



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 (neues Anwendungsgebiet)

Vom 4. Dezember 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	9
4. Verfahrensablauf	9
5. Beschluss	11
6. Anhang	19
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	19
B. Bewertungsverfahren	24
1. Bewertungsgrundlagen	24
2. Bewertungsentscheidung	24
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
2.2 Nutzenbewertung	24
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	24
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24
2.2.4 Therapiekosten	25
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	32
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	33
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	33
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	33

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	34
5.1	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	34
5.2	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	65
5.3	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	72
D.	Anlagen.....	76
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	76
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	84

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

Der Wirkstoff Insulin degludec wurde am 1. Mai 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. In seiner Sitzung am 16. Oktober 2014 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Insulin degludec im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 7. Mai 2014 hat Insulin degludec die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet (Insulin degludec in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen) erhalten, das als größere Änderung des Typs II nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird. Mit Schreiben vom 22. April 2014 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, rechtzeitig, d.h. innerhalb von vier Wochen nach Zulassung des neuen Anwendungsgebietes oder der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über eine Genehmigung für eine Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008, ein vollständiges Dossier beim G-BA einzureichen.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, erfolgt und der Zusatznutzen von Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 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.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Insulin degludec (Tresiba®)
(neues Anwendungsgebiet vom 7. Mai 2014)

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln: Erweiterung des Anwendungsgebietes um die Kombination von Insulin degludec mit GLP-1-Rezeptoragonisten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba allein oder in einer Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Bolusinsulin angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombination mit einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin) ist:

Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)

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.

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.

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 Herzinfarkt- und Diabetesrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{1,2}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt³.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet³ 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 Anwendungsge-

¹ 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.

² 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.

³ Kombination mit Insulin.

biet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-1-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. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist somit eine Humaninsulintherapie in Kombination mit Metformin, gegebenenfalls Humaninsulin allein, indiziert.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) wie folgt bewertet:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V)

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

Bei den 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 lediglich geschätzt werden können.

Im Beschluss berücksichtigt der G-BA die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen. Unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheiten sowie Angaben zu Verordnungen der GLP1-Rezeptoragonisten⁴ kann insgesamt von einer Überschätzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ausgegangen werden.

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: 16. Oktober 2014):

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

⁴ Arzneiverordnungs-Report 2014

2.4 Therapiekosten

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

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an I.E / Tabletten bzw. Einzeldosen (Injektionen) 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.

Beispielhaft für die Kombination des zu bewertenden Arzneimittels Insulin degludec mit GLP-1-Rezeptoragonisten ist die Kombination mit Liraglutid aufgeführt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung für Insulin degludec und Liraglutid sowie für Humaninsulin und Metformin wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Insulin degludec ist gemäß Fachinformation⁵ eine einmal tägliche Anwendung vorgesehen und der Behandlungsmodus entsprechend als „kontinuierlich, 1 x täglich“ dargestellt.

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 (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) 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^{6,7}. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen.

Gemäß Fachinformation⁸ 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 Körpergewicht 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.

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

⁵ Fachinformation Insulin degludec (Tresiba®), Stand: Mai 2014

⁶ J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20–24

⁷ Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013

⁸ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Juli 2012

lung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin / Tablette zugrunde gelegt.

Kosten:

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

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen bzw. Einzeldosen (Injektionen) nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen/Einzeldosen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung bzw. Einzeldosen, 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 (NPH-Insulin) wurden die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt. Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin oder wenn Metformin laut Fachinformation nicht geeignet ist, ist 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, bzw. im Falle einer intensivierten konventionellen Insulintherapie wurden die Kosten für Humaninsulin basal NPH (Basalinsulin) zugrunde gelegt, für Bolusinsulin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren die Kosten auf Humaninsulin.

Beispielhaft für eine Kombination von Insulin degludec mit GLP-1-Rezeptoragonisten wurden die Kosten für Liraglutid zugrunde gelegt; bei Kombination von Insulin degludec mit anderen GLP-1-Rezeptoragonisten 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. Regelmäßige 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.

Für das zu bewertende Arzneimittel Insulin degludec in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten (hier exemplarisch Liraglutid) fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin bzw. Mischinsulin) bei 1-mal täglicher Gabe des Humaninsulins bzw. Mischinsulins an; bei Kombination von Insulin degludec mit anderen GLP-1-Rezeptoragonisten sind hiervon abweichende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen möglich.

Im Falle einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) entstehen dagegen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel Insulin degludec in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten (hier exemplarisch Liraglutid); bei Kombination von Insulin degludec mit anderen GLP-1-Rezeptoragonisten sind hiervon abweichende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen möglich.

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 mit den erforderlichen Nachweisen nach § 35a Absatz 1 i. V. m. 5. Kapitel § 9 VerFO für die Nutzenbewertung des Arzneimittels wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. September 2014 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 28. Oktober 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 25. November 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Dezember 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 Vergleichs- therapie
AG § 35a	14. Oktober 2014	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhö- rung
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. November 2014 18. November 2014	Beratung über die Beschlussempfehlung und Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	4. Dezember 2014	Beschlussfassung über die Änderung der An- lage XII AM-RL

Berlin, den 4. Dezember 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 (neues Anwendungsgebiet)

Vom 4. Dezember 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. Dezember 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 16. Oktober 2014 (BAnz AT 12.01.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Insulin degludec in dem Anwendungsgebiet „Diabetes mellitus bei Erwachsenen“ gemäß dem Beschluss vom 16. Oktober 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Insulin degludec

Beschluss vom: 4. Dezember 2014

In Kraft getreten am: 4. Dezember 2014

BAZ AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet (größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln), d. h. auf die Kombination von Insulin degludec mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombination mit einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin) ist:

Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin:

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

ca. 170 100 Patienten

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: 16. Oktober 2014):

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

Therapiekosten

Insulin degludec in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten⁹:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

⁹ Beispielhaft für die Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten sind die Kosten für die Kombination von Insulin degludec mit Liraglutid angegeben.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist				
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>				
Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolisulin ¹⁰)	kontinuierlich, 3 x täglich ¹¹	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung ¹²	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Insulin degludec ¹³	100 I.E. ¹⁴ / ml	37,8 - 75,6 I.E.	3 000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
Liraglutid	6 mg / ml	1,2 mg / 1,8 mg	100 - 150 Einzeldosen (180 mg) ¹⁵	365 Einzeldosen á 1,2 mg bzw. 1,8 mg

¹⁰ schnell wirkendes Humaninsulin

¹¹ zu den Hauptmahlzeiten

¹² jeweils größte Packung

¹³ durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. / kg KG / Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“)

¹⁴ 1 Einheit (E) Insulin degludec entspricht 1 I.E. Humaninsulin.

¹⁵ Jeder Fertigpen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 - 15 Einzeldosen. Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigpens erhältlich.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung ¹²	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹³	100 I.E. / ml	37,8 - 75,6 I.E.	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
Metformin	1000 mg ¹⁶	1000 - 3000 mg	180	365 - 1095 Tabletten
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist				
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>				
Mischinsulin ¹³	100 I.E. / ml	37,8 - 75,6 I.E.	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u> ¹³				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	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)	100 I.E. / ml	15,12 - 45,36 I.E. ¹⁷	3 000 I.E.	5 518,8 - 16 556,4 I.E.

¹⁶ Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1000 - 3000 mg.

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:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹⁸	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Insulin degludec	243,66 €	228,98 € [1,80 € ¹⁹ ; 12,88 € ²⁰]
Liraglutid	570,64 €	537,85 € [1,80 € ¹⁹ ; 30,99 € ¹⁹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)		
Humaninsulin ²¹ (NPH-Insulin)	89,64 €	81,62 € [1,80 € ¹⁹ ; 6,22 € ¹⁹]
Metformin ²¹	18,78 €	16,36 € [1,80 € ¹⁹ ; 0,62 € ¹⁹]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist		
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin ²¹	89,64 €	81,62 € [1,80 € ¹⁹ ; 6,22 € ¹⁹]
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u> ¹³ Humaninsulin (NPH-Insulin) ²¹	89,64 €	81,62 € [1,80 € ¹⁹ ; 6,22 € ¹⁹]
Humaninsulin (Bolusinsulin) ²¹	89,64 €	81,62 € [1,80 € ¹⁹ ; 6,22 € ¹⁹]

Stand Lauer-Tabax: 1. Oktober 2014

¹⁸ jeweils größte Packung

¹⁹ Rabatt nach §130 SGB V

²⁰ Rabatt nach § 130a SGB V

²¹ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung ²²	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten ^{9,23})	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie - <u>intensivierte konventionelle Insulintherapie</u> (NPH-Insulin + Bolusinsulin) ²⁴	Einmalnadeln	22,80 €	2 - 3	730 -1095	166,44 - 249,66 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Insulin degludec + Liraglutid ⁹	2361,84 - 4069,31 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Einmalnadeln) ²³	83,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,54 - 850,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation	

²² Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Oktober 2014

²³ Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel Insulin degludec in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten (exemplarisch in Kombination mit Liraglutid) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin (Mischinsulin)) bei 1 x tgl. Gabe von NPH-Insulin bzw. Mischinsulin

²⁴ Im Falle einer ICT (NPH-Insulin + Bolusinsulin) entstehen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten; hier exemplarisch Liraglutid)

nicht geeignet ist)	
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist:	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,37 - 750,74 €
oder	
Intensivierte konventionelle Insulintherapie (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	375,37 - 750,74 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Einmalnadeln) ²⁴	166,44 - 249,66 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. Dezember 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 4. Dezember 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



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
(neues Anwendungsgebiet)**

Vom 4. Dezember 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. Dezember 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 16. Oktober 2014 (BAnz AT 12.01.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Insulin degludec in dem Anwendungsgebiet „Diabetes mellitus bei Erwachsenen“ gemäß dem Beschluss vom 16. Oktober 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Insulin degludec

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet (größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln), d. h. auf die Kombination von Insulin degludec mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombination mit einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin) ist:

Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin:

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

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

ca. 170 100 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: 16. Oktober 2014):

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

**4. Therapiekosten**Insulin degludec in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten¹:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)

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 nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist

Konventionelle Insulintherapie				
Mischinsulin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Intensivierte konventionelle Insulintherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin ²)	kontinuierlich, 3 x täglich ³	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung ⁴	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Insulin degludec ⁵	100 I.E. ⁶ /ml	37,8 – 75,6 I.E.	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Liraglutid	6 mg/ml	1,2 mg/1,8 mg	100 – 150 Einzeldosen (180 mg) ⁷	365 Einzeldosen á 1,2 mg bzw. 1,8 mg

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)

Humaninsulin (NPH-Insulin) ⁵	100 I.E./ml	37,8 – 75,6 I.E.	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin	1 000 mg ⁸	1 000 – 3 000 mg	180	365 – 1 095 Tabletten

¹ Beispielfür die Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten sind die Kosten für die Kombination von Insulin degludec mit Liraglutid angegeben.² schnell wirkendes Humaninsulin.³ zu den Hauptmahlzeiten.⁴ jeweils größte Packung.⁵ durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“).⁶ 1 Einheit (E) Insulin degludec entspricht 1 I.E. Humaninsulin.⁷ Jeder Fertigpens enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 bis 15 Einzeldosen. Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigpens erhältlich.⁸ Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1 000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1 000 – 3 000 mg.



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung ⁴	Jahresdurchschnittsverbrauch
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist				
Konventionelle Insulintherapie				
Mischinsulin ⁵	100 I.E./ml	37,8 – 75,6 I.E.	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Intensivierte konventionelle Insulintherapie ⁵				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E./ml	15,12 – 45,36 I.E. ⁹	3 000 I.E.	5 518,8 – 16 556,4 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	100 I.E./ml	15,12 – 45,36 I.E. ⁹	3 000 I.E.	5 518,8 – 16 556,4 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹⁰	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Insulin degludec	243,66 €	228,98 € [1,80 € ¹¹ ; 12,88 € ¹²]
Liraglutid	570,64 €	537,85 € [1,80 € ¹¹ ; 30,99 € ¹²]

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)

Humaninsulin ¹³ (NPH-Insulin)	89,64 €	81,62 € [1,80 € ¹¹ ; 6,22 € ¹²]
Metformin ¹³	18,78 €	16,36 € [1,80 € ¹¹ ; 0,62 € ¹²]

Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist

Konventionelle Insulintherapie	89,64 €	81,62 € [1,80 € ¹¹ ; 6,22 € ¹²]
Mischinsulin ¹³		
Intensivierte konventionelle Insulintherapie ⁵		
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹³	89,64 €	81,62 € [1,80 € ¹¹ ; 6,22 € ¹²]
Humaninsulin (Bolusinsulin) ¹³	89,64 €	81,62 € [1,80 € ¹¹ ; 6,22 € ¹²]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014

⁹ 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“).

¹⁰ jeweils größte Packung.

¹¹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹² Rabatt nach § 130a SGB V.

¹³ Festbetrag.



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung ¹⁴	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten ^{1, 15})	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – intensivierte konventionelle Insulintherapie (NPH-Insulin + Bolusinsulin) ¹⁶	Einmalnadeln	22,80 €	2 – 3	730 – 1 095	166,44 – 249,66 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Insulin degludec + Liraglutid ¹	2 361,84 – 4 069,31 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Einmalnadeln) ¹⁵	83,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,54 – 850,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)	
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist: Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) oder Intensivierte konventionelle Insulintherapie (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	375,37 – 750,74 € 375,37 – 750,74 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Einmalnadeln) ¹⁶	166,44 – 249,66 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. Dezember 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 4. Dezember 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende
Hecken¹⁴ Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Oktober 2014.¹⁵ Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel Insulin degludec in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten (exemplarisch in Kombination mit Liraglutid) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin [Mischinsulin]) bei 1 x tgl. Gabe von NPH-Insulin bzw. Mischinsulin.¹⁶ Im Falle einer ICT (NPH-Insulin + Bolusinsulin) entstehen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten; hier exemplarisch Liraglutid).

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier für das neue Anwendungsgebiet zum Wirkstoff Insulin degludec eingereicht.

Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, erfolgt und der Zusatznutzen von Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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 Ärztesellschaften 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 \(neues Anwendungsgebiet\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen
Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2014
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2014
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel VerfO G-BA § 1 Abs. 2 Nr. 2.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier oder ein unvollständiges Dossier eingereicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/121/>

15.09.2014

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1.4 MB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-121/Info%20zur%20zVT_Insulin%20degludec_nAWG.pdf) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-121/Info%20zur%20zVT_Insulin%20degludec_nAWG.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Insulin degludec (Tresiba®) (neues Anwendungsgebiet vom 7. Mai 2014)

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln - Kombination von Insulin degludec mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba allein oder in einer Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Bolusinsulin angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombination mit einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin) ist:

Metformin plus Humaninsulin

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

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.

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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.09.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(130.0 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-548/Nutzenbewertung%20G-BA_Insulin%20degludec_nAWG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2014
- Mündliche Anhörung: 28.10.2014

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 - 2014-06-15-D-118*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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 Ärztesellschaften 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 **06.10.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Insulin degludec - 2014-06-15-D-118* 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 28.10.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.10.2014 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: Anfang Dezember 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.05.2014 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/109/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 28.10.2014 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 20.10.2014

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novo Nordisk Pharma GmbH	06.10.2014
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	18.09.2014
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.10.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Novo Nordisk Pharma GmbH	Fr. Dr. Katharina Thiele
Novo Nordisk Pharma GmbH	Hr. Dr. Marcus Niemeyer
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Hr. Dr. Franz-Werner Dippel
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Fr. Leevke Anna Schäfer
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Fr. Tina Orben
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Hr. Dr. Andrej Rasch

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novo Nordisk Pharma GmbH, Fr. Dr. Katharina Thiele	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Novo Nordisk Pharma GmbH, Hr Dr. Marcus Niemeyer	Ja					
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Hr. Dr. Franz-Werner Dippel	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Fr. Leevke Anna Schäfer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V., Fr. Tina Orben	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V., Hr. Dr. Andrej Rasch	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	06. Oktober 2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec / Tresiba® - neues Anwendungsgebiet
Stellungnahme von	<i>Novo Nordisk Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.9.2014 hat der G-BA eine Dossierbewertung zu Insulin degludec (IDeg) gemäß § 35a SGB V zu dem Auftrag A14-13 publiziert. In dieser Dossierbewertung kommt der G-BA zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Insulin degludec in Kombination mit GLP-1 Rezeptoragonisten nicht belegt werden konnte.</p> <p>Novo Nordisk möchte nachfolgend wie folgt Stellung zu dem vom G-BA veröffentlichten Beschluss nehmen.</p> <p>Novo Nordisk möchte darlegen, dass sie der Auffassung ist, dass die Änderung der SmPC keine Dossierpflicht bedingt und deshalb kein Dossier eingereicht wurde.</p> <p>Zugleich sieht Novo Nordisk die klinische Relevanz der Kombination von GLP-1 Rezeptoragonisten und Insulin als wichtige Therapieoption für die Versorgung von an Diabetes erkrankten Menschen. Vor diesem Hintergrund beschreibt Novo Nordisk nachfolgend die Daten aus den klinischen Studien von Insulin degludec & Liraglutid ohne damit der vom G-BA geforderten Dossierpflicht zu zustimmen. Die Ergebnisse dieser Studien bestätigen die klinische Relevanz der Anwendung eines Basalinsulin zusammen mit GLP-1 Rezeptoragonisten.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den einzelnen Aspekten Seite 36 ff.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossierpflichtigkeit:</p> <p>Anwendung von Insulin degludec in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>Novo Nordisk ist der Auffassung, dass der G-BA hier zu Unrecht ein neues Bewertungsverfahren für Insulin degludec eingeleitet hat. Die Änderung im Text der SmPC für Insulin degludec stellt kein neues Anwendungsgebiet i. S. d. § 2 Abs. 2 AM-NutzenV dar. Dennoch hat der G-BA Novo Nordisk am 13. Mai 2014 schriftlich aufgefordert, ein Nutzenbewertungsdossier gemäß §35a SGB V für die Anwendung von Insulin degludec mit GLP-1-Rezeptoragonisten einzureichen.</p> <p>Novo Nordisk sieht in der Änderung der SmPC von Insulin degludec jedoch keine dossierpflichtige Änderung des Anwendungsgebiets von Insulin degludec und hat daher kein neues Dossier eingereicht. Dies wurde wiederholt schriftlich mit Schreiben vom 4. Juni 2014 und 11. Juli 2014 gegenüber dem G-BA begründet. Novo Nordisk bedauert, dass der G-BA dieser Auffassung nicht inhaltlich substantiiert entgegengetreten ist.</p> <p>Novo Nordisk möchte an dieser Stelle noch einmal die Gründe für ihre Entscheidung zusammenfassen:</p> <p>Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA hat in seinem Meeting vom 17. - 20. März 2014 die Erweiterung der Zulassung von Insulin degludec in Kombination mit GLP-1 Rezeptor Agonisten unter „Type II variation; Extension of indication; Update of sections 4.2 and 5.1 of the SmPC in order to</p>	<p>Der Wirkstoff Insulin degludec wurde am 1. Mai 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. In seiner Sitzung am 16. Oktober 2014 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Insulin degludec im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen. Am 7. Mai 2014 hat Insulin degludec die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet (Insulin degludec in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen) erhalten, das als größere Änderung des Typs II nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.</p> <p>Mit Schreiben vom 22. April 2014 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, rechtzeitig, d.h. innerhalb von vier Wochen nach Zulassung des neuen Anwendungsgebietes oder der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über eine Genehmigung für eine Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008, ein vollständiges Dossier beim G-BA einzureichen.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, erfolgt und der Zusatznutzen von Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>include guidance for prescribers on the use of Insulin degludec in combination with GLP-1 receptor agonists” besprochen. Die Erweiterung der Zulassung, mit Änderungen in Kapiteln 4.2 und 5.1 zu Insulin degludec in Kombination mit GLP-1 Rezeptor Agonisten trat am 7. Mai 2014 in Kraft. Auch wenn in der EMA-Mitteilung von „Indication“ die Rede ist, handelt es sich nach der EMA ausschließlich um die Hinzufügung einer Empfehlung für die Tresiba®-Verschreiber, die das Präparat mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten kombinieren wollen. Um eine Änderung des Anwendungsgebietes im eigentlichen Wortsinne handelt es sich also nicht.</p> <p>Es wurde damit für von Insulin degludec gerade nicht die Formulierung des Anwendungsgebietes, Kapitel 4.1, und auch nicht die negative Abgrenzung im Kapitel 4.3 („Gegenanzeigen“) der SmPC durch die Änderung der Zulassung geändert.</p> <p>Vor und nach der Zulassungsänderung lautet das zugelassene Anwendungsgebiet formal:</p> <p><i>„Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.“</i></p> <p>Daher kann nach Auffassung von Novo Nordisk schon dem Wort-sinn nach nicht von einem neuen Anwendungsgebiet ausgegangen werden. Desweiteren konnte Insulin degludec schon nach dem bisherigen Zulassungstext generell zur Behandlung des Diabetes Mellitus bei Erwachsenen als Monotherapie oder auch in</p>	<p>Die gegen die Einstufung der Typ-II-Variation „Anwendung von Insulin degludec in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten“ als dossierpflichtiges neues Anwendungsgebiet vorgetragenen Einwände sind unbegründet. Gerade unter Anlegung einer von dem Stellungnehmer selbst empfohlenen formalen Betrachtungsweise erweist es sich als vertretbar, in der in Rede stehenden Zulassungsänderung von Tresiba einen dossierpflichtigen Tatbestand in Form der Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes gemäß § 2 Abs.2 AM-NutzenV zu sehen. Dies ergibt sich aus den Erläuterungen, die die EMA in der Positive Opinion vom 20. März 2014 (EMA/CHMP/164154/2014) sowie im entsprechenden Variation Assessment Report vom 20. März 2014 (EMA/CHMP/805141/2013) zur Begründung der Zulassungsänderung veröffentlicht hat. Darin heißt es wörtlich:</p> <p>„The CHMP adopted a new indication to include the combination of Tresiba with GLP-1 receptor agonists. This new indication is reflected in section 4.2 of the SmPC as follows:</p> <p>Use of Tresiba in combination with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus”. (EMA/CHMP/164154/2014)</p> <p>sowie</p> <p>“Change(s) to therapeutic indication(s) - Addition of a new therapeutic indication or modification of an approved one (EMA/CHMP/805141/2013, Seite 2 v.82).</p> <p>Aus der Wendung “new indication” (neue Indikation [Anwendungsgebiet]) ergibt sich schlüssig, dass die EMA in der Kombination von Tresiba mit GLP-1-Rezeptoragonisten ein neues Anwendungsgebiet</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombination mit anderen antidiabetisch wirkenden Arzneimitteln eingesetzt werden. Aus den Kapiteln 4.3 und 4.4 der SmPC ergaben sich ebenfalls keine Beschränkungen im Hinblick auf die Kombinierbarkeit von Insulin degludec mit anderen Antidiabetika.</p> <p>Durch die Zulassungsänderung vom Mai 2014 wurden im Wesentlichen nur Angaben zur Dosierung und Art der Anwendung geändert, i.e. Dosierungsangaben zur Kombination von Insulin degludec mit GLP-1-Rezeptoragonisten. In Kapitel 4.2 der SmPC heißt es durch die Änderung, dass mit Insulin degludec behandelte Patienten auch in einer Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt werden können.</p> <p>Daher begreift Novo Nordisk die Zulassungsänderung auch nicht als „neues Anwendungsgebiet“ i. S. d. § 2 Abs. 2 AM-NutzenV.</p> <p>Es gilt folgende Legaldefinition:</p> <p>„Ein neues Anwendungsgebiet ist ein Anwendungsgebiet, für das (...) eine neue Zulassung erteilt wird oder das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 (...) eingestuft wird.“</p> <p>Im vorliegenden Fall ist jedoch keine Änderung der in dem Kapitel 4.1 der SmPC enthaltenen Formulierung des Anwendungsgebietes erfolgt. Es ist eindeutig, dass nicht jede Variation der Zulassung dem § 2 Abs. 2 AM-NutzenV unterfällt. Zu § 3 AM-NutzenV hatte der Verordnungsgeber vielmehr ausgeführt, dass ein Inverkehrbringen des gleichen Wirkstoffs in neuen Packungsgrößen, Darreichungsformen oder Wirkstärken nicht zu einer obligatori-</p>	<p>sieht, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 angesehen werden kann.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schen Nutzenbewertung führen soll. Dadurch ist klargestellt worden, dass gerade nicht jedwede Änderung der Zulassung bzw. des Produktes zu einer neuen Nutzenbewertung führen soll. Durch die explizite (vorher aber nicht ausgeschlossene) Erweiterung der Dosierungsangaben um einen neuen Kombinationspartner wird auch keine neue Personengruppe für Insulin degludec i. S. d. § 2 Abs. 2 Satz 2 VerfO erschlossen. Dies bestätigt auch der weitere Hinweis in § 2 Abs. 2 AM-NutzenV, wonach nur Änderungen i. S. d. § 29 Abs. 3 Nr. 3 AMG eine erneute Dossievorlagepflicht auslösen sollen. Dieser Hinweis stellt klar, dass nur solche Erweiterungen des Anwendungsgebietes relevant sind, die einen neuen Anwendungsbereich erschließen; Änderungen innerhalb des Anwendungsbereiches sind hingegen nur änderungsanzeigepflichtig. Die hier in Rede stehende Änderung der Zulassung für Insulin degludec erschließt keinen neuen Anwendungsbereich und wäre daher auch nicht neuzulassungspflichtig nach § 29 Abs. 3 Satz 1 Nr. 3 AMG. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass die AM-NutzenV für die der Variation-Verordnung unterliegenden Arzneimittel im Vergleich zu Arzneimitteln, die den nationalen Änderungsvorschriften unterliegen, eine erweiterte Dossievorlagepflicht vorsehen wollte. Die gegenteilige Annahme wäre mit Gleichbehandlungsgrundsätzen nicht vereinbar. Dies bestätigt, dass Änderungen der Zulassung, die zu keiner Änderung der Nr. 4.1 der SmPC führen, kein neues Anwendungsgebiet darstellen können.</p> <p>In dieser Bewertung sehen wir uns auch durch unser Beratungsgespräch beim G-BA vom 19.02.2014 bestätigt. In der Nieder-</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schrift wird die Dossierpflicht der von Novo Nordisk angekündigten Änderung der Zulassung davon abhängig gemacht, dass es sich bei der Änderung des Zulassungstextes um eine größere Änderung des Typ 2 handelt.</p> <p><i>„Im Zusammenhang mit dem Hinzufügen einer neuen therapeutischen Indikation oder der Änderung einer bestehenden Indikation einzustufen ist.“</i></p> <p>Eine therapeutische Indikation wird hier nicht hinzugefügt, denn der Anwendungsbereich wird nicht erweitert. Auch die bestehende Indikation wird nicht geändert, denn weder wird die Anwendung eingeschränkt noch wird eine neue Patientengruppe erschlossen. Lediglich werden zusätzliche Empfehlungen für die Tresiba-Verschreiber im Hinblick auf eine - schon vor der Zulassungsänderung mögliche - Kombinationstherapie ergänzt. Somit kann nach den eigenen Vorgaben des G-BA aus dem Beratungsgespräch hier kein neues Anwendungsgebiet für Tresiba angenommen werden. Einen sachlichen Grund für die Abweichung von dem Inhalt des Beratungsgesprächs ist für Novo Nordisk nicht zu erkennen.</p> <p>Für die Frage, ob ein neues Anwendungsgebiet vorliegt, gilt zudem nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes eine formale Betrachtungsweise (BSG, B. v. 31.05.2006, B 6 KA 53/05 B). Daher meint Novo Nordisk, dass nur Änderungen der Anga-</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ben in den Kapiteln 4.1 und 4.3 der SmPC ein neues Anwendungsgebiet begründen können. Eine solche Änderung der Zulassung von Insulin degludec ist hier jedoch nicht durchgeführt worden.</p>	
<p>Klinische Relevanz der Anwendung von Insulin in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>Änderungen des Lebensstils und Start der Metformin-Therapie sind oftmals die ersten Schritte, mit denen eine Diabetes Therapie gestartet wird, um Glukosewerte zu kontrollieren [1]. Wenn Metformin allein nicht mehr ausreicht, stehen mehrere Optionen zur Verfügung. Nach Nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) [2] und dem jüngsten Positionspaper von ADA und EASD [1] stehen Sulfonylharnstoffe, TZDs, DPP-4 Inhibitoren, Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) Rezeptor Agonisten und Insulin für die Intensivierung der Therapie zur Verfügung. Diese Maßnahmen sollten auf den einzelnen Patienten immer individuell abgestimmt sein.</p> <p>Dennoch erreichen viele Patienten mit einer Zweifach-Therapie nicht die Therapieziele.</p> <p>Die Kombination aus Metformin, GLP-1 und Insulin stellt hier eine Möglichkeit der Therapieerweiterung dar. Eine kombinierte Gabe von GLP-1 und Insulin hat mehrere Vorteile, nämlich einerseits die komplementären Wirkmechanismen von GLP-1 und Insulin, die zu einer deutlich verbesserten glykämischen Kontrolle führen,</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) wie folgt bewertet: Da die erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V). Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht. Eine Bewertung zu der Fragestellung, ob die Wirkstoffkombination Insulin degludec + GLP-1-Rezeptoragonisten einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, war daher nicht möglich.</p>

