. • Kein erhöhtes Risiko unter DPP-4 Inhibitoren hinsichtlich Hypoglykämien, wenn verglichen wird gegen Placebo bzw. stat. signifikant geringeres Risiko unter DPP-4 Inhibitoren gegenüber Sulfonylharnstoffen (RR: 0.20; 0.17-0.24). Das Risiko auf eine Hypoglykämie unter DPP-4 Inhibitoren war insgesamt niedrig, solang diese nicht mit Sulfonylharnstoffen bzw. einer Insulintherapie kombiniert wurden. Bei einer Kombination aus Sitagliptin oder Linagliptin mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin, zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Hypoglykämierisiko, wenn verglichen wird gegenüber Placebo (RR 1.86; 1.46-2.37).
	Hinweise durch FBMed • Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt. • Allgemein wenige Ereignisse in den Studien. • Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).
Hemmingsen, 2012 [30] Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses	Fragestellung To compare the benefits and harms of metformin and insulin versus insulin alone as reported in randomised clinical trials of patients with type 2 diabetes.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention: Metformin und Insulin Komparator: Insulin alleine (mit oder ohne Placebo) Endpunkt: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche

	Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=2.117)
	Ergebnisdarstellung • Keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin und Insulin vs. Insulin alleine hinsichtlich der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Mortalität. • Es zeigten sich stat. signifikant mehr schwere Hypoglykämien unter einer Metformin und Insulin Therapie, wenn verglichen wird gegen Insulin alleine (RR 2,83; 95%KI 1,17-6,86). • Eine Kombination aus Metformin und Insulin führte zu einer stat. signifikanten Reduktion des HbA1c Wertes (−0,60%, 95% KI: −0,89; −0,31, p<0,001), Gewichtszunahme (−1.27, 95% KI:−2,07;−0,47, p=0,002) und einer Insulin Dosisreduktion (MD -18,65 U/Tag, 95% KI: −22,70; −14.60,P<0,001), wenn verglichen wurde gegen Insulin alleine; bei jedoch hoher Heterogenität zwischen den Studien.
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential. • Hohe Heterogenität zwischen den Studien. • Wenige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten. • Studien teilweise von kurzer Dauer. • Metabolische Wirksamkeit meist der primäre Endpunkt in den Studien.
Karagiannis, 2012 [51] Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis	Fragestellung To assess the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors compared with metformin as monotherapy, or with other commonly used hypoglycaemic drugs combined with metformin, in adults with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Erwachsene Pat. mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Metformin Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes; Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von <7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien, Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1980-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=7136)
	Ergebnisdarstellung • HbA1c: Verglichen mit Metformin als Monotherapie, zeigte sich einer stat. signifikant geringere Abnahme des HbA1c-Wertes (WMD:0.20, 95% KI; 0.08- 0.32) und des Körpergewichtes (1.5, 0.9 - 2.11) unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie. • Als Zweitlinientherapie, zeigte sich eine Unterlegenheit der DPP-4

	Inhibitoren gegenüber den GLP-1 Agonisten (0.49, 0.31-0.67) und eine Vergleichbarkeit gegenüber Pioglitazon (0.09, −0.07 - 0.24) Es zeigten sich keine Vorteile der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich dem Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7%; jedoch in Bezug auf das Körpergewicht sowohl gegenüber Sulfponylharnstoffen (WMD: −1.92, −2.34; −1.49) als auch Pioglitazon (−2.96, −4.13; −1.78), nicht aber gegenüber GLP-1 Agonisten (1.56, 0.94 - 2.18). • Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hyoplykämierate, wenn kombiniert wurde mit Sulfonylharnstoffen. • Das Auftreten von ernsten Nebenwirkungen war niedriger unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie, wenn verglichen wurde mit Pioglitazon. • Das Auftreten von Übelkeit, Durchfällen und Erbrechen war höher unter einer Metformin oder GLP-1 Agonist Therapie, wenn verglichen wurde gegen DPP-4 Inhibitoren. • Keine Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Risikos auf Nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, oder Harnwegsinfektionen
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Keine separaten Analysen zu den jeweiligen DPP-4 Inhibitoren. • Variabilität des Verzerrungspotentials der Studien. • Keine Sensitivitätsanalysen bzw. Metaregression um den Einfluss der Ausgangscharakteristiken zu untersuchen.
Aroda, 2012 [2] Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review	Fragestellung This meta-analysis was performed to support the understanding of the overall evidence by summarizing the findings from studies of the incretin-based therapies.
	Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention/Komparator: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht Studiendauer ≥12 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1990-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 80 (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung • Allgemein: Durchschnittliche Ausgangs-HbA1c-Werte variierten zwischen 7.4% - 10.3% (GLP-1 Agonisten Studien) und 7.2% - 9.3% (DPP-4 Inhibitor Studien). In den meisten Studien (76%; 61/80 Studien) wurden orale glukosesenkende AM-Therapien in Kombination mit GLP-1 Agonisten oder DPP-4 Inhibitoren gegeben. • Unter der höchsten Erhaltungstherapie-Dosierung von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen vorteilhafte Veränderungen hinsichtlich des HbA1c-

	Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zwischen -1.1% bis -1.6% (GLP-1 Agonisten) und -0.6% bis -1.1% (DPP-4 Inhibitoren). • Es zeigten sich durchschnittlich größere Reduktion des FPG unter Exenatid (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatid (zweimal täglich) und DPP-4 Inhibitoren; mit der Ausnahme von Vildagliptin. • Die durchschnittliche Gewichtsabnahme mit GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren lagen bei >–2.0 (GLP-1 Agonisten) und -0.2 bis -0.6 kg (DPP-4 Inhibitoren).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht • Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien
CADTH, 2010 [6] Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea	Fragestellung What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in children and adults with type 2 diabetes mellitus treated with a combination of metformin and sulfonylureas who require additional or alternative glucose-lowering therapy due to inadequate glycemic control on existing therapy or intolerable adverse effects/contraindications to metformin and/or sulfonylureas?
	Methodik Population: Patienten, die unzureichend eingestellt sind oder eine Unverträglichkeit gegen Metformin/ Sulfonylharnstoff aufweisen Intervention/ Komparator: 3rd line therapy Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämien, Gewicht, BMI, Zufriedenheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, langfristige Komplikationen des Diabetes Mellitus, Beobachtungszeitraum: mind. 4 Wochen Suchzeitraum: 1980-2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 33 (reported in 36 full-text articles). (n=k.A.)
	Ergebnisdarstellung We identified evidence for the following drug classes: • alpha-glucosidase inhibitors (four RCTs), • meglitinides (one RCT), • TZDs (nine RCTs), • DPP-4 inhibitors (one RCT), • 41 GLP-1 analogues (six RCTs), • basal insulin (18 RCTs), bolus insulin (one RCT), and biphasic insulin (12 RCTs). The evidence within these eight drug classes was further stratified based upon the following three scenarios: • addition of a third-line agent while continuing metformin and sulfonylurea • treatment with a third-line agent upon discontinuation of metformin or sulfonylurea (but not both)

	• treatment with a third-line agent upon discontinuation of both metformin and sulfonylurea (e.g., insulin monotherapy). The first scenario was the most common amongst the included RCTs, with RCTs reporting comparisons of interventions added onto existing metformin and sulfonylurea therapy. **Long-term complications of diabetes:** There were no adequately powered RCTs evaluating the comparative efficacy of any class of thirdline antidiabetes drug for reducing clinically important long-term complications of diabetes. Longerterm studies with larger sample sizes are required to determine if any of the agents have an advantage over another in limiting diabetes-related complications. **Hemoglobin A1C:** • Compared with metformin and a sulfonylurea alone, basal insulin, biphasic insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, TZDs, or bolus insulin combined with metformin and a sulfonylurea produced statistically significant reductions in A1C (range: -0.9% to -1.2%), but meglitinides and alphaglucosidase inhibitors did not. Biphasic insulin was also effective in reducing A1C (-1.9%) when given in combination with metformin alone (i.e., patients ceased taking sulfonylureas). • There were no statistically significant differences in A1C reductions between basal insulin, biphasic insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, TZDs, and bolus insulin. • The amount and quality of evidence was insufficient to draw conclusions regarding the relative efficacy of the add-on, partial-switch, and switch regimens in the initiation of insulin. **Body weight:** When added to metformin and sulfonylurea therapy, treatment with basal insulin, biphasic insulin, bolus insulin, and TZDs was associated with statistically significantly greater increases in body weight than treatment with metformin and sulfonylurea alone. DPP-4 inhibitors, and alpha-glucosidase inhibitors were not associated with significant weight gain, and GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss. **Hypoglycemia:** • TZDs, GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors, and basal insulin were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with metformin and a sulfonylurea. • The various insulin-containing strategies were typically associated with a greater risk of overall hypoglycemia relative to other active comparators. • Biphasic and bolus insulins were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than basal insulin. • Events of severe and nocturnal hypoglycemia were relatively rare for all drug classes, limiting the ability to make meaningful comparisons between drug classes.

Clar, 2012 [7] Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes	Fragestellung To assess the clinical effectiveness and safety of the SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes.
	Methodik Population: Erwachsene mit DM2 (bisher unzureichend eingestellt) Intervention: Any use of SGLT2 inhibitors (dapagliflozin and canagliflozin) in dual or triple therapy, in addition to other interventions including, but not restricted to: metformin, sulphonylureas, insulin and gliptins, Komparator: placebo or another active antidiabetic medication in combination with the same antidiabetic co-medication as in the SGLT2 inhibitor group Endpunkt: HbA1C, Chnage in weight, BMI, change in QoL Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Juli 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=3849) 7 trials (n= 3398) Dapagliflozin, 6 vs Placebo and 1 vs Glipizide 1 trial Canagliflozin (n= 451)
	Ergebnisdarstellung HbA1C Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398) Dapagliflozin at a dose of 10 mg/day significantly reduced HbA1c by (WMD) −0.54% (95% CI −0.67% to −0.40%, p<0.00001) after 12–26 weeks of treatment compared to placebo. There was significant heterogeneity. Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451) There was no difference in HbA1c reduction between dapagliflozin and glipizide, both reducing HbA1c by −0.52% (95% CI −0.60% to −0.44%). Background antidiabetic therapy: metformin (≥1500 mg/day) Weight Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398) Dapaglifozin was associated with a significant reduction in weight. Compared to placebo, weight was reduced by −1.81 kg (WMD, 95% CI −2.04 to −1.57, p<0.00001, no significant heterogeneity) after up to 26 weeks of treatment. Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451) Weight decreased by −3.22 kg (95% CI −3.56 to −2.87) in the dapagliflozin arm after 52 weeks of treatment and increased by +1.44 kg (95% CI +1.09 to +1.78) in the glipizide arm (p<0.0001 between groups).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren

	There are no long-term data on SGLT2 side effects, both in terms of rare complications yet to be identified, but also on the long-term effects of significant glycosuria on the urinary tract. The SGLT2 inhibitors are effective in lowering raised blood glucose, and as far as can be assessed from short term results, appear safe.
	Hinweise durch FB Med In D zugelaasen: Dapagliflozin
Du, 2013 [9] Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis	Fragestellung The present meta-analysis aimed to compare the therapeutic efficacy of sitagliptin and metformin in the treatment of T2DM.
	Methodik Population: Pat mit DM typ 2 (regardless of gender, age, course of disease, body shape, and race) Intervention/Komparator: Sitagliptin vs Metformin Endpunkt: HbA1c, Fasting blood glucose, BMI, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR); and homeostasis model assessment-b (HOMA-b) Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis April 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=1881)
	Ergebnisdarstellung HbA1c (7 trials n=1881) no significant difference in the influence of the two drugs on the HbA1c of the T2DM patients (P=0.148, SMD=0.13, 95% CI¼-0.05, 0.30). Heterogeneity was noted among studies. Fasting plasma glucose (7 trials n=1881) There was a significant difference in the influence on fasting plasma glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.000, SMD=0.23, 95% CI=0.14, 0.32). Postprandial plasma glucose level (4 trials n=575) Significant difference in the influence on the postprandial blood glucose level between metformin and sitagliptin (P=0.011, SMD=0.21, 95% CI=0.05, 0.38). BMI (3 trials n= 243) No significant difference existed in theinfluence on BMI between metformin and sitagliptin (P=0.063, SMD=0.26, 95% CI=- 0.01, 0.54). HOMA-IR (3 trials n=1403) HOMA-IR (HOMA-IR = fasting blood glucose [mmol/L] x fasting blood insulin [mIU/L]/22.5) is used to evaluate insulin sensitivity. A significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA-IR (P=0.003, SMD=0.16, 95% CI=0.06, 0.27). Thus, sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity. HOMA-β (4 trials n=1442)

	HOMA- β (HOMA- β =20 x fasting blood insulin [mIU/L]/[fasting blood glucose {mmol/L}-3.5] %) was used to evaluate the function of islet β cells. No significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA- β (P=0.285, SMD=-0.05, 95% CI=-0.15, 0.04)
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Our findings reveal that both drugs have comparable abilities in reducing HbA1c, decreasing body weight, and improving the function of b cells, but sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity.
Wu, 2013 [63] Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis	Fragestellung This meta-analysis was performed to provide an update on the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus.
	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator: a) DPP-4 inhibitors plus metformin as initial combination therapy b) DPP-4 inhibitor monotherapy vs metformin monotherapy Endpunkt: HbA1C, FPG Weight, adverse cardiovascular events Studiendauer: >12 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Dez. 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=7778)
	Ergebnisdarstellung <u>DPP-4 inhibitor as monotherapy vs metformin</u> HbA1C: lower reduction in HbA1c level [MD=0.28, 95% CI (0.17, 0.40), p<0.00001)] FPG: lower reduction in FPG level [MD=0.81, 95% CI (0.60, 1.02), p<0.00001] Weight: lower weight loss [MD=1.51, 95% CI (0.89, 2.13), <0.00001] adverse CV events: lower risk of adverse CV events (include death from CV causes, non-fatal myocardial infarction or acute coronary syndrome, stroke, heart failure and arrhythmias) [RR=0.36, 95% CI (0.15, 0.85)] Hypoglycaemia: lower risk of hypoglycaemia [RR=0.44, 95% CI (0.27, 0.72), p=0.001] and lower risk of gastrointestinal AEs [RR=0.63, 95% CI (0.55,0.70), p<0.00001] <u>DPP-4 inhibitors plus metformin vs. metformin monotherapy</u>

	HbA1c: higher reduction in HbA1c level [MD=−0.49, 95% CI (−0.57, −0.40), p<0.00001] FPG: higher reduction in FPG level [MD=−0.80, 95% CI (−0.87, −0.74), p<0.00001] Weight: lower weight loss [MD=0.44, 95% CI (0.22, 0.67), p=0.0001]
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • This meta-analysis compared DPP-4 inhibitors monotherapy with metformin monotherapy in T2DM, and the results showed that metformin monotherapy produced slightly, but significantly greater reduction in HbA1c, FPG and body weight than DPP-4 inhibitors monotherapy. However, DPP- 4 inhibitors monotherapy showed lower risk of adverse CV events, hypoglycaemia and gastrointestinal AEs compared with metformin monotherapy.
Zhuang, 2013 [64] A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus	Fragestellung This study estimated the effect and security of the two basal long-acting insulin analogs for T2DMby using meta-analysis.
	Methodik Population: Pat mit DM Typ 2 Intervention/ Komparator: insulin glargine and insulin detemir Endpunkt: HbA1C, FBG Studiendauer: >24 Wochen Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1.668)
	Ergebnisdarstellung Variety of HbA1c (3 trials) OR and 95%CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowing diabetic glycated hemoglobin were 0.03 and [-0.08, 0.15], separately. Difference was not statistically significant (p = 0.57). Variety of Fasting Plasma Glucose (FPG) (3 trials) The results combined for meta-analysis demonstrated OR and 95% CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowing diabetic fasting plasma glucose were 0.18 and [–-0.10,0.47], separately. There was no significantly statistical difference (p = 0.21).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren Both insulin glargine and insulin detemir can effectively control T2DM patient's blood glucose. Their effectiveness and security are similar.

Leitlinien

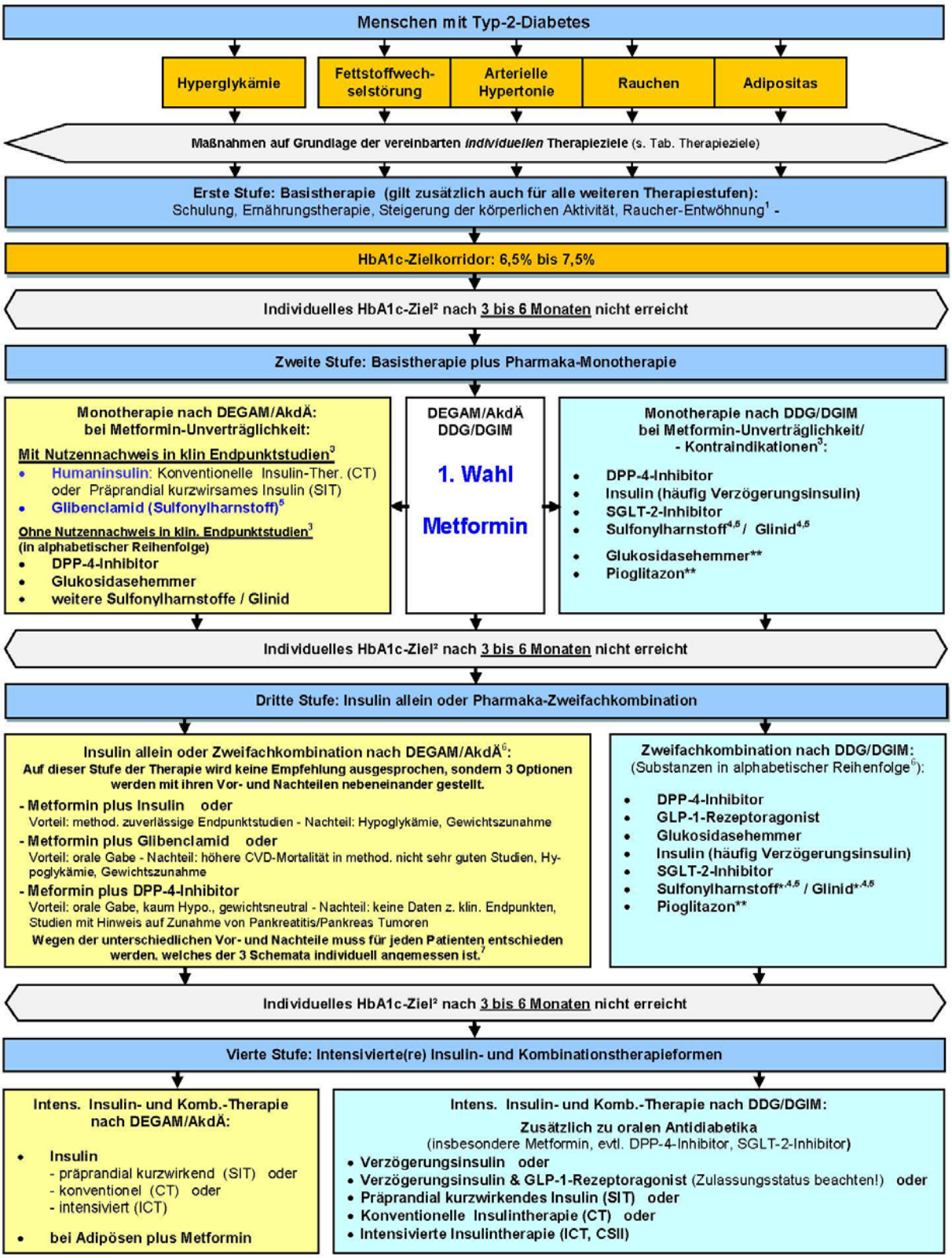
Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes [56] Langfassung Version 2 (Stand Sept. 2013)	Herausgeber der NVL „THERAPIE DES TYP-2-DIABETES“: Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft , Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) , Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) , Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) (vertreten durch die DDG) , Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland (VDBD) Diese Leitlinie … ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01. August 2018 gültig.
	Methodik (Details zur Methodik im Leitlinien-Report, Version 1, Jan 2014) Grundlage der Leitlinie: Systematische Recherche nach Leitlinien, Konsensusverfahren, Bewertung von ausgewählten, aktuellen RCT Suchzeitraum: inkl. 2012 Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben (www.versorgungsleitlinien.de), soweit möglich an der Einteilung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org/).“

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	„soll“	⇑⇑
		„soll nicht“	⇓⇓
B	Empfehlung	„sollte“	⇑
		„sollte nicht“	⇓
0	Offen	„kann“	⇔

Empfehlungen - **Pharmakotherapie**

Bei der Behandlung von Menschen mit Typ-2-Diabetes sollte einem der beiden Algorithmen – von AkdÄ und DEGAM (gelb unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) bzw. von DDG und DGIM (türkis unterlegt in Therapie-Algorithmus A. 5) gefolgt werden.

⇑ (starker Konsens)



(Hinweis: Weitere Details bzw. Ausführungen zum Algorithmus finden sich in der LL)

Fortsetzung NVL	Aufgrund unterschiedlicher Konzepte der Experten der die Inhalte der NVL verantwortenden Organisationen – inklusive unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher klinischer Gewichtung der berücksichtigten Evidenz – konnte bei einzelnen Schritten der Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes keine Einigung erreicht werden. DDG und DGIM empfehlen ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus ein in einigen Punkten vom gemeinsamen Vorschlag der AkdÄ und der DEGAM abweichendes therapeutisches Vorgehen. Die diesbezüglichen Divergenzen der DDG/DGIM und DEGAM/AkdÄ sind transparent in einem Algorithmus getrennt (farblich sichtbar) dargestellt und kommentiert. ---------- Orale Antidiabetika **<u>Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte</u>** • Metformin Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird heute Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Bei nicht ausreichender Senkung der Plasmaglukose sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM). • Sulfonylharnstoffe (SH) Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden…. Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diesen Wirkstoff aufweisen. **<u>Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte</u>** • Alpha-Glukosidasehemmer Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukosesenkende Wirkung. • DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine) Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen besitzen DPP-4-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismusses kein intrinsisches Hypoglykämierisiko.

- SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)

Dapagliflozin, als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren, wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption.

Glinide

Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden.