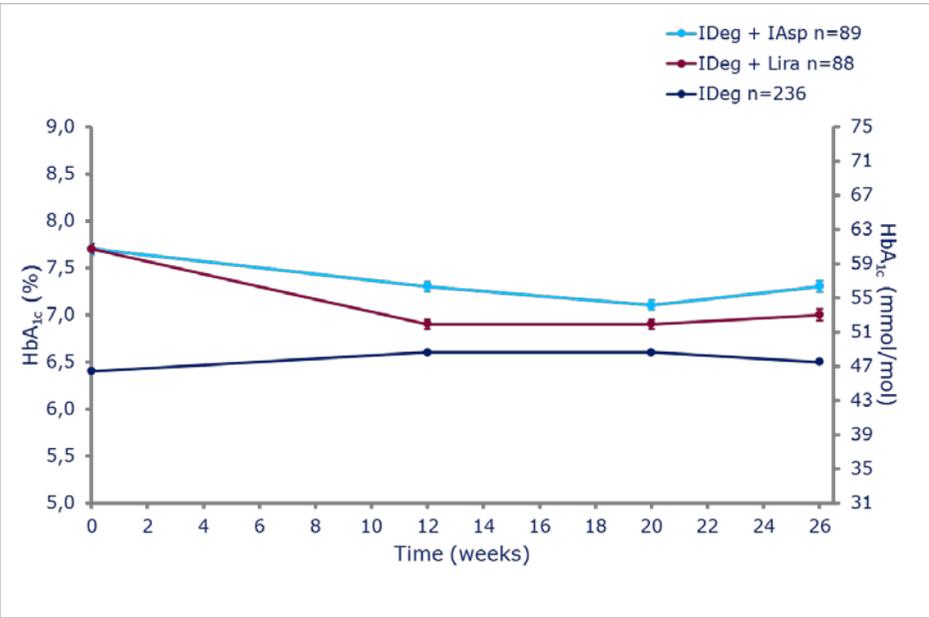
Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und andererseits die Risikoreduktion von Hypoglykämien sowie Verringerung des Körpergewichts [3].	
<p>Ergebnisse der klinischen Phase 3 Studie NN1250-3948 zur Anwendung von Insulin degludec (Tresiba®) in Kombination mit Liraglutide (Victoza®); Mathieu et al 2014 [4]</p> <p>Bisher waren keine Daten verfügbar, die eine Therapie-Intensivierung mit Bolusinsulin vs. Gabe von GLP-1 Rezeptoragonisten zu einer Basalinsulintherapie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Basalinsulin aufweisen, verglich.</p> <p>Dies ist die erste Studie (Studie NN1250-3948; BEGIN: VICTOZA® ADD-ON), welche die Effektivität und Sicherheit der Intensivierung einer Basalinsulintherapie mit Insulin degludec (OD + Metformin) bei Patienten mit T2DM durch den langwirkenden GLP-1 Rezeptoragonisten Liraglutid (Lira) einmal täglich (OD) vs. Bolusinsulingabe mit Insulin aspart (IAsp) einmal täglich (OD) zu der größten Mahlzeit, vergleicht.</p> <p>Teilnehmer der Studie komplettierten zuvor eine 104 Wochen dauernde Behandlung mit Insulin degludec (in Studie NN1250-3579 & 3643; BEGIN: ONCE LONG). Im Falle eines $HbA_{1c} \geq 7.0\%$ (≥ 53 mmol/mol) wurden die Patienten randomisiert auf eine Intensivierung mit entweder Lira OD oder IAsp OD zur größten Mahlzeit. Patienten mit einem $HbA_{1c} < 7.0\%$ nach 104 Wochen wurden in einem nicht erneut randomisierten Studienarm mit Insulin</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) wie folgt bewertet: Da die erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V). Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht. Eine Bewertung zu der Fragestellung, ob die Wirkstoffkombination Insulin degludec + GLP-1-Rezeptoragonisten einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, war daher nicht möglich.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																			
<p>degludec Behandlung weitergeführt, um die langfristige Effektivität auf Blutzuckerkontrolle über weitere 26 Wochen zu untersuchen.</p> <p>Patientencharakteristika</p> <table border="1" data-bbox="138 598 1099 1141"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Characteristic</th> <th colspan="2">Randomized subjects</th> <th>Non-randomized subjects</th> </tr> <tr> <th>IDeg + Lira</th> <th>IDeg + IAsp</th> <th>IDeg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Participants in the FAS, n</td> <td>88</td> <td>89</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>Participants in the SAS, n</td> <td>87</td> <td>86</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>Participants in the NAS, n</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> <td>236</td> </tr> <tr> <td>Female/male, n (%)</td> <td>25 (28.4)/63 (71.6)</td> <td>36 (40.4)/53 (59.6)</td> <td>90 (38.1)/146 (61.9)</td> </tr> <tr> <td>Race: White/Black/Asian, American Indian or Alaska native/Other, n (%)</td> <td>79 (89.8)/6 (6.8)/2 (2.3)/1 (1.1)</td> <td>83 (93.3)/3 (3.4)/2 (2.2)/1 (1.1)</td> <td>219 (92.8)/13 (5.5)/2 (0.8)/2 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>Age, years</td> <td>61.1 ± 9.5</td> <td>60.9 ± 8.8</td> <td>61.9 ± 9.3</td> </tr> <tr> <td>Body weight, kg</td> <td>95.4 ± 19.2</td> <td>91.3 ± 16.8</td> <td>91.3 ± 17.3</td> </tr> <tr> <td>Body mass index, kg/m²</td> <td>32.5 ± 5.4</td> <td>32.0 ± 4.8</td> <td>31.7 ± 5.2</td> </tr> <tr> <td>Duration of diabetes, years</td> <td>12.9 ± 6.4</td> <td>11.8 ± 6.5</td> <td>10.8 ± 5.9</td> </tr> <tr> <td>HbA1c, %</td> <td>7.7 ± 0.6</td> <td>7.7 ± 0.8</td> <td>6.4 ± 0.4</td> </tr> <tr> <td>HbA1c, mmol/mol[†]</td> <td>60.7</td> <td>60.7</td> <td>46.4</td> </tr> <tr> <td>FPG, mmol/l (mg/dl)</td> <td>6.4 ± 2.4 (115.2 ± 43.2)</td> <td>6.1 ± 1.7 (109.8 ± 30.6)</td> <td>6.7 ± 1.8 (120.6 ± 32.4)</td> </tr> <tr> <td>OADs at screening of main Trial 3579, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 1 OAD (metformin)</td> <td>21 (23.9)</td> <td>10 (11.2)</td> <td>77 (32.6)</td> </tr> <tr> <td> 2 OADs</td> <td>61 (69.3)</td> <td>65 (73.0)</td> <td>148 (62.7)</td> </tr> <tr> <td> 3 OADs</td> <td>6 (6.8)</td> <td>14 (15.7)</td> <td>11 (4.7)</td> </tr> <tr> <td>Diabetes complications at screening of main Trial 3579, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> All complications</td> <td>18 (20.5)</td> <td>10 (11.2)</td> <td>26 (11.0)</td> </tr> <tr> <td> Diabetic neuropathy</td> <td>11 (12.5)</td> <td>5 (5.6)</td> <td>19 (8.1)</td> </tr> <tr> <td> Diabetic retinopathy</td> <td>3 (3.4)</td> <td>3 (3.4)</td> <td>6 (2.5)</td> </tr> <tr> <td> Microalbuminuria</td> <td>2 (2.3)</td> <td>1 (1.1)</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td> Diabetic nephropathy</td> <td>1 (1.1)</td> <td>1 (1.1)</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>IDeg dose (U/kg)[†]</td> <td>0.70</td> <td>0.66</td> <td>0.56</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ergebnisse:</p> <p>Die Ergebnisse des nicht-neu randomisierten Studienarms mit Insulin degludec Patienten bestätigten die Ergebnisse dieser Patienten vor Start der neuen Verlängerungsphase. Die Ergebnisse</p>	Characteristic	Randomized subjects		Non-randomized subjects	IDeg + Lira	IDeg + IAsp	IDeg	Participants in the FAS, n	88	89	N/A	Participants in the SAS, n	87	86	N/A	Participants in the NAS, n	N/A	N/A	236	Female/male, n (%)	25 (28.4)/63 (71.6)	36 (40.4)/53 (59.6)	90 (38.1)/146 (61.9)	Race: White/Black/Asian, American Indian or Alaska native/Other, n (%)	79 (89.8)/6 (6.8)/2 (2.3)/1 (1.1)	83 (93.3)/3 (3.4)/2 (2.2)/1 (1.1)	219 (92.8)/13 (5.5)/2 (0.8)/2 (0.8)	Age, years	61.1 ± 9.5	60.9 ± 8.8	61.9 ± 9.3	Body weight, kg	95.4 ± 19.2	91.3 ± 16.8	91.3 ± 17.3	Body mass index, kg/m ²	32.5 ± 5.4	32.0 ± 4.8	31.7 ± 5.2	Duration of diabetes, years	12.9 ± 6.4	11.8 ± 6.5	10.8 ± 5.9	HbA1c, %	7.7 ± 0.6	7.7 ± 0.8	6.4 ± 0.4	HbA1c, mmol/mol [†]	60.7	60.7	46.4	FPG, mmol/l (mg/dl)	6.4 ± 2.4 (115.2 ± 43.2)	6.1 ± 1.7 (109.8 ± 30.6)	6.7 ± 1.8 (120.6 ± 32.4)	OADs at screening of main Trial 3579, n (%)				1 OAD (metformin)	21 (23.9)	10 (11.2)	77 (32.6)	2 OADs	61 (69.3)	65 (73.0)	148 (62.7)	3 OADs	6 (6.8)	14 (15.7)	11 (4.7)	Diabetes complications at screening of main Trial 3579, n (%)				All complications	18 (20.5)	10 (11.2)	26 (11.0)	Diabetic neuropathy	11 (12.5)	5 (5.6)	19 (8.1)	Diabetic retinopathy	3 (3.4)	3 (3.4)	6 (2.5)	Microalbuminuria	2 (2.3)	1 (1.1)	1 (0.4)	Diabetic nephropathy	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.4)	IDeg dose (U/kg) [†]	0.70	0.66	0.56	
Characteristic		Randomized subjects		Non-randomized subjects																																																																																																
	IDeg + Lira	IDeg + IAsp	IDeg																																																																																																	
Participants in the FAS, n	88	89	N/A																																																																																																	
Participants in the SAS, n	87	86	N/A																																																																																																	
Participants in the NAS, n	N/A	N/A	236																																																																																																	
Female/male, n (%)	25 (28.4)/63 (71.6)	36 (40.4)/53 (59.6)	90 (38.1)/146 (61.9)																																																																																																	
Race: White/Black/Asian, American Indian or Alaska native/Other, n (%)	79 (89.8)/6 (6.8)/2 (2.3)/1 (1.1)	83 (93.3)/3 (3.4)/2 (2.2)/1 (1.1)	219 (92.8)/13 (5.5)/2 (0.8)/2 (0.8)																																																																																																	
Age, years	61.1 ± 9.5	60.9 ± 8.8	61.9 ± 9.3																																																																																																	
Body weight, kg	95.4 ± 19.2	91.3 ± 16.8	91.3 ± 17.3																																																																																																	
Body mass index, kg/m ²	32.5 ± 5.4	32.0 ± 4.8	31.7 ± 5.2																																																																																																	
Duration of diabetes, years	12.9 ± 6.4	11.8 ± 6.5	10.8 ± 5.9																																																																																																	
HbA1c, %	7.7 ± 0.6	7.7 ± 0.8	6.4 ± 0.4																																																																																																	
HbA1c, mmol/mol [†]	60.7	60.7	46.4																																																																																																	
FPG, mmol/l (mg/dl)	6.4 ± 2.4 (115.2 ± 43.2)	6.1 ± 1.7 (109.8 ± 30.6)	6.7 ± 1.8 (120.6 ± 32.4)																																																																																																	
OADs at screening of main Trial 3579, n (%)																																																																																																				
1 OAD (metformin)	21 (23.9)	10 (11.2)	77 (32.6)																																																																																																	
2 OADs	61 (69.3)	65 (73.0)	148 (62.7)																																																																																																	
3 OADs	6 (6.8)	14 (15.7)	11 (4.7)																																																																																																	
Diabetes complications at screening of main Trial 3579, n (%)																																																																																																				
All complications	18 (20.5)	10 (11.2)	26 (11.0)																																																																																																	
Diabetic neuropathy	11 (12.5)	5 (5.6)	19 (8.1)																																																																																																	
Diabetic retinopathy	3 (3.4)	3 (3.4)	6 (2.5)																																																																																																	
Microalbuminuria	2 (2.3)	1 (1.1)	1 (0.4)																																																																																																	
Diabetic nephropathy	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.4)																																																																																																	
IDeg dose (U/kg) [†]	0.70	0.66	0.56																																																																																																	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sind in den nachfolgenden Graphen abgebildet und dokumentieren die Konstanz der Ergebnisse dieser Patienten nach 130 Wochen Insulin degludec Behandlung.</p> <p>Im Folgenden wird sich in der Darstellung der Ergebnisse auf die primäre Fragestellung der Studie konzentriert: Vergleich der Therapie-Intensivierung durch IDeg+Lira vs IDeg+IAsp zur größten Mahlzeit.</p> <p><u>HbA_{1c}:</u></p> <p>Der HbA_{1c}-Wert verringerte sich vom Start zum Ende der Studie (Woche 26) um -0,74%-Punkte mit IDeg+Lira auf 7,0% [53 mmol/mol] und -0,39%-Punkte mit IDeg+IAsp auf 7,3% [56 mmol/mol]. Die Reduktion des HbA_{1c} war signifikant größer mit IDeg+Lira (ETD (IDeg+Lira-IDeg+IAsp) -0.32%-Punkte [-0.53; -0.12]95%CI; p = 0.0024)</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c} von <7.0% am Ende der Studie erreichten, festgestellt werden (58.0% [51/88] IDeg+Lira; 44.9% [40/89] IDeg+IAsp).</p> <p>Es konnte allerdings gezeigt werden, dass ein signifikant größerer Anteil der Patienten mit IDeg+Lira einen HbA_{1c} 7.0% ohne bestätigte Hypoglykämien erreichte [IDeg+Lira (54.3% [44/81]), IDeg+IAsp (19.3% [16/83]), geschätzte Odds Ratio (EOR) (IDeg+Lira/IDeg+IAsp) 5.57 [2.67; 11.63]95%CI; p < 0.0001]</p>	

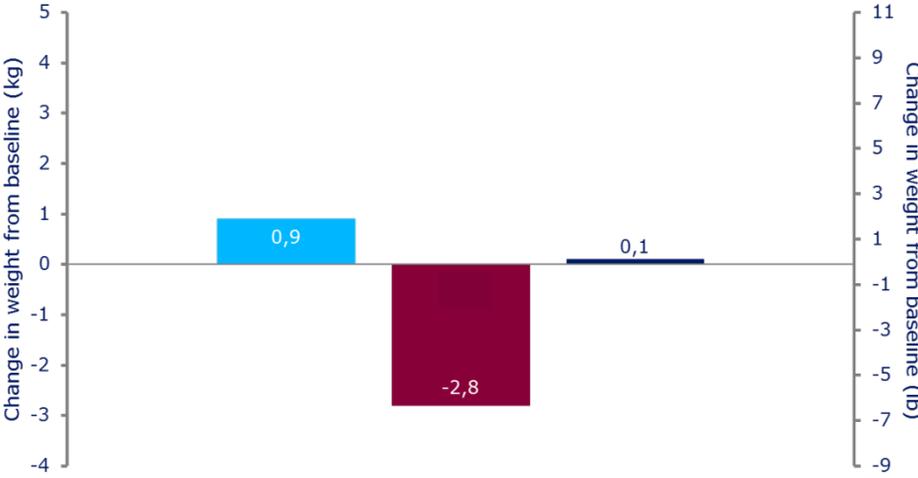
Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

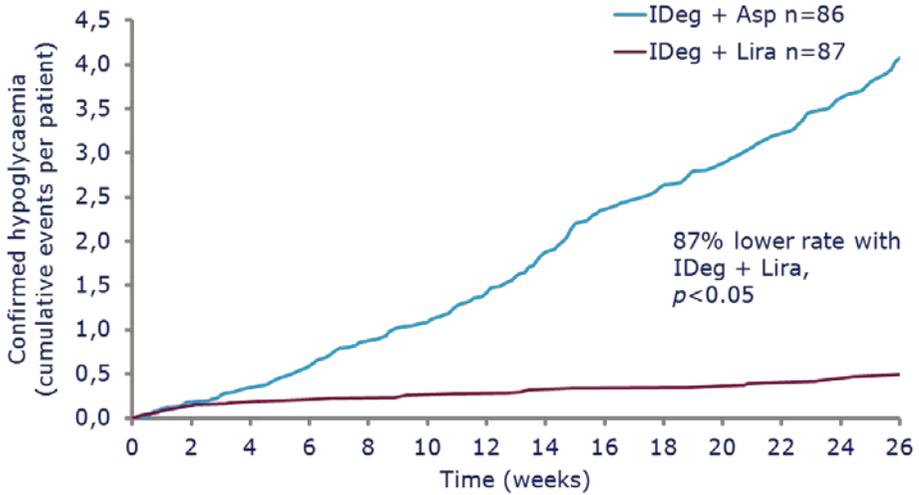
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Des Weiteren erreichten signifikant mehr Patienten mit IDeg+Lira einen HbA_{1c} <7.0% ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme (49.4% [40/81] IDeg+Lira; 7.2% [6/83] IDeg+IAsp); EOR (IDeg+Lira/IDeg+IAsp) 13.79 [5.24; 36.28]95%CI; p < 0.0001)</p> <p><u>Nüchternplasmaglucoese(NPG) und Post-prandiale Glucose (PPG):</u></p> <p>Änderungen im NPG oder PPG waren vergleichbar zwischen den IDeg+Lira und IDeg+IAsp Armen.</p>	

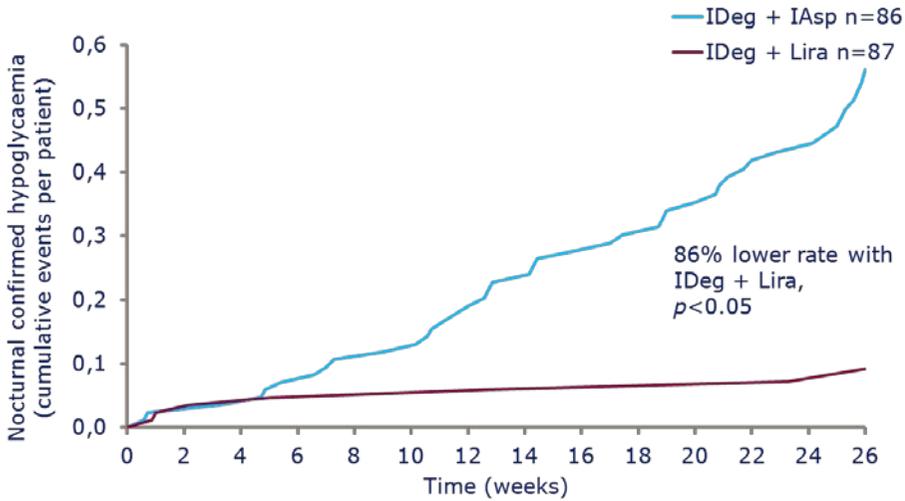
Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Legend:</p> <ul style="list-style-type: none">— IDeg + IAsp n=89— IDeg + Lira n=88— IDeg n=236 <table border="1"><caption>Estimated FPG (mmol/L) values from the graph</caption><thead><tr><th>Time (weeks)</th><th>IDeg + IAsp (n=89)</th><th>IDeg + Lira (n=88)</th><th>IDeg (n=236)</th></tr></thead><tbody><tr><td>-2</td><td>5.5</td><td>6.0</td><td>5.0</td></tr><tr><td>0</td><td>6.1</td><td>6.4</td><td>6.7</td></tr><tr><td>12</td><td>5.8</td><td>5.9</td><td>5.4</td></tr><tr><td>20</td><td>6.0</td><td>5.8</td><td>5.5</td></tr><tr><td>26</td><td>6.0</td><td>6.3</td><td>5.4</td></tr></tbody></table>	Time (weeks)	IDeg + IAsp (n=89)	IDeg + Lira (n=88)	IDeg (n=236)	-2	5.5	6.0	5.0	0	6.1	6.4	6.7	12	5.8	5.9	5.4	20	6.0	5.8	5.5	26	6.0	6.3	5.4	
Time (weeks)	IDeg + IAsp (n=89)	IDeg + Lira (n=88)	IDeg (n=236)																						
-2	5.5	6.0	5.0																						
0	6.1	6.4	6.7																						
12	5.8	5.9	5.4																						
20	6.0	5.8	5.5																						
26	6.0	6.3	5.4																						

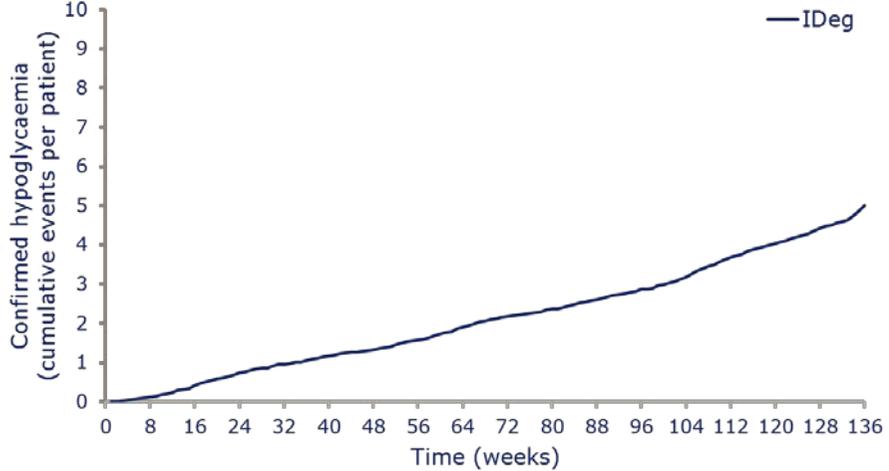
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da die NPG-Werte in beiden Armen vergleichbar waren, resultiert der Unterschied im HbA_{1c} wahrscheinlich aus der Reduktion der postprandialen Blutzuckerwerte über alle Mahlzeiten hinweg.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p><u>Gewicht:</u></p> <p>Die Veränderung des Gewichts im Verlauf der Studie betrug -2,8 kg (IDeg+Lira) und +0,9kg (IDeg+IAsp). Die Gewichtsreduktion war signifikant höher unter IDeg+Lira (geschätzter Behandlungsunterschied (ETD) (IDeg+Lira-IDeg+IAsp) -3.75 kg [-4.70; -2.79]95% CI; p < 0.0001).</p>  <table border="1" data-bbox="168 758 1086 1236"> <caption>Weight Change from Baseline</caption> <thead> <tr> <th>Treatment Group</th> <th>Change in weight from baseline (kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDeg+Lira</td> <td>-2,8</td> </tr> <tr> <td>IDeg+IAsp</td> <td>0,9</td> </tr> <tr> <td>Other Group</td> <td>0,1</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment Group	Change in weight from baseline (kg)	IDeg+Lira	-2,8	IDeg+IAsp	0,9	Other Group	0,1	
Treatment Group	Change in weight from baseline (kg)								
IDeg+Lira	-2,8								
IDeg+IAsp	0,9								
Other Group	0,1								

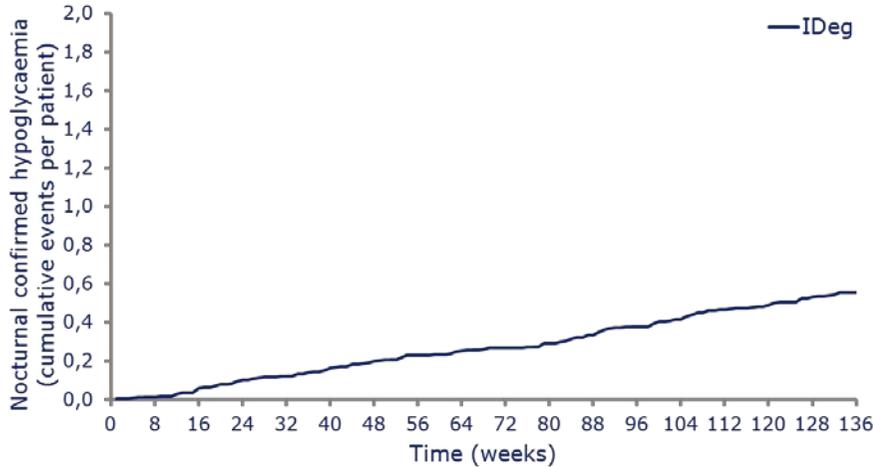
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Bestätigte Hypoglykämien</u></p> <p>Die Raten an bestätigten Hypoglykämien betragen 1,00 und 8,15 Ereignisse pro Patientenjahr (PYE) für IDeg+Lira und IDeg+IAsp, respektive. Die Rate an bestätigten Hypoglykämien war signifikant niedriger (-87%) unter IDeg+Lira (geschätztes Verhältnis der Ereignisrate (ERR) (IDeg+Lira/IDeg+IAsp) 0.13 [0.08; 0.21]95% CI; $p < 0.0001$)</p>  <p><u>Nächtliche bestätigte Hypoglykämien:</u></p> <p>Die Raten an nächtlichen bestätigten Hypoglykämien betragen 0,17 und 1,11 Ereignisse pro Patienten-Jahr (PYE) für IDeg+Lira</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und IDeg+IAsp, respektive. Die Rate an nächtlichen bestätigten Hypoglykämien war signifikant niedriger (-86%) unter IDeg+Lira (ERR (IDeg+Lira/IDeg+IAsp) 0.14 [0.05; 0.40]95%CI; p = 0.0002)</p>  <p>The graph plots 'Nocturnal confirmed hypoglycaemia (cumulative events per patient)' on the y-axis (ranging from 0.0 to 0.6) against 'Time (weeks)' on the x-axis (ranging from 0 to 26). Two lines represent the cumulative incidence: a blue line for 'IDeg + IAsp n=86' and a red line for 'IDeg + Lira n=87'. The blue line shows a steady increase, reaching approximately 0.55 events per patient by week 26. The red line shows a much lower, nearly flat cumulative incidence, reaching approximately 0.1 events per patient by week 26. A text annotation states: '86% lower rate with IDeg + Lira, p < 0.05'.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																						
<p><u>Bestätigte Hypoglykämien und nächtliche bestätigte Hypoglykämien Insulin degludec (nicht neu randomisierter Arm)</u></p> <p>Die Raten an bestätigten Hypoglykämien betragen 2,64 PYE und für nächtliche bestätigte Hypoglykämien 0,2/PYE</p>  <table border="1"><caption>Estimated data for Confirmed hypoglycaemia (cumulative events per patient) - IDeg</caption><thead><tr><th>Time (weeks)</th><th>Confirmed hypoglycaemia (cumulative events per patient)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>8</td><td>0,2</td></tr><tr><td>16</td><td>0,4</td></tr><tr><td>24</td><td>0,6</td></tr><tr><td>32</td><td>0,8</td></tr><tr><td>40</td><td>1,0</td></tr><tr><td>48</td><td>1,2</td></tr><tr><td>56</td><td>1,4</td></tr><tr><td>64</td><td>1,6</td></tr><tr><td>72</td><td>1,8</td></tr><tr><td>80</td><td>2,0</td></tr><tr><td>88</td><td>2,2</td></tr><tr><td>96</td><td>2,4</td></tr><tr><td>104</td><td>2,6</td></tr><tr><td>112</td><td>2,8</td></tr><tr><td>120</td><td>3,0</td></tr><tr><td>128</td><td>3,2</td></tr><tr><td>136</td><td>3,4</td></tr></tbody></table>	Time (weeks)	Confirmed hypoglycaemia (cumulative events per patient)	0	0	8	0,2	16	0,4	24	0,6	32	0,8	40	1,0	48	1,2	56	1,4	64	1,6	72	1,8	80	2,0	88	2,2	96	2,4	104	2,6	112	2,8	120	3,0	128	3,2	136	3,4	
Time (weeks)	Confirmed hypoglycaemia (cumulative events per patient)																																						
0	0																																						
8	0,2																																						
16	0,4																																						
24	0,6																																						
32	0,8																																						
40	1,0																																						
48	1,2																																						
56	1,4																																						
64	1,6																																						
72	1,8																																						
80	2,0																																						
88	2,2																																						
96	2,4																																						
104	2,6																																						
112	2,8																																						
120	3,0																																						
128	3,2																																						
136	3,4																																						