- Glitazone (Thiazolidendione)

In Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums und des unzureichenden Wirksamkeitsnachweises im Hinblick auf klinische Endpunkte ist Pioglitazon nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) zu empfehlen.

Insulintherapie: Indikation und Schemata

Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bei initialer Stoffwechseldekompensation kann eine primäre Insulintherapie, gegebenenfalls temporär, erforderlich sein.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.	⇔
Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern.	⇑

Insulintherapieschemata

Es stehen fünf Formen der Insulintherapie zur Wahl:

• BOT: Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika;

• CT: Konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 2 Injektionen eines Mischinsulins (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);

	• SIT: Supplementäre Insulintherapie mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika); • ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie mit präprandialen Injektionen mit Basalinsulin, (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika); • BOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten. Die bei Typ-1-Diabetes eingesetzte kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung eine Rolle spielen. Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Selbstkontrolle der Plasmaglukose praktiziert und dokumentiert werden.
AkdÄ, 2009 [3] Arzneiverordnung in der Praxis – Diabetes Mellitus	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Methodik: Angaben finden sich im kurzgefassten „Leitlinien-Report zur Methodik“ Grundlage der Leitlinie: k.A. Suchzeitraum: k.A. LoE: k.A. GoR

Kategorien zur Evidenz	
↑↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.
↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.
↓↓	Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.
↔	Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

	Zusammenfassend lassen sich aus den klinischen Studien folgende Empfehlungen ableiten: Bei ausreichender HbA1c-senkender Wirksamkeit von oralen Antidiabetika können aus Gründen der Akzeptanz und Compliance orale Antidiabetika als primäre Pharmakotherapie bevorzugt werden. Bei der Insulintherapie gibt es keine Daten, die die Überlegenheit einer bestimmten Insulintherapieform belegen. Sie kann deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden. Metformin ist insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes derzeit die Pharmakotherapie der ersten Wahl. Die günstige Wirkung von Metformin auf die Stoffwechsel-parameter Nüchternblutzucker und HbAC bei Diabetes mellitus Typ 2 ist durch zahlreiche Studien belegt. (↑↑) Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin werden Sulfonylharnstoffe empfohlen. Sulfonylharnstoffe (SH): Die dosisabhängige Senkung der Blutglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. (↑↑) Die Wirksamkeit einer SH-Therapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte nachgewiesen werden. (↑) Für neuere Antidiabetika konnte bislang im Vergleich zu älteren Wirkstoffen (Metformin, Sulfonylharnstoffe) keine therapeutische Überlegenheit hinsichtlich mikro- oder makrovaskulärer Endpunkte gesichert werden. Glinide senken die Blutglukose postprandial und nüchtern sowie den HbA1c-Wert. Die HbA1c- Senkung von Repaglinid entspricht derjenigen durch Glibenclamid,Gliclazid und Glibornurid. (↑↑) Ergebnisse zu harten klinischen Endpunkten aus Langzeituntersuchungen liegen derzeit nicht vor. (↔) Glitazone (*Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet)* Gliptine **(**Dipeptidyl- Peptidase-4-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren) In 12- bis 24-wöchigen plazebokontrollierten Studien führten Sitagliptin und Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

	zu einer signifikanten Reduktion von Nüchternblutzucker und HbA1c. (↑↑) Ergebnisse zu relevanten klinischen Endpunkten wie z. B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/ Mortalität liegen für Gliptine nicht vor. (↔) <u>Alpha-Glukosidase-Hemmer:</u> Die dosisabhängige Senkung der postprandialen Hyperglykämie ist gut belegt. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass Acarbose auch den Blutglukose-nüchternwert und das HbA1c reduziert. (↑↑) Die Beeinflussung klinischer Endpunkte wie z. B. die Reduktion von Gesamt- oder diabetesbedingter Mortalität oder diabetesbedingten Komplikationen ist bei Typ-2-Diabetikern für Alpha-Glukosidase-Hemmer nicht belegt. (↔)
SIGN, 2010 [59] Management of diabetes - A national clinical guideline	SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network Fragestellung This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes. Methodik Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite)

LEVELS OF EVIDENCE	
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal

2^-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GRADES OF RECOMMENDATION	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1^{++}, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1^{+}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2^{++}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies 1^{++}or 1^{+}
C	A body of evidence including studies rated as 2^{+}, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 2^{++}
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2^{+}

Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes

Metformin:

- Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A)

Sulfonylharnstoffe:

- Sulfonylharnstoffe sollten bei nicht übergewichtigen Patienten als Behandlung erster Wahl in Betracht gezogen werden wenn Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad A).

(Thiazolidinedione: *Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))*

DPP-4 Inhibitoren:

- DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die Blutglukose Kontrolle zu verbessern

	(Empfehlungsgrad A) Alpha-glukosidase Inhibitoren: • Alpha-Glukosidase Inhibitoren können als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden, wenn sie vertragen werden (Empfehlungsgrad B). Meglitinide: *Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.* Glucagon Like Peptide (GLP)-1: • Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m2) die bereits eine Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung bekommen. GLP-1 Agonisten werden normalerweise als Drittlinientherapie gegeben, bei Patienten bei denen eine Zweifachkombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung geführt hat (Empfehlungsgrad A). • Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidinedione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m2) zu erzielen (Empfehlungsgrad A). Insulin: • Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffe sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung glykämische Kontrolle) (Empfehlungsgrad A). • Einmal tägliches NPH Insulin zur Nacht sollte gegeben werden, wenn zusätzlich zu einer Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung gegeben wird. Die Gabe von Basal Insulin Analoga sollte in Betracht gezogen werden wenn Bedenken auf ein Hyoglykämie Risiko besteht (Empfehlungsgrad A). • Lösliches Insulin oder schnellwirksame Insulin Analoga können bei einer Intensivierung der Insulin Therapie gegeben werden, um die glykämische Kontrolle beizubehalten oder zu verbessern (Empfehlungsgrad A).
NICE Guideline: National clinical guideline for management in primary and secondary care (CG66), 2009 [54] & Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes, 2010 (CG87) [55]	(Guideline 87 aktualisiert teilweise Guideline 66) Suchzeitraum bis 2009 (Zulassungrelevante Informationen wie „withdrawal of market authorisation“ wurden auch nach 2009 ergänzt; Detaillierte Angaben zur Methodik und Suchstrategie finden sich in Online-Appendices)
	Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung: • Metformin: Metformin als Erstlinien Option bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2. Sollte keine ausreichende Blutzuckersenkung erfolgen soll Metformin weiter mit einem anderen Antidiabetikum gegeben werden. Hier werden als Zweitlinien-Option Sulfonylharnstoffe genannt. • Sulfonylharnstoffe: Sulfonylharnstoffe als Erstlinientherapie

	bei Patienten, die nicht übergewichtig sind oder bei denen eine Metformin Unverträglichkeit/Kontraindikation oder ein schnelles Ansprechen aufgrund hypoglykämischer Symptome vorliegt. Sulfonylharnstoffe sollen als Zeitlinien Option gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit Metformin erzielt werden konnte. Sollte unter der Sulfonylharnstoffbehandlung keine ausreichende Blutzuckersenkung erzielt werden, soll ein zusätzliches Antidiabetikum gegeben werden. • Acarbose: Sollte gegeben werden, wenn Patienten nicht in der Lage sind andere glukosesenkenden Mittel einzunehmen. • DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin): Sollten als Zweitlinientherapie zu einer Metformin/Sulfonylharnstoff Erstlinientherapie gegeben werden, wenn der Patient ein signifikantes Risiko auf Hypoglykämien oder dessen Konsequenzen aufweist, oder eine Sulfonylharnstoff/ Metformin Kontraindikation/ Unverträglichkeit vorliegt. Sitagliptin* sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit einer Metformin (Erstlinientherapie) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinientherapie) erzielt wurde und eine Insulintherapie keine Option darstellt. • *Thiazolidinedione: Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet.* • GLP-1 (Exenatid): Sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn eine Metformin (Erstlinien) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinien) Behandlung nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung führt. • Insulintherapie: Bei Start einer Insulintherapie soll mit Metformin (und Acarbose, wenn gegeben) und/oder Sulfonylharnstoffen (beenden bei Auftreten von Hypoglykämien) weiterbehandelt werden. *Sitagliptin war zu dem Publikationszeitpunkt dieser Leitlinie das einzige in den UK zugelassene Gliptin
American Diabetes Association, 2014 [1] Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2014	Fragestellung These standards of care are intended to provide clinicians, patients, researchers, payers, and other interested individuals with the components of diabetes care, general treatment goals, and tools to evaluate the quality of care. Methodik (Hinweise zur Methodik finden sich in einem gesonderten Dokument online) Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche

Suchzeitraum bis 2013 (Update einer älteren Version)

GoR: ohne Gewichtung

LoE

ADA evidence grading system for clinical practice recommendations	
A	Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study
C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies • Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation
E	Expert consensus or clinical experience

Pharmacological Therapy for Hyperglycemia in Type 2 Diabetes

Recommendations

	• Metformin, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacological agent for type 2 diabetes. (A) • In newly diagnosed type 2 diabetic patients with markedly symptomatic and/or elevated blood glucose levels or A1C, consider insulin therapy, with or without additional agents, from the outset. (E) • If noninsulin monotherapy at maximum tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3 months, add a second oral agent, a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist, or insulin. (A) • A patient-centered approach should be used to guide choice of pharmacological agents. Considerations include efficacy, cost, potential side effects, effects on weight, comorbidities, hypoglycemia risk, and patient preferences. (E) • Due to the progressive nature of type 2 diabetes, insulin therapy is eventually indicated for many patients with type 2 diabetes. (B) The position statement reaffirms metformin as the preferred initial agent, barring contraindication or intolerance, either in addition to lifestyle counseling and support for weight loss and exercise, or when lifestyle efforts alone have not achieved or maintained glycemic goals. Metformin has a long-standing evidence base for efficacy and safety, is inexpensive, and may reduce risk of cardiovascular events. When metformin fails to achieve or maintain glycemic goals, another agent should be added. Although there are numerous trials comparing dual therapy to metformin alone, few directly compare drugs as add-on therapy. Many patients with type 2 diabetes eventually require and benefit from insulin therapy. The progressive nature of type 2 diabetes and its therapies should be regularly and objectively explained to patients.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 12.01.2014

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
2	diabetes mellitus type 2:ti,ab,kw or type 2 diabet*:ti,ab,kw or diabetes mellitus type II:ti,ab,kw or type II diabet*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	diabet*:ti,ab,kw and mellitus*:ti,ab,kw and (typ*2 or type*2 or T2 or typ*II or type*II or TII):ti,ab,kw
4	#1 or #2 or #3
5	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
6	metformin: ti,ab,kw
7	#5 or #6
8	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
9	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or (Dipeptidyl-Peptidase 4 or Dipeptidyl Peptidase 4 or Dipeptidyl-Peptidase IV or Dipeptidyl Peptidase IV):ti,ab,kw
10	(gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw
11	#8 or #9 or #10
12	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
13	sulfonylurea:ti,ab,kw
14	#12 or #13
15	MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees
16	insulin*:ti,ab,kw or hyperglycemia:ti,ab,kw or hyperglycemic:ti,ab,kw
17	#15 or #16
18	sglt*2:ti,ab,kw or “sglt2”:ti,ab,kw or (“sodium glucose cotransporter2” :ti,ab,kw) or “sodium glucose co*transporter*2”:ti,ab,kw
19	#7 or #11 or #14 or #17 or #18
20	#4 and #19
21	#4 and #19 from 2009 to 2014

SR, HTAs in PubMed am 12.01.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]
2	((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])
3	(#1) OR #2
4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]
6	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]
11	(#10) OR #9
12	(“sglt*2”[Title/Abstract]) OR “sglt2”[Title/Abstract]
13	(“sodium glucose cotransporter2”[Title/Abstract]) OR “sodium glucose co*transporter*2”[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])

15	((#12) OR #13) OR #14
16	(((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
18	(#17) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
19	(#17) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
20	(#18) OR #19
21	(#20) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/12"[PDAT])

Leitlinien in PM am 07.01.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]
2	((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND ((((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])
3	(#1) OR #2
4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]
6	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]
11	(#10) OR #9
12	(“sglt*2”[Title/Abstract]) OR “sglt2”[Title/Abstract]
13	(“sodium glucose cotransporter2”[Title/Abstract]) OR “sodium glucose co*transporter*2”[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	(((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
24	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])
25	(#24) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/12"[PDAT])

Literatur:

1. **American Diabetes Association**. Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl 1): 14-80.