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Unerwünschte Ereignisse:</p> <p>Beide Kombinationen (IDeg+Lira und IDeg+IAsp) wurden gut vertragen und hatten ein vergleichbares Sicherheitsprofil; mit Ausnahme von mehr gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen (UE) von IDeg+Lira. Die Mehrzahl dieser UE waren Übelkeit und Durchfall. Diese traten jedoch nur vorübergehend auf und verringerten sich mit fortlaufender Studiendauer. Es gab keine Muster an UE, welche zum Studienabbruch durch einzelne Patienten führten. Keine der UEs, die zum Studienabbruch führte, wurde als schwerwiegendes UE (SUE) klassifiziert.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Dosis:</u></p> <p>Am Ende der Studie war die Insulin degludec Dosis im IDeg+Lira Arm geringer (0,65 U/Kg/Tag) als die Dosis in diesen Arm (0,70 U/Kg/Tag) vor Randomisierung. Dies deutet darauf hin, dass bei Patienten in diesem Arm die Insulin degludec Dosis (nach der 20% Dosisreduktion von Insulin degludec und Start von Liraglutid bei Randomisierung) nicht angehoben werden musste. Die meisten Patienten [65.5% (57/87)] wurden auf 1.8 mg/Tag Liraglutide auftitriert.</p> <p>Die durchschnittliche Insulin degludec Dosis im IDeg+IAsp Arm blieb unverändert (0,66 zu 0,64 U/Kg/Tag) und die durchschnittliche Insulin aspart Dosis wurde kontinuierlich erhöht (4 auf 21 U/Kg/Tag).</p> <p><u>Ergebnisse der nicht neu-randomisierten Patienten nach IDeg Behandlung für 130 Wochen:</u></p> <p>Die meisten Patienten, die bei Start der Studie (und nach 2 Jahren Therapie mit Insulin degludec) einen HbA_{1c} von <7,0% hatten, wiesen auch nach weiteren 26 Wochen einen HbA_{1c} von <7,0% (>80% Patienten) auf. Dies bestätigt die Konstanz der Blutzuckerkontrolle durch IDeg+Metformin in diesen Patienten. Die Insulin degludec Dosis und das Körpergewicht blieben ebenfalls stabil. Die Anzahl der Hypoglykämien war sehr gering. Es gab keine Auffälligkeiten bei UE oder SUE.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung:</u></p> <p>Diese Studie belegt, dass eine Therapieintensivierung von Insulin degludec+Metformin mit Liraglutid OD (IDeg+Lira-Arm) mit einer signifikant größeren Reduktion des HbA_{1c}, bei gleichzeitig weniger Hypoglykämien und Gewichtsverlust im Vergleich zur Einmalgabe von Insulin aspart (zur größten Mahlzeit) einhergeht.</p>	
<p>Ergebnisse der klinischen Phase 3 Studie NN1250-3944: Intensivierung der Therapie mit Insulin degludec (Tresiba®) bei Patienten unter Liraglutid (Victoza®) Behandlung (Aroda et al, 2014) [5]</p> <p>In dieser über 26 Wochen andauernden doppelblinden Studie mit T2DM Patienten, die nach einer 15 Wochen "Run-In" Phase mit Liraglutid (1,8mg) und Metformin (≥ 1500 mg) einen HbA_{1c} von 7-9% aufwiesen, wurde die Therapie dieser Patienten mit entweder IDeg OD oder Placebo intensiviert.</p> <p><u>Ergebnisse:</u></p> <p>Die Patientencharakteristika waren bei Randomisierung vergleichbar. Durchschnittlicher HbA_{1c} war 7,5% (Lira+IDeg) vs. 7.6% (Lira+Placebo), BMI 32.0 kg/m² vs. 32.4 kg/m², Diabetesdauer 9.7 Jahre vs. 9.3 Jahre und NPG 8.7 mmol/l vs. 9.1 mmol/l.</p> <p>Nach 26 Wochen war Lira+IDeg gegenüber Lira+Placebo in der Verbesserung der glykämischen Kontrolle überlegen. Der HbA_{1c}</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) wie folgt bewertet: Da die erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V). Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht. Eine Bewertung zu der Fragestellung, ob die Wirkstoffkombination Insulin degludec + GLP-1-Rezeptoragonisten einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, war daher nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verringerte sich um 1,04% mit Lira+IDeg vs. 0,16% mit Lira+Placebo (geschätzter Behandlungsunterschied[ETD]: -0.92% [-1.10; -0.75]95%CI, p<0.0001).</p> <p>Lira+IDeg war effektiver in der Reduktion des NPG (ETD -2.55 mmol/L [-3.07; -2.02] 95%CI, p<0.0001) mit NPG Reduktionen von 2.60 mmol/l (Lira+IDeg) und 0.28 mmol/l (Lira+Placebo)</p> <p>Nach 26 Wochen betrug die Insulin degludec Dosis 51 Einheiten, wobei im Placebo Arm auf eine korrespondierende Dosis von 105 Einheiten titriert wurde.</p> <p>Das Körpergewicht verringerte sich während der Liraglutid „Run-In“ Phase von 95,4 kg auf 92,3 kg. Nach 26 Wochen zeigten die Patienten im Lira+IDeg Arm eine Gewichtszunahme von durchschnittlich 2,0 kg. Patienten im Lira+Placebo Arm zeigten eine zusätzliche Gewichtsreduktion von 1,3kg.</p> <p>Die Rate an bestätigten Hypoglykämien war in beiden Armen niedrig, jedoch höher unter Lira+IDeg vs. Lira+Placebo (0,57 vs. 0,12) (geschätzter Behandlungsunterschied: 4.67 [2.07; 10.56]95%CI, p=0.0002).</p> <p>Die Raten an nächtlichen bestätigten Hypoglykämien waren in beiden Armen niedrig und vergleichbar (0,05 vs. 0,03; p=nicht signifikant). In keinem der Arme traten schwere Hypoglykämien auf. Es konnten auch keinerlei Sicherheits- oder Verträglichkeitsprobleme mit Lira+IDeg festgestellt werden.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung:</u></p> <p>Bei Patienten mit T2DM unter Behandlung mit Lira+Metformin und Bedarf an einer Therapieintensivierung führte die Zugabe von Insulin degludec vs. Placebo zu einer signifikant verbesserten glykämischen Kontrolle, mit niedrigen Raten an bestätigten Hypoglykämien (höher bei Lira+IDeg vs. Lira+Placebo) und vergleichbaren, niedrigen Raten an nächtlichen bestätigten Hypoglykämien.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 2, ZVT	<p>Anmerkung: ZVT</p> <p>Der G-BA sieht als zweckmäßige Vergleichstherapie „Metformin plus Humaninsulin“.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Novo Nordisk stimmt mit der Definition der ZVT nicht überein und sieht Insulinanaloga (langwirksame Insulinanaloga in Kombination mit kurzwirksamen Insulinanaloga) als ZVT an.</p> <p>Die Auffassung bzgl. Vergleichbarkeit von Insulinanaloga als ZVT hat Novo Nordisk bereits im Nutzenbewertungsdossier und der Stellungnahme zu Insulin degludec ausführlich dargelegt, daher wird hier auf diese verwiesen und daher auf eine detaillierte Wiederholung verzichtet.</p> <p>Des Weiteren ist nicht ersichtlich ob der G-BA bei der Definition der ZVT für diese Patientenpopulation (T2DM Patienten mit GLP-1 Rezeptoragonist- oder Insulin-Behandlung die eine Therapieintensivierung benötigen) eine intensivierte Humaninsulin-Therapie (aus langwirksamen und kurzwirksamen Humaninsulinen) meint, oder eine konventionelle Insulinthe-</p>	<p>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-1-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. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist somit eine Humaninsulintherapie in Kombination mit Metformin, gegebenenfalls</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rapie, die nur langwirksame Humaninsuline einschließt. Aus der Kalkulation der Therapiekosten lässt sich jedoch schließen, dass der G-BA nur von einer konventionellen Insulintherapie und nicht von einer intensivierten Insulintherapie ausgegangen ist.</p> <p>Dies steht im Widerspruch zur Patientengruppe, die therapeutisch für eine Anwendung von Insulin mit GLP-1 Rezeptoragonisten in Frage kommen würde. Es handelt sich bei dieser Patientenpopulation eben nicht um Patienten die nur durch eine Basalinsulin-Therapie therapiert werden können. Es handelt sich vielmehr um Patienten, die eine Therapieintensivierung benötigen.</p>	<p>Humaninsulin allein, indiziert.</p> <p>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^{25,26}. Solche Studie werden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.</p>

²⁵ 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.

²⁶ 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.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5, Patientenpopulation	<p>Anmerkung: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Der G-BA führt aus: „Folglich ergibt sich eine geschätzte Spanne von 698 898 - 712 213 Patienten als GKV-Zielpopulation für das zu bewertende Anwendungsgebiet „Tresiba® [...] in Kombination mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten“. Insgesamt ist unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten eher von einer Überschätzung der infrage kommenden Patientenpopulation auszugehen.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Anwendung von Basalinsulin mit GLP-1 Rezeptoragonisten bei Patienten mit T2DM) unterscheidet sich deutlich von vorherigen Berechnungen der Patientenpopulation.</p> <p>Für Insulin degludec in Kombination mit GLP-1 Rezeptoragonisten errechnet der G-BA eine Population von 698 898 - 712 213 Patienten als GKV-Zielpopulation.</p>	<p>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 lediglich geschätzt werden können.</p> <p>Im Beschluss berücksichtigt der G-BA die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen. Unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheiten sowie Angaben zu Verordnungen der GLP1-Rezeptoragonisten²⁷ kann insgesamt von einer Überschätzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ausgegangen werden.</p>

²⁷ Arzneiverordnungs-Report 2014

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Bewertung zu Lixisenatide wird die Anzahl der Patienten der gleichen Patientenpopulation (Add-on Kombination mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin), wenn Insulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt) mit ca. 170100 Patienten berechnet.</p> <p>Es ist für Novo Nordisk nicht nachvollziehbar, auf welcher Grundlage sich die Berechnungen des G-BA in diesen beiden Fällen so stark unterscheiden.</p>	
Seite 7, Therapie- kosten	<p>Anmerkung: Tagestherapiekosten</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Berechnung der Tagestherapiekosten ist aus Sicht von Novo Nordisk Sicht unvollständig. So wird beispielsweise bei den Kosten der Insulintherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie nur von einer konventionellen Insulintherapie und nicht von einer intensivierten Insulintherapie ausgegangen, obwohl diese in der hier vorliegenden Therapiesituation die größere Patientenpopulation aufweist. Novo Nordisk verweist</p>	<p>Der G-BA hat diese Argumente entsprechend berücksichtigt.</p> <p>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 Darstel-</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in diesem Zusammenhang auf ihre Anmerkungen zur ZVT.</p> <p>Darüber hinaus sind aus Sicht von Novo Nordisk die Kosten der ZVT sowie des zu bewertenden Arzneimittels in einer Form darzustellen, die einen sachgemäßen Vergleich erlaubt: Es ist nicht nachvollziehbar aus welchem Grund für die ZVT keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form von Einmalnadeln einbezogen werden. Die Höhe der zu veranschlagenden Aufwendungen unterscheidet sich bei der Betrachtung einer konventionellen Insulintherapie und einer intensivierten Insulintherapie und sollte jeweils Berücksichtigung finden.</p>	<p>lung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann.</p> <p>Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt^{28,29}. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen.</p> <p>Gemäß Fachinformation³⁰ 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 Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen.</p>

²⁸ J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20–24

²⁹ Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013

³⁰ Fachinformation zu Insuman[®] Basal, Stand: Juli 2012

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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: Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR: 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* 04/21:1364-1379, 2012
- 2: Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes Langfassung, 1. Auflage. Version 2. 2013, zuletzt geändert: September 2013. 2013.
- 3: Ahren B: Insulin plus incretin: A glucose-lowering strategy for type 2-diabetes. *World J Diabetes* 5:40-51, 2014
- 4: Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco AM, Rana A, Zinman B: A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA[®] ADD-ON). *Diabetes Obes Metab* 16:636-644, 2014
- 5: Aroda, V., Bailey, T., Cariou, B., Kumar, S., Leiter, L., Raskin, P., Zacho, J., Bandier, M., and Philis-Tsimikas, A. The effect of insulin degludec in combination with liraglutide and metformin in patients with type 2 diabetes requiring treatment intensification. *Diabetologia* (2014), Volume 57, Issue 1 Supplement, page S68.

5.2 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	18.09.14
Stellungnahme zu	Insulin degludec - 2014-06-15-D-118
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. F.-W. Dippel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Stellungnahme zur Nutzenbewertung des gemeinsamen Bundesausschusses zum Wirkstoff Insulin degludec -in Kombination mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten- vom 15. September 2014.</p> <p>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie heißt es dazu auf Seite 2: „Metformin plus Humaninsulin“ (ggf. nur Humaninsulin)</p> <p>Der Tabelle auf Seite 10 (Behandlungsdauer) ist zu entnehmen,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. dass mit Humaninsulin ausschließlich das intermediär wirk-same NPH-Insulin gemeint ist und 2. dass, wenn Metformin nicht vertragen wird bzw. gemäß FI kontraindiziert ist, eine konventionelle Insulintherapie (CT) mit Mischinsulin (1 – 2x täglich) in Betracht kommt. <p>Dieser verkürzten Darstellung möglicher zweckmäßiger Ver-gleichstherapien widersprechen wir hiermit.</p> <p>Die Kombination eines langwirksamen Insulins mit einem GLP-1 Rezeptor Agonisten zeichnet sich dadurch aus, dass nicht nur der Nüchternblutzucker (durch das Basalinsulin) sondern auch der post-prandiale Blutzucker (durch den GLP-1 Agonisten) gleichermaßen in</p>	<p>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 An-wendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelase-senen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-1-Rezeptoragonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrele-vanter, 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 Ver-gleichstherapie berücksichtigt. In der im vorliegenden Anwen-dungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist somit eine Hu-maninsulintherapie in Kombination mit Metformin, gegebenenfalls</p>

Stellungnehmer: Dr. F.-W. Dippel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erwünschtem Umfang beeinflusst wird [1].</p> <p>Dieser Umstand hat dazu geführt, dass sich für diese Kombination mittlerweile das Akronym mit dem Kürzel ISI international fest etabliert hat. ISI steht für „incretin supported insulin therapy“, könnte aber mit der gleichen Berechtigung auch als „insulin supported incretin therapy“ bezeichnet werden, da die Therapie in Abhängigkeit von der Pathophysiologie des Einzelfalls sowohl mit einem langwirksamen Insulin (isolierter erhöhter Nüchternblutzucker) als auch mit einem GLP-1 RA (isolierter erhöhter postprandialer Blutzucker) begonnen werden kann. Mit fortschreitender Erkrankungsdauer kann dann der eine oder andere Wirkstoff im Rahmen einer Therapieintensivierung (ISI) dazu kombiniert werden [2].</p> <p>Insofern muss die zweckmäßige Vergleichstherapie -neben den beiden GLP-1 Agonisten Exenatid und Liraglutid- auch die beiden langwirksamen Analoginsuline Glargin und Degludec in die Bewertung mit einschließen.</p> <p>Für beide Analoginsuline liegen Studien in Kombination mit GLP-1</p>	<p>Humaninsulin allein, indiziert.</p> <p>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^{31,32}. Solche Studie werden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.</p>

³¹ 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.

³² 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.

Stellungnehmer: Dr. F.-W. Dippel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Agonisten [3] vor. Die Kombinationen sind alle von der EMA zugelassen. Darüber hinaus ist über Rabattverträge sichergestellt, dass der GKV durch den Einsatz von langwirksamen Analoginsulinen keine höheren Kosten als mit Humaninsulin (NPH) entstehen.</p> <p>Im Gegensatz dazu stellt die gemeinsame Gabe von Humaninsulin (NPH) und Metformin keine synergistische Kombination im o.g. Sinne dar. Metformin verstärkt lediglich die Reduktion des Nüchternblutzuckers durch NPH-Insulin über die Hemmung der (nächtlichen) Glukoneogenese.</p> <p>Auch eine konventionelle Therapie mit Mischinsulin (CT) wird den Anforderungen vieler Patienten an eine flexible und gut steuerbare Diabetestherapie nicht gerecht. Sie setzt vielmehr einen regelmäßigen Tagesablauf mit weitgehend festen Mahlzeiten voraus und eignet sich deshalb besonders für ältere Patienten mit motorischen und/oder kognitiven Einschränkungen.</p> <p>1. Vorgeschlagene Änderung: Die zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none">- Humaninsulin (NPH) plus Metformin <p>wird um die folgenden Optionen (Head-to-Head) erweitert:</p> <ul style="list-style-type: none">- Insulin glargin plus GLP-1 Agonist (Exenatid , Liraglutid)	

Stellungnehmer: Dr. F.-W. Dippel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Insulin detemir plus GLP-1 Agonist (Exenatid, Liraglutid) <p>Des Weiteren möchten wir in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, dass auch die Kombination von Basal- und Bolusinsulin gleichermaßen geeignet ist, sowohl den Nüchternblutzucker als auch den postprandialen Blutzucker im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie (ICT) günstig zu beeinflussen [4]. Insofern stellt auch die ICT eine synergistische, und durch die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) abgedeckte zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec plus Liraglutid dar.</p>	
	<p>2. Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Humaninsulin (NPH) plus Metformin <p>wird um die folgenden Optionen erweitert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - NPH-Insulin plus kurzwirksames Insulin (human, analog) - Insulin glargin plus kurzwirksames Insulin (human, analog) - Insulin detemir plus kurzwirksames Insulin (human, analog) 	

Literaturverzeichnis

1. Nauck M, Meier J. GLP-1 analogues and insulin: sound the wedding bells? *Nature Reviews Endocrinology* 2011; 7: 193-194
2. Inzucchi SE 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: 1-16
3. Buse JP. Use of Twice-Daily Exenatide in Basal Insulin–Treated Patients with Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* 2010; 194:103-112
4. Diamant M et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist or Bolus Insulin with Optimized Basal Insulin in Diabetes.

5.3 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.10.2014
Stellungnahme zu	Insulin degludec, Tresiba®
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Tina Orben, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. September 2014 seine Nutzenbewertung für das Mittel Insulin degludec (Tresiba®) von Novo Nordisk Pharma veröffentlicht.</p> <p>Insulin degludec wird zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet zur Kombinationsbehandlung mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Metformin plus Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin) fest.</p> <p>Laut G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V trotz Aufforderung nicht vollständig vorgelegt. Nach der in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordneten Rechtsfolge gilt damit ein Zusatznutzen als nicht belegt.</p> <p>Für die einzureichende Stellungnahme erweist es sich als hinderlich, wenn seitens des G-BA lediglich allgemeine Formulierungen verwendet werden (hier: „Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier oder ein unvollständiges Dossier eingereicht.“), die nicht darauf schlussfolgern lassen, ob kein Dossier oder ein formal unvollständiges Dossier vorliegt.</p> <p>Eine Klarstellung zum Ausmaß der formalen Unvollständigkeit mit einer publizierten Liste zu den einzelnen Punkten wäre sowohl für die Stellungnehmenden als auch für den einreichenden pharma-</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zeitischen Unternehmer hilfreich. Sollte überhaupt kein Dossier nach Aufforderung des G-BA eingereicht worden sein, wäre auch diesbezüglich eine entsprechende Klarstellung wichtig, um den Stellungnehmern eine ausreichende Information zur Verfügung zu stellen.	

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 (neues AWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 28. Oktober 2014

von 10.07 Uhr bis 10.28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Thiele
Herr Dr. Niemeyer

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

Herr Dr. Dippel
Frau Schäfer

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

Frau Orben
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.07 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zu unserer Anhörung im Rahmen eines Frühen Nutzenbewertungsverfahrens, hier konkret Insulin degludec und im Speziellen die Fragestellungen im Zusammenhang mit einem neuen Anwendungsgebiet. Ausgangspunkt der heutigen mündlichen Anhörung ist die Nutzenbewertung des G-BA vom 15. September, die zu dem Ergebnis kommt, dass es hier zu keinem Zusatznutzen kommen kann, weil ein solcher in Ermangelung der Vorlage prüffähiger Unterlagen nicht festgestellt werden kann.

Damit sind wir bei der ersten strittigen Frage. Der pharmazeutische Unternehmer vertritt die Auffassung, dass es in diesem Falle überhaupt keine Dossierpflicht gebe, weil es sich nicht um ein neues Anwendungsgebiet im Sinne der rechtlichen Vorschriften handle; vor diesem Hintergrund sei eben auch die Vorlage eines Dossiers nicht erforderlich. Gegen die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers spricht eigentlich, dass die EMA in ihrem Zulassungsdokument von einer „Type II variation“ spricht und dass auch § 2 Abs. 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, in dem neue Anwendungsgebiete genannt werden, die der Bewertung unterworfen werden, eben sehr formal an die Bindungswirkung der Zulassung anknüpft – ein Tatbestand, auf den sich pharmazeutische Unternehmer dann ja auch gelegentlich berufen, wenn wir hier Fragestellungen diskutieren, die möglicherweise auch die Zulassung und den Nutzen eines Arzneimittels berühren, der durch die Zulassung ja als gegeben gilt. Das ist eine Frage, die wir sicherlich gleich diskutieren müssen.

Dann gibt es Fragestellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hier ist vorgetragen worden, dass über den Einbezug von Insulin-Analoga sowie einer ICT diskutiert werden müsse.

Dann gibt es last but not least noch Fragestellungen zu den Patientenzahlen, über die wir uns aus meiner Sicht hier auch austauschen sollten.

Das ist natürlich kein abschließender Katalog, den ich hier aufgemacht habe; aber das sind so die drei Punkte, die mir bei der Vorbereitung ins Auge gestochen sind.

Wir haben im Verfahren Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer, also von Novo Nordisk, dann von Sanofi-Aventis und vom vfa. Ich begrüße zur heutigen mündlichen Anhörung Frau Dr. Thiele und Herrn Dr. Niemeyer von Novo Nordisk – Sie sind ja langsam altbekannte Gäste hier im Haus –, dann Herrn Dr. Dippel und Frau Schäfer von Sanofi sowie Frau Orben und Herrn Dr. Rasch vom vfa.

Es gilt das Übliche: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils Namen und entsendende Institution bzw. pharmazeutisches Unternehmen nennen, damit das auch entsprechend protokolliert werden kann.

Wie üblich mein Vorschlag, als erstes dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort zu geben, damit er aus seiner Sicht die für ihn relevanten Punkte insbesondere mit Blick auf den Zulassungsstatus und die Besonderheiten hier kurz vortragen kann. Die Stellungnahme bitte nicht vorlesen – die haben wir alle gelesen –, aber noch einmal kurz und komprimiert die wesentlichen Punkte nennen. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Thiele.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Wir haben im Grunde das, was wir vortragen wollen, in der Stellungnahme zusammengefasst. Ich werde all das entsprechend Ihrem Wunsch jetzt nicht herunterbeten. Ich möchte allerdings ganz klar auch vor dem Hintergrund des hier am 8. September stattgefundenen Anhörungsverfahrens zu Tresiba[®] sagen, dass wir heute wirklich unter der Annahme kein Dossier vorgelegt haben, dass das nicht dossierpflichtig ist. Wir beziehen uns da auch auf das am 19. Februar dieses Jahres zu Tresiba[®] hier im Haus stattgefundenen Beratungsgespräch, wo uns schriftlich mitgeteilt wurde, dass es sich bei der Änderung des Zulassungstextes um eine größere Änderung des Typs 2 handeln muss und – ich zitiere –

im Zusammenhang mit dem Hinzufügen einer neuen therapeutischen Indikation oder der Änderung einer bestehenden Indikation einzustufen ist.

So weit aus dem Beratungsprotokoll.

Wir sehen bei der jetzigen Erweiterung der Zulassung keine Anwendungseinschränkung. Wir sehen auch nicht, dass eine neue Patientengruppe erschlossen wird. Wir sehen lediglich, dass zusätzliche Empfehlungen zur Kombitherapie gegeben werden. Im Abschnitt 4.1 heißt es sowohl vor als auch nach der Änderung der Zulassung immer noch: „Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen“. Selbstverständlich werden wir im Rahmen der anstehenden Indikationserweiterung für Kinder ein Dossier vorlegen, weil das dann auch unter 4.1 stehen wird. Wir haben uns aber auch Fachinformationen anderer Antidiabetika angeschaut; ich möchte hier die Fachinformationen zu Forxiga[®], Komboglyze[®] oder Onglyza[®] erwähnen. In diesen Fachinformationen sind im Abschnitt 4.1 zur Indikation Typ-2-Diabetes Mono- und Add-on-Therapien aufgeführt. Das ist bei uns nicht der Fall. In unserer Fachinformation sind lediglich unter 4.2 und 5.1 Empfehlungen abgegeben worden für den Tresiba[®]-Verschreiber. Von daher sind wir wirklich der Meinung, dass das nicht dossierpflichtig ist. Unter dieser Annahme sind wir auch davon ausgegangen, kein Dossier vorlegen zu müssen. So weit zu den rechtlichen Dingen. Ich bin kein Jurist, aber wir haben uns natürlich auch extern dazu beraten lassen und wurden in dieser Auffassung bestätigt.

Wir möchten allerdings auch ganz deutlich machen, dass wir für die Fixkombination IDegLira, die vor kurzem von der EMA zugelassen worden ist – hier geht es um die Kombination von Insulin degludec und Liraglutid –, selbstverständlich ein Dossier vorlegen werden, weil wir natürlich schon sehen, dass hier eine Dossierpflicht besteht.