2. **Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, Deyoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ**. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. Clin Ther 2012; 34 (6): 1247-58.

3. **Arzneimittelkommision der deutschen Ärzteschaft**. Diabetes Mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Arzneimittelkommision der deutschen Ärzteschaft 2009; Arzneiverordnung in der Praxis (Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)): http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf#page=1&view=fitB, Zugriff am 25.04.2013.

4. **Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Nicholson WK, Block L, Odelola O, Dalal DS, Ogbeche GE, Chandrasekhar A, Hutfless S, Bass EB, Segal JB**. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Rockville,MD (US): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011; Comparative Effectiveness Review Number 27.

5. **Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C**. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med 2012; 9 (4): e1001-204.

6. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**. Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulfonylurea. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010; (1): http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes_TR_Clinical_Report_Final_e.pdf, Zugriff am 18.04.2013.

7. **Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N**. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open 2012; 2 (5):

8. **Deacon CF, Mannucci E, Ahren B**. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. Diabetes Obes Metab 2012;

9. **Du Q, Wu B, Wang YJ, Yang S, Zhao YY, Liang YY**. Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Curr Med Res Opin 2013; 29 (11): 1487-94.

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008

11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse

Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008

13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008

14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2010

15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss,2010

16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 1 der Zwölften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (12. RSA-ÄndV). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2005;

17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008;

18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2010; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/, Zugriff am 14.01.2014.

19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2012; http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf. Zugriff am 12.04.2013.

20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 - Linagliptin (Absatz 5b, erneute Nutzenbewertung). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1713/, Zugriff am 20.01.2014.

21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1827/, Zugriff am 20.01.2014.

22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 - Sitagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1822/, Zugriff am 20.01.2014.

23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 - Vildagliptin/Metformin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1826/, Zugriff am 20.01.2014.

24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 – Dapagliflozin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/#tab/beschluesse, Zugriff am 20.01.2014.

25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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-Sitagliptin/Metformin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1823/, Zugriff am 20.01.2014.

26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 - Vildagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1824/, Zugriff am 20.01.2014.

27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 -Saxagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013; http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1825/, Zugriff am 20.01.2014.

28. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin. Berlin (Ger): 2013;

29. **Goossen K, Graber S**. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2012;

30. **Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T**. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ 2012; 344 e1771.

31. **Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrøm LH, Almdal T**. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (4):

32. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03 Version 1.1. Köln (Ger): Institut fuer Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009; https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf, Zugriff am 12.05.2011.

33. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report. Auftrag A05-23 Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007

34. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht Auftrag A05-05C. Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2009

35. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-05A. Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2008 https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, Zugriff am 11.05.2011.

36. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-04 Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2005

37. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A11-19 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011; (IQWiG-Berichte – Nr. 111): https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF, Zugriff am 15.01.2014.

38. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report (A05-07). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011; https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf, Zugriff am 11.04.2013.

39. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (Dossierbewertung A12-11). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012;

https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_11_linagliptin_erneute_nutzenbewertung_gemass_35a_absatz_5b_sgb_v_dossierbewertung.2694.html, Zugriff am 14.01.2014.

40. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin) [A13-18]. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_18_addendum_zum_auftrag_a12_18_dapagliflozin.3660.html, Zugriff am 14.01.2014.

41. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A13-16 Vildagliptin (A13-30). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 188): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_30_addendum_zum_auftrag_a13_16_vildagliptin.3743.html, Zugriff am 14.01.2014.

42. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A13-17 Vildagliptin/Metformin (A13-31). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 189): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_31_addendum_zum_auftrag_a13_17_vildagliptin/metformin.3744.html, Zugriff am 14.01.2014.

43. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Dapaglilozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A12-18). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_18_dapagliflozin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3218.html, Zugriff am 14.01.2014.

44. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-01 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 174): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_01_saxagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3644.html, Zugriff am 14.01.2014.

45. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 152): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_16_saxagliptin/metformin_wirkstoffkombination_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3049.html, Zugriff am 14.01.2014.

46. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-12 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 167): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_12_saxagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3651.html, Zugriff am 14.01.2014.

47. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-02 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 175): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_02_sitagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3649.html, Zugriff am 14.01.2014.

48. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Sitagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-03 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 176): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_03_sitagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3650.html, Zugriff am 14.01.2014.

49. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 178): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_16_vildagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3638.html, Zugriff am 14.01.2014.

50. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Vildagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-17 Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 179): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a13_17_vildagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3639.html, Zugriff am 14.01.2014.

51. **Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A**. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 344 e1369.

52. **Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E**. Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010; 20 (4): 224-35.

53. **Monami M, Nardini C, Mannucci E**. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2013;

54. **National Collaborating Centre for Chronic Conditions**. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. (This guideline partially updates NICE clinic al guideline 66 and replaces it.). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009; -(Clinical guideline; no. 87).

55. **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)**. Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes (CG66 in NICE clinical guideline 87). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010 2010;

56. **Nationales VersorgungsLeitlinien-Programm der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)**. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ - 2 - Diabetes. Langfassung, Version 2.0 (NVL-001g). Berlin (Ger): Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013; http://versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf&lnkname=nvl_dm2_therapie_lang, Zugriff am 14.01.2014.

57. **Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI**. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA 2010; 303 (14): 1410-8.

58. **Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C**. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (3):

59. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**. Management of diabetes. A national clinical guideline; No. 116. Edinburgh (UK): SIGN 2010; http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf, Zugriff am 15.02.2013.

60. **Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A**. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (CD006423):

61. **Swinnen SG, Simon Airin CR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH**. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (CD006383):

62. **van Avendonk MJ, Rutten GE**. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? Diabetes Obesity and Metabolism 2009; 11 (5): 415-32.

63. **Wu D, Li L, Liu C**. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014; 16 (1): 30-7.

64. **Zhuang YG, Peng H, Huang F**. A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17 (19): 2566-70.

Teil 2: Diabetes mellitus Typ 1

Indikation für die Recherche bei Insulin Degludec:

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen (Diabetes mellitus Typ 1)

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s.S. 7: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation *„Diabetes Mellitus Typ 1“* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am *10.01.2014* abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC sowie Fachgesellschaften. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab ***394*** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **73** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **15** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	glucagon-like peptide 1
HbA1c	glycosylated haemoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
M(D)I	multiple (daily) injections
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database

IQWIG Berichte/ G-BA Beschlüsse

IQWiG, 2010 [7] Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1	**Fragestellung/Ziele:** Ziele der vorliegenden Untersuchung waren die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin und die vergleichende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga untereinander **Population:** Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 **Endpunkte**: patientenrelevanter Therapieziele **Ergebnis /Fazit:** 12 relevante Studien, davon 10 Studien langwirksamen Insulinanalogon vs Humaninsulin (davon wurde in 6 Studien Insulin Glargin, 4 Studien Insulin Detemir). n= 3511 2 Studien: Insulin Detemir vs Insulin Glargin (n=769) <u>Folgekomplikationen und Mortalität</u> Bezüglich der langfristigen Auswirkungen auf das Risiko für diabetesbedingte Folgekomplikationen ließen sich anhand der Studien keine Aussagen treffen. Für die Zielgröße Gesamtsterblichkeit wurde auf Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsevaluation zurückgegriffen, da keine der Studien auf die Untersuchung der Mortalität ausgerichtet war. Beim Vergleich von Insulin Detemir vs. NPH-Insulin traten lediglich in einer Studie numerisch auffällig mehr Todesfälle unter Insulin Detemir auf. Dies war bei keiner der weiteren 3 Studien zu Insulin Detemir zu beobachten. <u>Veränderungen des Augenhintergrundes</u> Für kein Therapieschema zeigten sich bezüglich des Auftretens von Veränderungen des Augenhintergrundes im Rahmen der Sicherheitsevaluation auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergab sich kein Beleg für einen Vorteil der Insulinanaloga in Bezug auf die Zielgrößen Mortalität und diabetesbedingte Folgekomplikationen. <u>Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache</u> Hinsichtlich des Effekts der langwirksamen Insulinanaloga auf die Notwendigkeit stationärer Behandlungen ergab sich aufgrund fehlender Daten kein Beleg für einen Vorteil eines der Insulinanaloga. <u>Schwerwiegende Hyperglykämien</u> Aus den vorliegenden Daten ließ sich für keine der Behandlungsoptionen ein Beleg für einen Vorteil bezüglich der Vermeidung schwerwiegender Hyperglykämien ableiten.

	Fazit Der Langzeitnutzen und -schaden der langwirksamen Insulinanaloga ist generell nicht ausreichend untersucht. Nur eine der relevanten Studien hatte eine Laufzeit von 24 Monaten, die übrigen Studien liefen nur ca. 6 bis 12 Monate. Ein Großteil der Studien zum Vergleich der Insulinanaloga mit NPH-Insulin war zudem nur eingeschränkt zu verwerten, da das NPH-Insulin nicht optimiert eingesetzt wurde. <u>Studien mit Erwachsenen</u> *Insulin Glargin vs. NPH-Insulin* Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin. *Insulin Detemir vs. NPH-Insulin* Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin. In einer der Studien zeigte sich zwar ein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten von Insulin Detemir bezüglich des Auftretens schwerer (nächtlicher) Hypoglykämien. In dieser Studie wurde NPH-Insulin jedoch nicht optimiert eingesetzt, sodass sich hieraus kein Zusatznutzen für Insulin Detemir ergibt. Es gibt einen Hinweis für einen höheren Schaden von Insulin Detemir in Bezug auf Reaktionen an der Injektionsstelle. Zudem gibt es einen Nachweis einer geringeren Gewichtszunahme unter Insulin Detemir. Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen betrug im Mittel nach 6 bis 24 Monaten ca. 0,7 kg. Die Relevanz des Unterschieds ist unklar. *Insulin Detemir vs. Insulin Glargin* Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen eines Insulinanalogons gegenüber dem jeweils anderen.
IQWiG, 2007 [6] Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1	**Fragestellung**: die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem kurzwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin sowie die vergleichende Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga untereinander hinsichtlich **Population:** jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 **Endpunkte**: Patientenrelevante Therapieziele (insbesondere Morbidität, Mortalität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse). **Ergebnis /Fazit:** *Folgekomplikationen und Mortalität* Bezüglich der langfristigen Auswirkungen auf das Risiko diabetesbedingter Folgekomplikationen und der Gesamtsterblichkeit ließen sich