Dann möchte ich noch ganz kurz auf die anlässlich der hier zur Diskussion stehenden Nutzenbewertung vom G-BA bestimmte GKV-Zielpopulation eingehen. Wir können leider nicht so ganz nachvollziehen, wie der G-BA auf die von ihm ermittelten Zahlen kommt. Beim Nutzenbewertungsbeschluss für Lixisenatid hatte der G-BA eine deutlich niedrigere Zahl an Patienten ermittelt, als er jetzt hier in der vorliegenden Nutzenbewertung errechnet hat. Das haben wir – das muss ich ganz ehrlich sagen – nicht verstanden. Das kann ich hier nur so in den Raum stellen. Wir haben versucht, das nachzuvollziehen, aber es hat nicht geklappt.

Des Weiteren glauben wir, verstanden zu haben, dass der G-BA bei der Berechnung der Zielpopulation nur solche Patienten berücksichtigt hat, die eine konventionelle Insulin-Therapie benötigen. Wir glauben aber, dass die richtige Zielgruppe diejenigen Patienten sind, die eine intensiviertere Insulin-Therapie benötigen; denn das ist die therapeutisch korrekte Zielgruppe für die Insulinbehandlung in Kombination mit einem GLP-1-Antagonisten.

Wir haben allerdings auch ohne Anerkennung einer Dossierpflicht, weil wir nichts verheimlichen wollen, in der Stellungnahme die klinisch relevanten Ergebnisse zur freien Kombination von Insulin degludec und Liraglutid aufgeführt. Wenn hier Interesse bestehen sollte, kann Herr Dr. Niemeyer neben mir dazu auch noch einige Worte sagen.

Das wäre es erst einmal dazu. – Vielen Dank

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich will nur, damit die Dinge dann auch korrekt protokolliert werden, hier in Anknüpfung an Ihre Ausführungen sagen, dass es nach dem Beratungsgespräch eben den formalen Zulassungsakt der EMA gegeben hat und wir daraufhin mit Schreiben vom 13. Mai 2014 darauf hingewiesen haben, dass wir aufgrund der Entscheidung der EMA, die in ihrer Sprachlichkeit – das muss man sehen – schon ein bisschen durcheinandergeht, davon ausgehen, dass hier eine Dossierpflicht gegeben ist. Das heißt, es ist nicht so – das haben Sie sicher auch nicht ausdrücken wollen; aber ich will es nur für das Protokoll sagen –, dass es ein Beratungsgespräch gegeben hat, wo dann gesagt wurde: „Alles easy, überhaupt kein Problem, das läuft“, dass dann die EMA irgendwie entschieden hat und wir jetzt auf einmal kommen und sagen: „Gott, wir haben uns das anders überlegt“. Vielmehr hat es da noch einen Zwischenakt gegeben, der schriftlich durch das Schreiben vom 13. Mai 2014 dokumentiert worden ist, in dem wir nach einer sehr sorgfältigen Lektüre der EMA-Texte zu der Auffassung gekommen sind, dass es hier eine größere Änderung des Typs 2 gibt, die dann eben eine entsprechende Dossierpflicht auf der Basis des § 2 Abs. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung auslöst.

Das nur der guten Ordnung halber, damit wir die Chronologie der Ereignisse hier auf dem Tisch liegen haben. – Ja, bitte schön.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Das nehmen wir zur Kenntnis. Wir haben es eben so interpretiert, dass wir kein Hinzufügen einer neuen Indikation gesehen haben und unter dem Abschnitt 4.1 auch keine Änderung stattgefunden hat. Da stehen wir jetzt sozusagen gegeneinander in unseren Meinungen. Ich denke, das kann man jetzt auch nicht weiter lösen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein, ich wollte es ja nur der guten Ordnung halber für das Protokoll sagen. Leider kann man manche Dinge nicht lösen, aber man muss sie dann eben doch in ihrer Widersprüchlichkeit ordnungsgemäß an einer Stelle gegeneinanderstellen. Falls es dann am Ende zu gerichtlichen Fragestellungen kommt, ist das immer ganz gut.

Gibt es Fragen seitens der Bänke zu dem, was jetzt gerade vorgetragen worden ist? – Die Rechtsproblematik können wir, glaube ich, ein Stück hintanstellen. Mich würde die Frage der Patientenzahlen, die ja auch schon von Ihnen adressiert wurde, interessieren. Diese ist ja in der Tat abweichend von dem, was in anderen Bereichen zugrunde gelegt worden ist. Vielleicht kann man dazu etwas sagen. – Bitte schön, Frau Löbker.

Frau Dr. Löbker: Wir haben in der Nutzenbewertung auf Basis der verfügbaren, öffentlich zugänglichen Daten die Patientenzahlen hergeleitet. Die Zahlen, die beispielsweise dem Beschluss zu Lixisenatid zugrunde lagen, sind Angaben des pharmazeutischen Unternehmers, die er aus Verkaufszahlen etc. rekrutiert hat. Von daher ergibt sich jetzt diese Diskrepanz.

Herr Hecken (Vorsitzender): Fragen? – Bitte schön.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Nur noch einmal zu Patientenzahlen mit intensivierter und konventioneller Therapie. Wir haben es so verstanden – ich weiß nicht, ob wir es richtig verstanden haben –, dass Sie nur die konventionelle Therapie in Ihre Berechnungen mit einbeziehen und nicht die intensivierte Therapie. Wir denken, das ist die Zielgruppe der Patienten, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen, wenn wir Ihren Beschluss richtig lesen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, noch einmal.

Frau Dr. Löbker: Wir haben die Zahlen zugrunde gelegt, die für eine Kombination aus Insulin und einem GLP-1-Rezeptor-Analogen gemäß Fachinformationen etc. infrage kommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie dürfen ruhig hinterfragen. Das soll ja auch Sinn der Veranstaltung sein, dass wir möglicherweise zumindest bei den Patientenzahlen einen Konsens erzielen.

Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk): Vielen Dank. – Verstehen wir, dass Sie geguckt haben – – Also die Herführung der Patientenzahlen haben wir natürlich aus Ihrem Schreiben sozusagen ableiten können. Nichtsdestotrotz erachten wir, auch wenn Sie auf den Unterschied zwischen kommerziellen Daten, die damals zu Lixisenatid eingereicht wurden, und Ihren Berechnungen verweisen, diesen Unterschied doch schon als sehr groß und nicht unbedingt nachvollziehbar.

Darüber hinaus meinen wir: Wenn wir uns die Kostenberechnung anschauen, ist die Therapie, die Sie für Humaninsulin als Vergleichstherapie angeben – da steht: ein- bis zweimal täglich –, eine konventionelle Therapie, keine intensivierte Therapie. Die Patienten, die jetzt in der Kombination GLP-1 mit Insulin behandelt werden, sind ja in der therapeutischen Situation, dass sie eine Intensivierung brauchen. Das heißt, mit der konventionellen Therapie würde man gar nicht hinkommen. Deswegen haben wir nicht ganz verstanden, wie Sie auf die Zahlen kommen und warum Sie aus unserer Sicht nur eine konventionelle Therapie berechnen und nicht eine intensivierte, die ja eigentlich von der Patientengruppe gebraucht wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dippel, ich habe Ihre Wortmeldung nicht vergessen; ich möchte das nur gerade an dieser Stelle abarbeiten.

Ich würde einfach einmal rückfragen. Der Sinn eines Stellungnahmeverfahrens ist ja nicht nur, an der Bewertungsmethodik Kritik zu üben, sondern vielleicht auch eigene Zahlen auf den Tisch zu legen und die eigenen Zahlen zu begründen. Was wären denn Ihre Annahmen? Was wäre aus Ihrer Sicht realistisch? In welcher Größenordnung würden Sie sich auf Basis welcher Annahmen oder welcher Indikatoren bewegen wollen?

Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk): Wir würden uns in die Richtung bewegen, die wir im Prinzip auch schon im anderen Verfahren berechnet haben für eine intensivierte Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes; das war ja auch im Tresiba[®]-Dossier berechnet. Das sind jetzt auch kommerzielle Daten, damals von IMS; die lägen in der gleichen Größenordnung. Insofern hätten wir da ungefähr die gleichen Daten gehabt.

Herr Müller: In welcher Größenordnung?

Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk): Ich habe das Dossier, ehrlich gesagt, nicht dabei. Da müssten wir noch einmal hineinschauen. Ich glaube aber, es spiegelt sich in der Richtung. Unsere Kollegen von Sanofi haben damals auch IMS-Daten genommen. Die Patientengruppe hat sich ja nicht groß verändert. Wir haben IMS-Daten genommen. Es sollte also rein theoretisch in der gleichen Größenordnung sein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dippel, bitte

Herr Dr. Dippel (Sanofi-Aventis): Es ist vielleicht müßig, jetzt darüber zu diskutieren, was kommerzielle Daten und was vielleicht validere Daten sind. Bei Lixisenatid haben wir die Daten aus – sagen wir es einmal so – allgemein akzeptierten Datenbanken entnommen. IMS[®] Disease Analyzer ist ja keine Datenbank, bei der man sagen würde, das sei eine kommerzielle Verkaufsdatenbank. Wir gehen bei solchen Berechnungen natürlich auch immer, wenn das möglich ist, auf Krankenkassen-Routinedaten zurück. So erklären sich die Zahlen. Das wollte ich hier einfach nur noch einmal der guten Ordnung halber feststellen. Es handelt sich also nicht um kommerzielle Zahlen im klassischen Sinne.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen zu dem Komplex? – Zu zVT? Da hatten wir auch den Einwand, dass hier Insulin-Analoga sowie ICT hätten einbezogen werden sollen, müssen, können. Was ist Ihre Auffassung dazu? – Bitte schön.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Ich glaube, wir haben diese Diskussion hier schon am 8. September geführt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, die führen wir immer wieder.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Wir haben ja mittlerweile durchaus den Beschluss gelesen und ihn auch gut verstanden. Man hat uns ja den Hinweis im Beratungsgespräch gegeben. Wir haben das verstanden. Ich denke, unsere Haltung hat sich da jetzt nicht weiter geändert. Wir sehen, dass uns der G-BA da jetzt durchaus – ich sage mal – entgegenkommt. Ich denke, wir brauchen das hier jetzt aus unserer Sicht nicht weiter zu diskutieren. Wir haben unseren Standpunkt dargestellt. Ich glaube, wir drehen uns hier im Kreis.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich frage noch einmal: Gibt es Fragen? – Keine. Ich möchte irgendwie noch ein bisschen diskutieren. Will keiner mehr?

(Herr Müller: Vielleicht Herr Rasch?)

– Herr Rasch, Sie sind doch sonst immer die Rettung.

(Herr Dr. Rasch (vfa) schüttelt den Kopf)

Keine Fragen. Dann können Sie, wenn Sie möchten, noch einmal das zusammenfassen, was Sie eben gesagt haben. Wir können aber auch als Schlusswort zu Protokoll nehmen, dass sie noch einmal Bezug nehmen auf Ihre einleitenden Bemerkungen und die hier gemachten kritischen Anmerkungen. Dann hätten wir es.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Vielen Dank. – Wir haben unsere Sichtweise der Dinge dargelegt. Wir sind selber keine Juristen, sind aber nach wie vor der Meinung, dass es sich um keine neue Indikation handelt. Wir werden für die weiteren Produkte Dossiers vorlegen, wie ich das auch schon angekündigt habe.

Es ist natürlich immer schwer, über etwas zu diskutieren, wenn kein Dossier vorliegt. Von daher war uns klar, dass das hier eine kurze Anhörung werden wird, aber wir wollten wenigstens die Gelegenheit wahrnehmen, hier aufzutreten und unsere Sichtweise darzulegen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dafür bedanken wir uns auch. Ich glaube, dann brauchen wir das auch nicht künstlich zu verlängern.

Ich danke dafür, dass Sie da waren. Wir werden jetzt die Entscheidungen zu treffen haben. Sie kennen ja das Prozedere. Dann sehen wir, was am Ende dabei herauskommt.

Danke, dass Sie da waren. Damit können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 10.28 Uhr

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: 2014-06-15-D-118 Insulin degludec (neues
Anwendungsgebiet)**

Stand: Juli 2014

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet vom 7. Mai 2014):	86
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	86
Systematische Recherche:	94
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	96
Cochrane Reviews.....	106
Systematische Reviews.....	116
Leitlinien.....	136
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	148
Literatur:	150

Indikation für die Recherche bei Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet vom 7. Mai 2014):

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen (Kombination mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Behandlung des *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

Insulin

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 2013

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

- Saxagliptin/Metformin vom 2. Mai 2013 sowie Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) vom 1. Oktober 2013
- Dapagliflozin vom 6. Juni 2013
- Lixisenatid vom 5. September 2013
- Sitagliptin sowie Sitagliptin/Metformin vom 1. Oktober 2013
- Saxagliptin vom 1. Oktober 2013
- 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

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. [...] Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba allein oder in einer Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Bolusinsulin angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).
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

z.B.:	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 Blutzuckerkontrolle 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 Thiazolidindion und Metformin, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie 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	Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blut-	Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrol-		Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung,

			ausreichend kontrolliert.	zucker nicht ausreichend kontrolliert.	liert.		den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
Inkretinmimetika							
z.B.	Als Monotherapie	In Kombination mit					
Exenatid A10BX04 Byetta®/Bydureon®		<p>Byetta® / Bydureon® ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in Kombination mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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®		<p>Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen:</p> <p>In Kombination mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; <p>In Kombination mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika. 					
Glinide							
Nateglinid		Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tole-					

A10BX03 z.B. Starlix®		rierbaren 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)	<i>Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie</i>	
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®	<p>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als:</p> <p><u>Monotherapie</u></p> <p>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.</p> <p><u>Add-on-Kombinationstherapie</u></p> <p>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).</p>	

	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>Canagliflozin A10BX11 Invokana®</p>	<p>Invokana wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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