	aus den Studien keine Aussagen treffen. *Hyperglykämien* Schwerwiegende hyperglykämische Ereignisse einschließlich Ketoazidosen traten in allen Studien kaum auf. Die Studien waren nicht darauf angelegt und geeignet, den Nutzen der Insulinanaloga bez. der Vermeidung schwerwiegender hyperglykämischer Ereignisse nachzuweisen. *Stationäre Behandlungen* Hinsichtlich des Effekts der Insulinanaloga auf die Notwendigkeit stationärer Behandlungen ließen sich aus den Studien keine Aussagen treffen. *Schwerwiegende Hypoglykämien* Bezüglich schwerwiegender Hypoglykämien insgesamt zeigte sich in keiner der 9 Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Fazit Erwachsene Patienten- Der Nutzen von Insulin Aspart im Vergleich mit Humaninsulin bei erwachsenen Patienten ist auf Grund fehlender oder mangelhafter Daten unklar und ein Zusatznutzen damit nicht belegt.
G-BA, 2008 [5] Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1	Insulinsubstitution Bei gesichertem Diabetes mellitus Typ 1 ist die Substitution von Insulin die lebensnotwendige und lebensrettende Maßnahme. Für die Erreichung der genannten Therapieziele ist die Senkung der Blutglukosewerte in einen möglichst normnahen Bereich notwendig. Vorrangig soll Human-Insulin verwendet werden, weil dessen positiver Effekt und Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien mit klinischen Endpunkten nachgewiesen wurden.
IQWiG, 2011 [8] Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 1	**Fragestellung/Ziele:** Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, mittels einer systematischen Recherche nach neuen thematisch relevanten evidenzbasierten Leitlinien zu suchen und durch die Synthese der Leitlinienempfehlungen einen potenziellen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf des bestehenden DMP Diabetes mellitus Typ 1 zu spezifizieren. **Population:** Patienten mit DM Typ 1 **Ergebnis /Fazit:** Für die folgenden Gliederungspunkte ergibt sich kein Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf: Gliederungspunkt 1.3.2 Differenzierte Therapieplanung

Cochrane Reviews

Misso, 2010 [11] Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus	1. Fragestellung To assess the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) compared to multiple insulin injection for type 1 diabetes mellitus.
	2. Methodik Population: patients with DM Typ 1 Intervention: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). Komparator: Multiple insulin injections (MI) (three or more insulin injections per day). Endpunkt: glycaemic control (HbA1c, daily mean blood glucose, fasting blood glucose or postprandial blood glucose); number of overall, severe and non-severe hypoglycaemic episodes, QoL, weight Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Juli 2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=976) (davon 7 Studien bei Patienten unter 18J)
	3. Ergebnisdarstellung <u>HbA1c</u> subgroup analysis: age of study participants> 18 Jahre; 13 trials mit Patienten) The mean difference of HbA1c was estimated to be -0.3% (95% CI -0.5 to -0.1) in favour of CSII compared with MI. The test of heterogeneity gave an I^2 statistic of 62%. The test for overall effect: P=0.01. <u>Fasting blood glucose</u> (mg/dl) subgroup analyses: age of study participants > 18 Jahre; 9 trials) The mean difference of fasting blood glucose was estimated to be -16mg/dl (95%CI -29 to -3) in favour of CSII compared with MI. The test of heterogeneity gave an I^2 statistic of 79%. Therefore, the pooled effect estimate is not reliable. <u>Non-severe hypoglycaemic events</u> The 17 studies that reported non-severe hypoglycaemia used different scales and it was not appropriate to conduct a meta-analysis, however the data indicate that there is no relevant benefit of one intervention over the other for reducing non-severe hypoglycaemic events. <u>Severe hypoglycaemic events</u> Severe hypoglycaemia was often defined as requiring assistance from another person for recovery or resulting in coma or seizure. Some studies did not provide a definition. The 15 studies that reported severe hypoglycaemia used different scales and it was not appropriate to conduct a meta-analysis, however the data indicate that CSII may be better than MI for reducing the incidence of severe hypoglycaemic events
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

	Both continuous CSII and MII are currently used in practice. There may be benefit in using CSII over MI for improving glycaemic control and improving health-related quality of life in people with type 1 diabetes. Non-severe hypoglycaemic events do not appear to be influenced differently by either intervention. It is important to note that there is insufficient evidence regarding adverse events, diabetes late complications, mortality and cost – all essential considerations in deciding which treatment to administer in practice. Until evidence is available for these outcomes we are unable to make a recommendation about whether either intervention is superior over the other in the management of glycaemic control in people with type 1 diabetes.
	Hinweise durch FB Med Einige der eingeschlossenen Studien hatten eine inadequate statistische Methodik (i.e. ignoring within-person variation).

Systematische Reviews

Fatourechi, 2009 [4] Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections	Fragestellung The aim was to summarize evidence on the effect of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDIs) on glycemic control and hypoglycemia.
	Methodik Population: Pat mit DM (Typ 1 + 2) Intervention: CSII Komparator: MDI Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie Suchzeitraum bis März 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=669) (zusätzlich 2 Studien Für Typ 2), davon
	Ergebnisdarstellung <u>Meta-analysis: glycemic control (13 Studien)</u> Compared with MDI, CSII in patients with type 1 diabetes reduced HbA1c by 0.2% (95% CI, 0.1, 0.3); this result was consistent across trials and across the subgroups examined, and it was robust to our sensitivity analyses. In der Subgruppe der Erwachsenen: HbA1c pooled weighted mean difference: -0.20 (-0.43, 0.03) (Random effects mthod, negative values favor CSII). <u>Meta-analysis: hypoglycemia (12 Studien</u>) Severe hypoglycemia There was no significant difference between study arms, with the point estimate favoring CSII (OR, 0.48; 95% CI, 0.23, 1.00) in trials of patients with type 1 diabetes There was no significant difference ($P_{interaction}$ = 0.42) in the impact of CSII vs. MDI studies enrolling patients with type 1 diabetes using only analog insulin for both basal and bolus doses (OR, 0.67;95%CI, 0.22, 2.02) when compared with studies of such patients using other insulin combinations (OR, 0.36; 95% CI, 0.13, 0.98). Nocturnal hypoglycemia There was no significant difference between study arms with the point estimate favoring CSII (OR, 0.82;95%CI, 0.33, 2.03) in trials of patients with type 1 diabetes Again, there was no significant interaction (P = 0.63) between insulin use (analog insulin only vs. other combinations) and the risk of nocturnal hypoglycemia with CSII vs. MDI (OR, 0.92; 95% CI, 0.33, 2.55; vs. OR, 0.53; 95% CI, 0.07, 3.81).
	Anmerkungen/Fazit der Autoren • The main limitations of this systematic review refer to the paucity

	of evidence in patients at high risk of hypoglycemia. Only one pilot trial has focused on patients with hypoglycemic unawareness. • Our review has shown that CSII and MDI, as tested in contemporary clinical trials, are not dramatically different in terms of their efficacy and safety. The best evidence, which only indirectly applies to patients with tight glycemic control at risk of hypoglycemia, suggests a small improvement in HbA1clevel in favor of CSII in adult patients with type 1 diabetes without significant impact on the risk of hypoglycemia.
Monami, 2009 [13] Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type1 diabetes.	1. Fragestellung The aim of the present meta-analysis is the assessment of differences with respect to HbA1c, incidence of hypoglycaemia, and weight gain, between NPHhuman insulin and each long-acting analogue in type 1 diabetes.
	2. Methodik Population: Patients with DM type 1 Intervention: long-acting insulin analogue (detemir glargin) + combined with prandial insulin Komparator: NPH Insulin + combined with prandial insulin Studiendauer: > 12 Wochen Endpunkt: hypoglycaemia (major/severe: any event that required third-party assistance; minor: an event that was self-treated but with a blood glucose measurement of <3.1 mmol/l plasma glucose or <2.8 mmol/l full blood glucose) , HBA1C, FPG, Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Apr 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 (n= 6186), 12 mit Insulin Detemir und 8 mit Insulin Glargin
	3. Ergebnisdarstellung Of the studies retrieved, two were designed as non-inferiority trials , while seven were aimed at assessing the superiority of analogues over NPH insulin; this point was not specified in the remaining 11 trials. <u>HbA1C</u> Overall, a significant reduction of HbA1c was observed with analogues [-0.07 (-0.13; -0.01)%; p = 0.026], with different long-acting analogues yielding similar results on glycaemic control. <u>Weight</u> Nine trials with detemir, but none of those with glargine, reported a significantly smaller weight gain in comparison with NPH insulin <u>BMI</u> BMI at the end of the trial was reported in eight trials with detemir, combining the results of those studies, detemir was associated with a significantly smaller weight gain than NPH human insulin [by 0.26

	(0.06–0.47) kg/m2; p = 0.012]. Such analysis could not be performed for glargine, as BMI at end of trial was reported only in two studies. <u>Hypoglycarmia (12 trials)</u> Long-acting analogues were not associated with a significant reduction of hypoglycaemic risk in comparison with NPH insulin. <u>Severe hypoglycaemia (16 trials)</u> The total number of patients experiencing at least one episode of severe hypoglycaemia was 264 and 225 in the analogue and NPH group respectively [OR 0.73 (0.60; 0.89), p = 0.002
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren • The combination of results of available studies showed a reduction of the risk of severe hypoglycaemia, which could not be detected in most clinical trials due to the small number of events. The two long-acting analogues seem to be associated with a similar reduction of hypoglycaemic risk in comparison with NPH, although statistical significance was reached with detemir but not glargine, due to the smaller sample size. • Most of the trials were sponsored by manufacturers of long-acting analogues. • Differences in the criteria used for the definition of hypoglycaemia should also be considered when interpreting results on the rates of nocturnal hypoglycaemia; the only consistent definition of hypoglycaemia across trials was that of severe hypoglycaemia, that is, low blood glucose requiring help from a third party. • Furthermore, in some trials the number of daily administrations of NPH insulin was different from that of long-acting analogues (notably glargine).
	Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med Keine Informationen zu langfristigen patientenrelevanten Endpunkten
Jacobsen, 2009 [9] Evidence-based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus	1. Fragestellung The present systematic review was performed in order to evaluate the scientific evidence base of the following regimes: (1) multiple daily insulin injections therapy (MIT) or CSII versus conventional insulin treatment (CIT), (2) two versus four daily insulin injections and (3) rapid-acting insulin analogues versus human soluble insulin.
	2. Methodik Population: Pat mit DM Typ 1 Intervention/ Komparator: a) Treatment with continuous subcutaneous insulin infusion/ MIT vs conventional insulin injections therapy b) 4 vs 2 daily insulin injections

	c) Treatment regimens with rapid-acting insulin analogues vs human soluble insulin Endpunkt: HyA1C, Hypoglykämie, Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Aug. 2007 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten in Metaanlyse (Gesamt): 43 (n=3901)
	3. Ergebnisdarstellung a) Treatment with continuous subcutaneous insulin infusion/ MIT vs conventional insulin injections therapy (n = 21, open-label, davon 8 cross-over trials und 13 parallel group studies). The use of rapid-acting insulin analogues in CSII was investigated and described in 2 studies. In the remaining trials human soluble insulin was used. In the CSII-group we found a statically significant reduction in HbA1c (between the end of the study and baseline), the mean decrease in HbA1c was -1.7 ± 1.2% (P < 0.01%). In the Conventional Insulin Therapy/Multiple Injections Therapy group a significant reduction of HbA1c was found too, -0.5 ±1.4% (P < 0.05%). In conclusion, our metaanalysis showed that the use of insulin pump provided an overall mean reduction in HbA1c of 1.2%, 95% Confidence Interval (CI) [0.73; 1.59] (P < 0.001), and is superior to CIT/MIT in achieving the most optimal metabolic control. Three trials reported a significant reduction in the incidences of hypoglycaemia, where as two trials showed an increase in mild episodes of hypoglycaemia/patient. Overall, no significant difference was found in the frequency of hypoglycaemic events between the use of CSII and MIT/CIT. An improvement in the quality of life by using CSII was found in the three trials describing this issue. In 18 papers, this issue was not described. b) 4 vs 2 daily insulin injections (n = 1; 12 months cross-over study including 16 patients) The patients were allocated to individual combinations of short-acting insulin (Actrapid) and intermediate-acting insulin (NPH insulin) versus three daily injections and Actrapid as well as Ultralente at bedtime. The main endpoints were HbA1c and incidences of hypoglycaemia, <u>but no significant differences</u> were found between the groups. c) Treatment regimens with rapid-acting insulin analogues vs human soluble insulin (n = 27, davon 22 in Meta-analyse) Only 22 papers of the 27 papers were statistically suitable for the meta-analysis, but all 27 trials contribute to substantial evidence of

	the treatment with rapid-acting insulin analogues. Insulin Lispro was described in 21 papers including four double-blinded trials; while Insulin Aspart was described in six papers of which all studies were double-blinded. HbA1c In the insulin analogue group, we found a reduction in HbA1c (between the end of the study and baseline) of 0.2 ± 0.2% (P < 0.01%), whereas HbA1c was reduced in the human insulin group with 0.1% ± 0.3%. In conclusion, our meta-analysis showed that the use of rapid-acting insulin analogues compared with human soluble insulin provided a treatment effect of **0.1% in HbA1c** confidence interval CI: [0.01; 0.16] (P = 0.03) for the trials included in this review. Hypoglycaemia frequency <u>No statistically significant</u> differences were found in the hypoglycaemia frequency in 14 of the 27 studies. The remaining 13 studies stated a significant reduction in the frequency of hypoglycaemia/ patient/month of 14.0 ± 3.7% (mean ± SD) (P < 0.05) using rapid-acting insulin analogues. In the insulin Lispro group, eight trials proved a significant reduction in HbA1c compared with human soluble insulin at the end of the trial, 12 trials proved no change in HbA1c comparing the two regimens, and one trial proved a significant decrease in HbA1c using human soluble insulin. Furthermore, 10 studies showed a significant reduction in incidences of hypoglycaemia, 11 studies showed no significant reduction. In the six studies comparing insulin Aspart with human insulin avery small but statistically significant reduction in HbA1c of 0.08–0.34% (P < 0.05) was seen in the analogue group compared with the human insulin group. **Double-blinded trials (5 trials)** The blinded trials compared either insulin Lispro or insulin Aspart with human soluble insulin in multiple injections therapy or in CSII. • A cross-over study (n=155), who were randomized to two 16-week treatment periods on either insulin Aspart or human soluble insulin. No significant reduction in HbA1c was reported on either type of insulin, but major episodes of nocturnal hypoglycaemia were significantly reduced with insulin Aspart (risk ratio 0.28 95%, CI [0.13– 0.59], P = 0.001) • A cross-over study (n=93) with 12 weeks on each therapy on multiple injection therapy. No significant difference was found in HbA1c or frequency of hypoglycaemia between the two therapies. However, nocturnal hypoglycaemia was less frequent on insulin Lispro between midnight and 6 a.m. (0.7 ± 1.6 episodes vs. 1.8 ± 3.1 episodes, P = 0.029) • A cross-over study (n=30) treated patients with CSII for three months on each therapy. A significant reduction in HbA1c from 8.0 ± 0.7% to 7.7 ± 0.1% and difference in the fre-

	quency of hypoglycaemia of 7.6 ± 1.3 events versus 6.0 ± 0.9 events per 30 dayswere found using Lispro in CSII (P = 0.03) • Another double-blinded trial (n=10) performed a cross-over study including patients treated with CSII for three months on each therapy. A significant reduction in HbA1c from 7.9 ± 0.3% to 7.5 ± 0.3% (P = 0.04) and a significant reduction in the frequency of hypoglycaemia from 11.8 ± 2.9 to 8.7 ± 2.9 events per 30 days were found using Lispro (P = 0.03) • A cross-over study demonstrating a significant reduction in HbA1c from 8.0 ± 0.2% to 7.7 ± 0.1% using Lispro and a reduction in the frequency of hypoglycaemia from12.7 ± 1.6 to 8.6 ± 1.4 events per patient per 30 days (P = 0.035). → Thus, the best studies (the blinded ones) showed a statistically significant improvement in HbA1c in three out of five studies but all together the biological importance of rapid-acting insulin analogues seems modest. However fewer hypoglycaemic attacks may be induced by rapid- acting insulin analogues.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren • We found that the solid scientific evidence for the three selected insulin regimens is sparse. The evidence is based on a few very heterogeneous trials with very different designs, number of patients attending and various statistical methods. Only five studies inthe past 23 years fulfil the optimal criteria for a clinical trial with the selected endpoints described above. • Our meta-analysis shows that CSII treatment provides the greatest reduction in HbA1c (primary outcome) without inducing more hypoglycaemic events. • Basal–bolus therapy has not been shown to improve HbA1c but provides flexibility for the patients. • The use of rapidacting insulin analogues provides only a modest reduction in HbA1c but may reduce the frequency of hypoglycaemia. ➔ We conclude that the most optimal treatment today is CSII given by an insulin pump since it results in the largest decline in HbA1c values and is obtained without inducing more hypoglycaemia. Rapid-acting insulin analogues seem not to be superior to soluble human insulin, but may induce fewer hypoglycaemic events.
Monami , 2010 [12] Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis	1. Fragestellung The aim of the present meta-analysis is the assessment of differences in efficacy and hypoglycemic risk between CSII, using short-acting analogs, and MDI, in patients with type 1 diabetes.
	2. Methodik Population: Pat mit DM Typ 1 Intervention continuous subcutaneous insulin injection (CSII)

	Komparator multiple daily insulin injections (MDI) using short-actinginsulin analogs. Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie Studiendauer: mind. 12 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis Juli 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (all open-label) (n=k.A.)
	3. Ergebnisdarstellung (11 trials) <u>HbA1c</u> When combining results of trials, HbA1c was significantly lower with CSII than with conventional insulin treatment. A significant reduction of HbA1c with CSII was observed either with lispro [-0.2 (-0.4; -0.1)%, P = 0.001] or aspart [-0.6 (-1.0; -0.2)%; P = 0.002]. Furthermore, a significant improvement of HbA1c with CSII was detected in trials using different prandial (lispro or aspart) and basal (glargine or NPH) insulins in MDI (data not shown). CSII produced a significant advantage over MDI in trials enrolling patients with a mean age [10 years (-0.3 [-0.4; -0.2]%; P\0.001), but not in studies performed on younger subjects (-0.1 [-0.5; 0.3]%; P = 0.48). <u>Hypoglycemia</u> A formal meta-analysis on the overall incidence of hypoglycemia could not be performed, because this information was not consistently reported across trials (i.e., some studies reported number of events or incidence rates, but not the number of patients with at least one event). Sixteen and 21 patients in CSII and comparator groups, respectively, experienced at least one episode of severe hypoglycemia; the difference between treatment arms was not significant (MH-OR 0.80[0.39;1.63]; P = 0.53).
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren • The type of prandial and basal insulin in MDI was not consistent across trials. Shortacting insulin analogs produce a significant reduction of HbA1c in type 1 diabetic patients in comparison with RHI therefore, the comparison of short-analogs as CSII with RHI as MDI could produce a bias in favor of CSII. This could account for the greater reduction of HbA1c reported in a recent meta-analysis of CSII versus MDI, which included also a large number of trials with RHI • Unfortunately, a formal metaanalysis on the effects of CSII on quality of life is prevented by the heterogeneity of methods used across trials for the assessment of this parameter.
OHTAS, 2009 [1] (Ontario Health	1. Fragestellung The objective of this analysis is to review the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pumps as compared to multiple

Technology Assessment) Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Pumps for Type 1 and Type 2 Adult Diabetic Populations: An Evidence-Based Analysis	daily injections (MDI) for the type 1 and type 2 adult diabetics. **Questions (nur bzgl. Typ 1)** A. Are CSII pumps more effective than MDI for improving glycemic control in adults (≥19 years) with type 1 diabetes? B. Are CSII pumps more effective than MDI for improving additional outcomes related to diabetes such as QoL?
	2. Methodik Population: Pat mit DM (hier nur dargestellt: Typ 1) Intervention: CSII Komparator: MDI Endpunkt: HbA1c, mean daily blood glucose, glucose variability, and frequency of hypoglycaemic events Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis 2008 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=k.A)
	3. Ergebnisdarstellung While efficacy outcomes were reported in each of the trials, a meta-analysis was not possible due to missing data around standard deviations of change values as well as missing data for the first period of the crossover arm of the trial. Meta-analysis was not possible on other outcomes (quality of life, insulin requirements, frequency of hypoglycemia) due to differences in reporting. <u>CSII pumps for the treatment of adults with type 1 diabetes:</u> a) Based on low-quality evidence, CSII pumps confer a statistically significant but not clinically significant reduction in HbA1c and mean daily blood glucose as compared to MDI in adults with type 1 diabetes (>19 years). b) CSII pumps also confer a statistically significant reduction in glucose variability as compared to MDI in adults with type 1 diabetes (>19 years) however the clinical significance is unknown. c) There is indirect evidence that the use of newer long-acting insulins (e.g. insulin glargine) in MDI regimens result in less of a difference between MDI and CSII compared to differences between MDI and CSII in which older insulins are used. d) There is conflicting evidence regarding both mild and severe hypoglycemic events in this population when using CSII pumps as compared to MDI. These findings are based on very low-quality evidence. e) There is an improved quality of life for patients using CSII pumps as compared to MDI however, limitations exist with this evidence. f) Significant limitations of the literature exist specifically: • All studies sponsored by insulin pump manufacturers • All studies used crossover design • Prior treatment regimens varied

	• Types of insulins used in study varied (NPH vs. glargine) • Generalizability of studies in question as populations were highly motivated and half of studies used insulin pens as the mode of delivery for MDI) g) One short-term study concluded that pumps are cost-effective, although this was based on limited data and longer term models are required to estimate the long-term costs and effects of pumps compared to MDI in adults with type 1 diabetes.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren **Quality of Evidence :** • Overall, the body of evidence was downgraded from high to low due to study quality and issues with directness as identified using the GRADE quality assessment tool. • While blinding of patient to intervention/control was not feasible in these studies, blinding of study personnel during outcome assessment and allocation concealment were generally lacking. • Trials reported consistent results for the outcomes HbA1c, mean blood glucose and glucose variability, but the directness or generalizability of studies, particularly with respect to the generalizability of the diabetic population, was questionable as most trials used highly motivated populations with fairly good glycemic control. • In addition, the populations in each of the studies varied with respect to prior treatment regimens, which may not be generalizable to the population eligible for pumps in Ontario. • For the outcome of hypoglycaemic events the evidence was further downgraded to very low since there was conflicting evidence between studies with respect to the frequency of mild and severe hypoglycaemic events in patients using CSII pumps as compared to CSII. ➔ The GRADE quality of evidence for the use of CSII in adults with type 1 diabetes is therefore low to very low and any estimate of effect is, therefore, uncertain.
Szypowska , 2009[15] Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis.	1. Fragestellung The aim of the study was to compare the effect of treatment with detemir insulin vs. NPH insulin on metabolic control, hypoglycemic episodes, and body weight gain in patients with type 1 diabetes by means of a systematic review and a meta-analysis.
	2. Methodik Population: Pat mit DM Typ 1 Intervention: Insulin detemir Komparator: NPH Insulin Endpunkt: HbA1C, FPG, Gewicht, Hypoglykämien Studiendauer: mind. 12 Wochen Suchzeitraum der syst. Recherche bis Nov 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 davon 3

	unveröffentlichte (n=3825, davon 3048 Erwachsene)
	3. Ergebnisdarstellung - All studies were open-label, no double-dummy HbA1C (10 trials, Erwachsene und Kinder) In 5 studies, detemir was significantly better than NPH insulin and in 5 studies it was not inferior to NPH insulin in terms of HbA1c improvement. A meta-analysis of data from 3758 participants showed a significant reduction in HbA1c levels (WMD –0.073, 95% CI –0.135 to –0.011, P = 0.021) for patients managed with insulin detemir compared with patients treated with NPH insulin The included studies were homogenous (I2 = 0%). Statistically significant effect was noticed in adults (7 RCTs; WMD –0.084, 95% CI –0.150 to –0.019, P = 0.011), but not in children (3 RCTs; P = 0.792); in patients with baseline HbA1c ≥8 mg% (7 RCTs; WMD –0.102, 95% CI –0.172 to –0.032, P = 0.004), but not in patients with a better baseline glycemic control (3 RCTs; P = 0.684); in studies lasting not more than 6 months (7 RCTs; WMD –0.076, 95% CI –0.148 to –0.004, P = 0.037), but not in longer studies (3 RCTs, P = 0.603). Hypoglycemic episodes (10 trials, Erwachsene und Kinder) All of the studies except 2 reported the number of patients with all-day hypoglycemic episodes and nocturnal hypoglycemic episodes. Meta-analysis of data from 3096 participants showed significant reduction of the number of patients with all-day hypoglycemic episodes in the detemir group compared with the NPH group (RR 0.978, 95% CI 0.961–0.996, P = 0.016), with an estimated risk difference (RD) of –0.02 (95% CI –0.037–0.003, P = 0.02). Pooled results from 3304 patients showed that lower number of participants managed with detemir had nocturnal hypoglycemic episodes, compared with participants treated with NPH (RR 0.877, 95% CI 0.816–0.942, P <0.001), with an estimated RD of –0.076 (95% CI –0.116 to –0.036, P <0.001). Severe hypoglycemic episodes (Erwachsene und Kinder) Data regarding hypoglycemic episodes (24 hours/diurnal) requiring assistance from another person was available from 8 studies. A meta-analysis of data from 3149 participants showed 34% relative risk reduction of severe hypoglycemic episodes in patients managed with detemir compared with patients treated with NPH (RR 0.665, 95% CI 0.547–0.810, P <0.001), with an estimated RD of –0.028 (95% CI –0.049 to –0.007, P = 0.008).
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren • Some of the trials included had limitations in their methodology. • There was a lack of blinding in all of the studies. • We incorporated 1 crossover study, the others had a parallel design In a crossover trial, treatment is assessed on the

	same patients allowing for comparison at the individual rather than the group level, and fewer patients are required to achieve a similar precision to a parallel group trial. In the interpretation of the analysis, the limitations of a crossover trial should be considered. • The study was sponsored by the Medical University of Warsaw. • NovoNordisk sponsored foreign medical writing company to edit the language of the paper, after the study was done and the paper was written.
Leelarathna, 2011 [10] Diabetes: glycaemic control in type 1	1. Fragestellung What are the effects of different insulin regimens or frequency of blood glucose monitoring in adults and adolescents with type 1 diabetes? What are the effects of intensive treatment programmes, psychological interventions, and educational interventions in adults and adolescents with type 1 diabetes?
	2. Methodik Population: Pat mit DM Typ 1 Intervention/ Komparator: k.A. Endpunkt: k.A. Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche nach RCT, Übersichtsarbeiten oder Observationsstudien bis Feb. 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 43
	3. Ergebnisdarstellung Hier nur Darstellung der Ergebnisse zur Frage: What are the effects of different insulin regimens or frequency of blood glucose monitoring in adults and adolescents with type 1 diabetes? CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION (CSII) VERSUS MULTIPLE DAILY SUBCUTANEOUS INSULIN INJECTIONS (MDI) <u>Glycaemic control</u> *Continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily subcutaneous insulin injections:* Continuous subcutaneous insulin infusion may be more effective than multiple daily subcutaneous insulin injections at improving glycaemic control in adults with type 1 diabetes, but we don't know about in adolescents (very low-quality evidence). We found 5 systematic reviews (search dates 2005, 2006, 2007, and 2009) and one subsequent RCT comparing continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple daily subcutaneous injections (MDI). The reviews performed slightly different analyses, had different inclusion criteria, and reported on different outcomes. Most RCTs were open label, and most were old and did not use contemporary regimens (pumps, insulins). We also found some data on the occurrence of ketoacidosis with the use of earlier insulin pumps.

	Quality of life *Continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily subcutaneous insulin injections:* Continuous subcutaneous insulin infusion may be more effective than multiple daily subcutaneous insulin injections at improving some quality of life measures in adults with type 1 diabetes. (very low-quality evidence).
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren **Comment - Clinical guide:** Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) has been available for >30 years and has been a valuable tool in the management of type 1 diabetes. Over time, the reliability and functionality of insulin pumps have improved, with some of the newer pumps also having additional features such as insulin bolus calculators, ability to modify the rate of delivery of meal-time insulin bolus (square wave and dual wave bolus), and display of continuous glucose measurements obtained via a separate sensor to facilitate insulin dose adjustments and hypoglycaemia monitoring. Furthermore, clinical resources including trained healthcare professionals and structured education programmes are increasingly available to the individual insulin pump user. The evidence presented here based on available RCT data shows that use of CSII in broad adult populations with type 1 diabetes is associated with a relatively modest, albeit clinically significant, improvement in glycaemic control as measured by HbA1c in the range of 3.3 mmol/mol to 7.7 mmol/mol (0.3% to 0.7%). CSII may offer improvement in health-related quality of life outcomes and may reduce the frequency of severe hypoglycaemia in those at highest risk. The available evidence does not support a reduction in non-severe hypoglycaemia. Although we have not reported on observational studies, overall, these studies have shown a much greater benefit with CSII than that observed in RCTs. The inclusion of non-randomised studies was based on the premise that people enrolled in observational studies would more closely resemble CSII users in routine clinical practice. The guidance also mentioned that specific but infrequent complications of CSII included reactions and occasional infection of the cannula site, tube blockage, and pump malfunction. One of the limitations of the available systematic reviews is the limited number of RCTs that used long-acting insulin analogues in the MDI arm. The available evidence from the few such studies shows no difference between CSII and MDI in terms of HbA1c. Furthermore, there is insufficient evidence regarding the effects of long-term CSII use on complications and mortality. Reassuringly, the reported increased risk of diabetic ketoacidosis with the earlier generations of pump devices does not seem to be apparent in more recent studies. This may reflect both improvements in technology and improved delivery of patient education. People using CSII remain at increased risk of ketosis if the insulin delivery is interrupted for any reason

	.Hinweise durch FB Med Die Übersichtsarbeit hat eher den Charakter einer Leitlinie.

DDG, 2011 [3] Therapie des Typ-1-Diabetes	S3- Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft Fragestellung: Durch die vorliegende Leitlinie soll eine adäquate Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sichergestellt werden. Ziel ist es, die Rate an diabetesassoziierten Komplikationen und diabetesassoziierten Folgeschäden zu senken und die Lebensqualität zu verbessern.

Methodik (gesonderter Methodenreport ist online verfügbar.)

Grundlage der Leitlinie: syst. Literatur- und Leitlinienrecherche, Konsensusverfahren (siehe Methodenreport)

Suchzeitraum: von 2006 bis 2009 (als Update zur letzten Aktualisierung 2007)

LoE entsprechend SIGN Kategorien (s.u.)

GoR

Nomenklatur	Beschreibung	Empfehlungsgrad
Soll	Starke Empfehlung	A
Sollte	Empfehlung	B
Kann	Offen	O

Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie. Die Empfehlungsgrade der Empfehlungen werden durch die Mitglieder der Leitliniengruppe im Rahmen des formalen Konsensverfahrens festgelegt (siehe hierzu den Methodenreport zu dieser Leitlinie).

Der Empfehlungsgrad einer Empfehlung wird unter Berücksichtigung des Evidenzgrads der für die Empfehlung berücksichtigten Studien festgelegt. Eine hohe Evidenzklasse (1a, 1b bzw. 1++, 1+ oder all-or-none) wird in der Regel zu einer starken Empfehlung führen.

In die Vergabe der Empfehlungsgrade gehen neben der zugrunde liegenden Evidenz aber auch weitere Aspekte ein, wie die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Effektstärken und Konsistenz der Studienergebnisse; Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag oder ethische Verpflichtungen. Auch Patientenpräferenzen werden berücksichtigt. Die Gründe für die Stärke einer Empfehlung im Verhältnis zum Evidenzgrad werden in den Hintergrundtexten erläutert.

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezi-

fischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet.

Minderheitenvoten / Sondervoten: Wünschte eine einzelne der beteiligten Organisationen oder eine Person der Leitliniengruppe bei Ablehnung einer Empfehlung ausdrücklich eine abweichende Empfehlung bzw. ein abweichendes Statement, wird dies als Minderheitsvotum geführt. Hiermit sollen die unterschiedlichen Interpretationen der Evidenzlage für den Leser transparent gemacht werden.

Empfehlungen

Die Indikation für eine Insulintherapie ist bei Typ-1-Diabetes immer und lebenslang gegeben.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes beeinflussen folgende Faktoren die adäquate Insulinersatztherapie: a. das Ausmaß des Insulindefizits, b. die individuelle Insulinempfindlichkeit unter Berücksichtigung von BMI (Body Mass Index), körperlicher Aktivität, Vorliegen weiterer Erkrankungen und Einnahme von Medikamenten, c. die Pharmakokinetik und -dynamik der verwendeten Insulinpräparate (siehe dort), d. die Nahrungszufuhr.	Statement
Die intensivierte Insulintherapie sollte der Behandlungsstandard bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sein.	B
Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll die Insulintherapie im Rahmen einer strukturierten Diabetesbetreuung erfolgen. Ebenso soll die Schulung strukturiert erfolgen.	A
Menschen mit Typ-1-Diabetes bedürfen langfristig einer umfassenden spezialisierten ambulanten Versorgung oder einer spezialisierten ambulanten Mitbetreuung.	Statement
Minderheitsvotum (DEGAM) Bei unzureichender Blutglukoseeinstellung und Lebensqualität oder zu erwartender Verbesserung bei drohenden bzw. aufgetretenen Folgeerkrankungen soll eine spezialisierte ambulante Versorgung oder Mitbetreuung angeboten werden.	Statement
Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte der Ein-	B

	satz einer Insulinpumpentherapie bei persistierend hohem HbA1c-Wert trotz intensivierter Insulintherapie überprüft werden.	
	Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes kann eine Insulinpumpentherapie bei folgenden Konstellationen angeboten werden: • bei häufig unregelmäßigem Tagesablauf • zur Verbesserung der Lebensqualität • bei rezidivierenden schweren Hypoglykämien trotz intensivierter Insulintherapie einschließlich dem Einsatz von Analoginsulinen • bei geplanter Schwangerschaft (Beginn präkonzeptionell) ➔ Expertenkonsens	0
	Voraussetzungen für den Beginn einer Insulinpumpentherapie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind: • Beherrschung einer intensivierten Insulintherapie durch den Patienten, • die Sicherstellung der Betreuung durch eine diabetologische Einrichtung mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulinpumpen, • ein spezielles Training durch das jeweilige Schulungsteam dieserEinrichtung, • Prüfung der ausreichenden Motivation und Zuverlässigkeit des Patienten durch die Mitarbeiter der Einrichtung. ➔ Expertenkonsens	Statement
	Insulinarten	
	Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloga (kurzwirksame oder langwirksame) eingesetzt werden.	A
	Sondervotum Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen bevorzugt Humaninsuline (Normalinsulin oder Verzögerungsinsulin) eingesetzt werden. Expertenmeinung, dass notwendige Langzeitstudien zu Insulinanaloga fehlen.	A
	Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes kommen kurzwirksame und langwirksame Insulinanaloga vor allem dann in Frage, wenn Hypoglykämien ein relevantes Problem darstellen.	Statement

	➔ Expertenkonsens	
	Minderheitsvotum (DEGAM) Der Einsatz von Insulinanaloga bietet sich nur an, wenn durch die besondere Pharmakokinetik individuelle Blutglukoseziele unter Vermeidung von Hypoglykämien verbessert werden können. ➔ Expertenkonsens	Statement
	Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen über die Pharmakodynamik hinsichtlich des Spritz-Ess-Abstands bei Humaninsulinen und Analoginsulinen aufgeklärt werden. Ein verbindlicher Spritz-Ess-Abstand für Humaninsulin ist aus der Literatur nicht abzuleiten.	A

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 [14] Management of diabetes - A national clinical guideline	Fragestellung This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes.
	Methodik Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite)

LEVELS OF EVIDENCE	
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1−	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal

3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GRADES OF RECOMMENDATION (GoR)	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1^{++}, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1^{+}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2^{++}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies 1^{++}or 1^{+}
C	A body of evidence including studies rated as 2^{+}, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 2^{++}
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2^{+}
√ GOOD PRACTICE POINTS	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Empfehlungen	GoR
Medications other than insulin presently have no role in the management of type 1 diabetes in young people.	√
Intensive insulin therapy should be delivered as part of a comprehensive support package.	B
An intensified treatment regimen for adults with type 1 diabetes should include either regular human or rapid-acting insulin analogues.	B
Basal insulin analogues are recommended in adults with type 1 diabetes who are experiencing severe or nocturnal hypoglycaemia and who are using an intensified insulin regimen. Adults with type 1 diabetes who are not experiencing severe or nocturnal hypoglycaemia may use basal anologues or NPH insulin.	B

	CSII therapy is associated with modest improvements in glycaemic control and should be considered for patients unable to achieve their glycaemic targets.	A
	CSII therapy should be considered in patients who experience recurring episodes of severe hypoglycaemia.	B
	To reduce the risk of long term microvascular complications, the target for all young people with diabetes is the optimising of glycaemic control towards a normal level.	A
	An insulin pump is recommended for those with very low basal insulin requirements (such as infants and very young children), for whom even small doses of basal insulin analogue may result in hypoglycaemia. Pump therapy should be available from a local multidisciplinary pump clinic for patients who have undertaken structured education. Targets for improvement in HbA1c and/or reduction in hypoglycaemia should be agreed by patients using CSII therapy and their multidisciplinary diabetes care team. Progress against targets should be monitored and, if appropriate, alternative treatment strategies should be offered.	√

American Diabetes Association, 2014 [2] Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2014	Fragestellung These standards of care are intended to provide clinicians, patients, researchers, payers, and other interested individuals with the components of diabetes care, general treatment goals, and tools to evaluate the quality of care.
	Methodik (Hinweise zur Methodik finden sich in einem gesonderten Dokument online) Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche Suchzeitraum bis 2013 (Update einer älteren Version) GoR: ohne Gewichtung LoE

ADA evidence grading system for clinical practice recommendations	
A	Clear evidence from well-conducted, generalizable,

		RCTs that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
	B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study
	C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies • Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation
	E	Expert consensus or clinical experience
	Empfehlungen • Pharmacologic and overall approaches to treatment – Insulin therapy for type 1 diabetes • Most people with type 1 diabetes should be treated with MDI injections (three to four injections per day of basal and prandial insulin) or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). → A • Most people with type 1 diabetes should be educated in how to match prandial insulin dose to carbohydrate intake, premeal blood glucose, and anticipated activity. → E • Most people with type 1 diabetes should use insulin analogs	

	to reduce hypoglycemia risk. → A
	Hinweis FB Med Empfehlungen ohne Angabe von LoE

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 08.01.2014

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees
2	diabetes mellitus type 1:ti,ab,kw or type 1 diabet*:ti,ab,kw or diabetes mellitus type I:ti,ab,kw or type I diabet*:ti,ab,kw
3	diabet*:ti,ab,kw and mellitus*:ti,ab,kw and (typ*1 or type*1 or T1 or T*1 or typ*1 or type*I or TI):ti,ab,kw
4	#1 or #2 or #3
5	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
6	metformin: ti,ab,kw
7	#5 or #6
8	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
9	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or (Dipeptidyl-Peptidase 4 or Dipeptidyl Peptidase 4 or Dipeptidyl-Peptidase IV or Dipeptidyl Peptidase IV):ti,ab,kw
10	(gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw
11	#8 or #9 or #10
12	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
13	sulfonylurea*:ti,ab,kw
14	#12 or #13
15	MeSH descriptor: [Insulin] explode all trees
16	insulin*:ti,ab,kw or hyperglycemia:ti,ab,kw or hyperglycemic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
17	#15 or #16
18	sglt*2:ti,ab,kw or “sglt2”:ti,ab,kw or (“sodium glucose cotransporter2” :ti,ab,kw) or “sodium glucose co*transporter*2”:ti,ab,kw
19	#7 or #11 or #14 or #17 or #18
20	#4 and #19
21	#4 and #19 from 2009 to 2014

SR, HTAs in PubMed am 08.01.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 1[MeSH Terms]
2	((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Typ1[Title/Abstract]) OR Type*1[Title/Abstract]) OR T*1[Title/Abstract]) OR T1[Title/Abstract]) OR TypeI[Title/Abstract]) OR Type*I[Title/Abstract]) OR TI[Title/Abstract]) OR T*I[Title/Abstract])
3	(#1) OR #2
4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]
6	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase

	4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]
11	(#10) OR #9
12	(“sglt*2”[Title/Abstract]) OR “sglt2”[Title/Abstract]
13	(“sodium glucose cotransporter2”[Title/Abstract]) OR “sodium glucose co*transporter*2”[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	(((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
18	(#17) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
19	(#17) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
20	(#18) OR #19
21	(#20) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/08"[PDAT])
	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract]
	(#20) AND #21
	(#22) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/08"[PDAT])

Leitlinien in PM am 08.01.2014

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 1[MeSH Terms]
2	((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND ((((((((Typ1[Title/Abstract]) OR Type*1[Title/Abstract]) OR T*1[Title/Abstract]) OR T1[Title/Abstract]) OR TypeI[Title/Abstract]) OR Type*I[Title/Abstract]) OR TI[Title/Abstract]) OR T*I[Title/Abstract])
3	(#1) OR #2
4	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]
5	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]
6	(((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Di-

	peptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]
7	(#6) OR #5
8	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea*[Title/Abstract]
9	Insulins[MeSH Terms] OR Insulin[MeSH Terms]
10	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglyce-mic*[Title/Abstract]
11	(#10) OR #9
12	(“sglt*2”[Title/Abstract]) OR “sglt2”[Title/Abstract]
13	(“sodium glucose cotransporter2”[Title/Abstract]) OR “sodium glucose co*transporter*2”[Title/Abstract]
14	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])
15	((#12) OR #13) OR #14
16	(((#4) OR #7) OR #8) OR #11 OR #15
17	(#3) AND #16
22	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])
23	(#22) AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2014/01/08"[PDAT])

Literatur:

1. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Pumps for Type 1 and Type 2 Adult Diabetic Populations: An Evidence-Based Analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2009; 9 (20): 1-58.

2. **American Diabetes Association**. Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl 1): 14-80.

3. **Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Gölz S, Martin S**. Therapie des Typ-1-Diabetes1 S-3 Leitlinie, Version 1.0 ; (AWMF-Reg.-Nr. 057/013). Berlin (Ger): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e V (AWMF)

4. **Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM**. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (3): 729-40.

5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-662/2008-05-15-DMP-Dia1-Aktualisierung_Be.pdf, Zugriff am 27.01.2014.

6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 (A5-02). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007; (IQWiG-Berichte - Jahr: 2007 Nr. 22): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a08_01_kurzwirksame_insulinanaloga_bei_kindern_und_jugendlichen_mit_diabetes_mellitus_typ_1_nachfolgeauftrag.1112.html, Zugriff am 09.01.2014.

7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2010; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a05_01_langwirksame_insulinanaloga_zur_behandlung_des_diabetes_mellitus_typ_1.1197.html, Zugriff am 09.01.2014.

8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 1, Vers. 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011; (IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 88): https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/versorgungsqualitat/v09_03_systematische_leitlinienrecherche_und_bewertung_sowie_extraktion_neuer_und_relevanter_empfehlungen_fur_das_dmp_diabetes_mellitus_typ_1.1252.html, Zugriff am 09.01.2014.

9. **Jacobsen IB, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Vach W, Beck-Nielsen H**. Evidence-based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2009; 86 (1): 1-10.

10. **Leelarathna L, Guzder R, Muralidhara K, Evans ML**. Diabetes: glycaemic control in type 1. Clin Evid (Online) 2011; 2011

11. **Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J**. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010; (1): CD005103.

12. **Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E**. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. Acta Diabetol 2010; 47 Suppl 1 77-81.

13. **Monami M, Marchionni N, Mannucci E**. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2009; 11 (4): 372-8.

14. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network**. Management of diabetes. A national clinical guideline; No.116. Edinburgh: SIGN 2010; http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf, Zugriff am 09.01.2014.

15. **Szypowska A, Golicki D, Groele L, Pankowska E**. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Pol Arch Med Wewn 2011; 121 (7-8): 237-46.