<p>G-BA, 2010 [14] Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2008 [35] Abschlussbericht (Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2008.</p> <p>→ 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.“</p>
<p>IQWiG, 2009 [34] Abschlussbericht (Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>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</p> <p><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.</p>
<p>G-BA, 2010 [11,18] Beschluss und tragende Gründe: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>„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.</p> <p>Ausgeschlossen nach Anlage III sind Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nateglinid - Repaglinid <p>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.“</p>
<p>G-BA, 2008 [10] Beschluss: Änderung der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide</p>	<p>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.“</p>
<p>IQWiG, 2007 [33] Bericht (Rapid Report):</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkung von Exenatide als Blutzucker-senkende Therapie ist belegt, allerdings kein Beleg für eine bessere Wirkung (ähnliche

<p>Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide</p>	<p>Ergebnisse) von Exenatide gegenüber Insulin. Daten zu einem Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika liegen nicht vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>G-BA, 2008 [17] Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>„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.“</p>
<p>IQWiG, 2005 [36] Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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. schwerwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin-Lispro als unter Humaninsulin.
<p>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</p>	<p>„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 Verordnungs-fähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga als erfüllt an.“</p>
<p>IQWiG, 2009 [32] Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander.</p> <p>Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsu-</p>

	lin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.
<p>G-BA, 2008 [16]</p> <p>DMP (Stand 2008): Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p><u>Blutglukosesenkende Therapie:</u></p> <p>„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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten), - Metformin (beim übergewichtigen Patienten), - Human-Insulin. <p>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.</p> <p><u>Therapieziele:</u> 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 Begleiterkrankungen 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 Stoffwechselentgleisungen, 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.“</p>
<p>G-BA, 2008 [12]</p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis</p>	<p>„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 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</p>

zu Sitagliptin	ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.“
<p>G-BA, 2008 [13]</p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin</p>	<p>„Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurückgezogen. Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie.</p> <p>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.“</p>
<p>G-BA, 2013 [26]</p> <p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Vildagliptin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [41,49]</p>	<p>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:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>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:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (<i>Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glime-</p>

	pirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
<p>G-BA, 2013 [23]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Vildagliptin/Metformin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [42,50]</p>	<p>a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2011 [19]</p> <p>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</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2011 [37]</p>	<p>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.</p>
<p>G-BA, 2013 [20]</p> <p>Beschluss des G-BA die Nutzenbewertung</p>	<p>(Erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Absatz 5b SGB V)</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p>

<p>von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2012 [39]</p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin. <p><i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)</i></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</p>
<p>IQWiG, 2011</p> <p>Rapid Report (A05-07):</p> <p>Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [38]</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>G-BA, 2013 [27]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin</p> <p>Siehe auch</p> <p>IQWiG, 2013 [44]</p>	<p>a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>b) Zweifachkombination Saxagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Sulfonylharn-</p>

	<p>stoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>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.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2013 [28]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Saxagliptin+Metformin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [45]</p> <p>Und: (neues Anwendungsgebiet)</p> <p>G-BA, 2013 [21]</p> <p>IQWiG, 2013 [46]</p>	<p>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:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (<i>ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>(neues Anwendungsgebiet)</p> <p>Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch</p>

	<p>des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [22]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [47]</p>	<p>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:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>b) Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>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:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (<i>Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) Dreifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

	<p>e) Kombination Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [25]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Sitagliptin + Metformin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [48]</p>	<p>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:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>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:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>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:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [24]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen</p>	<p>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:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)</p>

<p>Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Dapagliflozin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [40,43]</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>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:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (<i>Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (<i>ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
---	--

Cochrane Reviews

<p>Hemmingsen, 2013 [31]</p> <p>Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the effects of sulphonylurea monotherapy versus placebo, no intervention or other antidiabetic interventions for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Participants with type 2 diabetes mellitus</p> <p>Intervention/ Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • First-, second- or third-generation sulphonylureas versus placebo, diet, metformin, thiazolidinediones, insulin or any other antidiabetic comparator. • Second- or third-generation sulphonylureas versus first-generation sulphonylureas. <p>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 cardiac or peripheral revascularization), Microvascular outcomes, Glycaemic control (fasting plasma glucose and HbA1c), BMI, Weight, Adverse events</p> <p>Studiendauer: 24 Wochen bis 10,7 Jahre</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche bis August 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 72 (n=22.589)</p>																			
<p>Ergebnisdarstellung</p>																				
<p>First-generation sulphonylureas compared with controls for DM type 2</p>																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Outcomes</th> <th style="width: 15%;">Relative effect (95%CI)</th> <th style="width: 15%;">Anzahl Studien (n=)</th> <th style="width: 10%;">Quality of Evidence (GRADE)</th> <th style="width: 30%;">Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">All-cause mortality</td> </tr> <tr> <td>Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]</td> <td>RR 1.46 (0.87 to 2.45)</td> <td>2 (n=553)</td> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle;">low</td> <td>Small sample size (1.5% of the diversity-adjusted required information size)</td> </tr> <tr> <td>Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]</td> <td>RR 1.18 (0.88 to 1.59)</td> <td>2 (n=1944)</td> <td>Trial sequential analysis showed that 5.7% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued</td> </tr> </tbody> </table>		Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Quality of Evidence (GRADE)	Comments	All-cause mortality					Intervention vs placebo [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 required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Quality of Evidence (GRADE)	Comments																
All-cause mortality																				
Intervention vs placebo [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 required 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=)	Quality of Evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality				
Intervention vs metformin	RR 0.98 (0.61 to	6 (n=3528)		Trial sequential analysis showed that 2.3% of the re-

[24 weeks to 4 years]	1.58)		low	quired information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	RR 0.92 (0.60 to 1.41)	7 (n=4955)		Results of the random effects 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)		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)	low	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)		Trial sequential analysis showed that 6.6% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs	RR 0.97	7		Trial sequential analysis

meglitinide [12 to 17 months]	(0.27 to 3.53)	(n=2038)		showed that only a minor fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Non-fatal macrovascular outcomes				
<i>Composite</i>				
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 information size 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
<i>Non-fatal myocardial infarction</i>				
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	Anzahl	Quality	Comments

	effect (95%CI)	Studien (n=)	of Evidence (GRADE)	
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)		
<p>Conclusions when all sulphonylurea groups (first-, second- and third-generation) were analysed together were similar to those of second-generation sulphonylurea.</p>				
Fortsetzung Hemmingsen, 2013	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 			

	<p>outcomes, vascular outcomes or severe hypoglycaemia met the criteria for firm evidence of a RRR of 10% between interventions.</p>
<p>Shyangdan, 2011 [60]</p> <p>Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the effects of glucagon-like peptide analogues in patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat (>18 J) mit DM Typ 2</p> <p>Intervention GLP-1 analogue (auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff)</p> <p>Komparator: placebo, insulin, an oral anti-diabetic agent, or another GLP-1 analogue</p> <p>Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht, HRQoL, Adverse events</p> <p>Studiendauer: mind. 8 Wochen</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis März 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=6899)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>(Darstellung nur für Exenatide und Liraglutid)</p> <p>Exenatide</p> <p>Exenatide versus thiazolidinedione (pioglitazone), 1 trial:</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>Exenatide versus DPP-4 inhibitors (sitagliptin), 1 trail</p> <p>HbA1c: significantly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with sitagliptin 100 mg daily (-1.5% versus -0.9%, P < 0.00001).</p> <p>Weight change: once weekly exenatide led to a significantly greater weight loss than sitagliptin 100 mg daily (-2.3 versus -0.8 kg, P = 0.0009).</p> <p>Exenatide versus insulin (glargine) 1 trial</p> <p>HbA1c: Once weekly exenatide led to a slightly greater reduction in HbA1c than with insulin glargine (-1.5% versus -1.3%).</p> <p>Liraglutide</p> <p>Liraglutide (0.9 mg) versus placebo, 1 trial</p>

	<p>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%).</p> <p>Liraglutide (1.2 mg) versus placebo, 3 trials</p> <p>HbA1c: The overall mean difference was -1.15 (95% CI -1.33 to -0.96, P < 0.00001)</p> <p>Liraglutide (1.8 mg) versus placebo, 4 trials</p> <p>HbA1C: difference of -1.15 (95% CI -1.31 to -0.99, P < 0.00001)</p> <p>Liraglutide (1.8 mg) versus insulin (glargine) 1 trial</p> <p>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).</p> <p>Liraglutide versus sulphonylurea (glimepiride) 2 trials</p> <p>HbA1c: no significant difference between 1.2 or 1.8 mg liraglutide and glimepiride.</p> <p>GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist (exenatide vs liraglutide), 1trial</p> <p>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).</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Studies were mostly of short duration, usually 26 weeks. None of the studies was long enough to assess long-term positive or negative effects.</p>
<p>Swinnen , 2011 [61]</p> <p>Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the effects of insulin detemir and insulin glargine compared with each other in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM typ 2</p> <p>Intervention: insulin detemir</p> <p>Komparator: insulin glargin</p> <p>Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht</p> <p>Studiendauer: >12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: Bis Jan. 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2250)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>HbA1c (4 trials, n=2250)</p> <p>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%).</p> <p>Fasting glucose</p>

	<p>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%]</p> <p>Overall hypoglycaemia</p> <p>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, I²=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 to 1.11), with substantial statistical heterogeneity (P = 0.0006, I²= 83%).</p> <p>Severe hypoglycaemia (4 trials n=2252)</p> <p>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)</p> <hr/> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>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.</p>
<p>Richter, 2008 [58]</p> <p>Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the effects of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/ Komparator</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Endpunkt: <u>Primäre Endpunkte:</u> Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert); Nebenwirkungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Körpergewicht, [nicht untersuchte Endpunkte bzw. limitierte Daten: β-Zellenfunktion; Mortalität Morbidität; Kosten</p> <p>Studiendauer: mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen):</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25 (n=12864)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung (Sitagliptin: 11 trials; Vildagliptin: 14 trials)</p>

	<p>HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <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 japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien sag I^2 auf 25%. Stat. signifikanter Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin (\emptyset-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. ○ <u>Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika</u>: Stat. signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin [\emptyset-Differenz: 0.33 ($95\%KI$: $0.18-0.48$; $p= 0.000020$) / 0.30 ($95\%KI$: $0.14-0.46$; $p<0.00001$)]. ○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika</u>: Nur Sitagliptin zeigt einen stat. signifikanten Vorteil (\emptyset-Differenz: -0.40; $95\%KI$: $-0.47; -0.33$; $p<0.00001$); Vildagliptin zeigt keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen. <p><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.</p> <p><u>Gewicht</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo</u>: Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin (\emptyset-Difference: 0.7 kg; $95\%KI$: $0.3-1.1$; $p= 0.0002$ / 0.8 kg; $95\%KI$: $0.2-1.3$; $p=0.009$). ○ <u>Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie)</u>: In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktion auf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin (\emptyset-Differenz: Sitagliptin: 0.6; $95\%KI$: $0.13-1.07$; $p=0.012$ / Vildagliptin: 1.55; $95\%KI$: $0.19-1.32$; $p=0.0089$). <p><u>Anmerkungen/Fazit der Autoren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
--	--

	<p>Morbidität fehlen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Aussagen basieren teilweise auf wenigen RCTs.
--	---

Systematische Reviews

<p>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.</p>	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p> <p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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?
	<p>Methodik (Die ausführliche Darstellung der Methodik findet sich in der Publikation.)</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ II</p> <p>Intervention/ Komparator: alle Wirkstoffe, die zur Behandlung des DM 2 eingesetzt werden.</p> <p>Endpunkt: k.A.</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis April 2010 (als Update zu dem Report aus 2007)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 166 (davon 71 Studien schon im Report aus 2007)</p>
	<p>Ergebnisdarstellung (An dieser Stelle nur eine kurze Zusammenfassung der ausführlichen Ergebnisse gegeben.)</p> <p>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</p>

	<p>HbA1c), weight, or lipids?</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>We noted that one medication or class may have favorable effects</p>
--	--

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.

	<p>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.</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>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.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.
<p>Monami, 2010 [52] Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials</p>	<p>Fragestellung Meta-analyse von RCTS zur Beurteilung der Rolle von DPP-4-Inhibitoren bei der Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Patienten mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: DPP-4 Inhibitoren</p> <p>Komparator: Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin)</p> <p>Endpunkt: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen</p> <p>Beobachtungsdauer >12 Wochen</p> <p>Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien)</p> <p>Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):41 (9 unveröffentlichte und 32 veröffentlichte) (n=k.A.)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung (Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden)</p> <p><u>HbA1c Wert</u></p> <p>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.</p>

	<p>Ähnliche Ergebnisse wurden sowohl bei einer Monotherapie als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika berichtet, wenn verglichen wird mit Placebo.</p> <p>In den Studien mit aktiven Vergleichstherapien, zeigten DPP-4 Inhibitoren einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion.</p> <p>Sulfonylharnstoffe und Metformin hingegen waren den DPP-4 Inhibitoren in ihrer Wirksamkeit überlegen. Zu Acarbose konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da nur eine Studie verfügbar war.</p> <p><u>Körpergewicht</u></p> <p>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).</p> <p>Aufgrund unzureichender Datenlage zu diesem Endpunkt, waren keine Analysen mit anderen oralen Antidiabetika möglich.</p> <p><u>Hypoglykämie</u></p> <p>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.</p> <p>Bei einem direkten Vergleich zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffen, zeigten DPP-4 Inhibitoren ein stat. signifikant geringeres hypoglykämisches Risiko (keine Signifikanzangabe); nicht aber gegenüber Thiazolidinedion.</p> <p>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).</p> <p>Schwere hypoglykämische Ereignisse unter Vildagliptin traten nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf.</p> <p><u>Andere Nebenwirkungen</u></p> <p>DPP-4 Inhibitoren zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit Placebo oder Thiazolidinedion.</p> <p>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).</p> <p>Bei Metformin zeigte sich ein grenzwertiges Ergebnis (0.78; 95%KI: 0.61-1.00; p= 0.050).</p>
--	--

	<p>Keine Unterschiede hinsichtlich des <u>Mortalitätsrisikos</u> zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien.</p> <p>Keine Unterschiede hinsichtlich <u>kardiovaskulärer Ereignisse</u> zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien.</p> <p>Stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Entzündungen im Nasenrachenraum unter Sitagliptin (keine Signifikanzangabe), nicht aber unter Vildagliptin.</p>																							
<p>Monami, 2013 [53] Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials</p>	<p>Fragestellung: The aim of the present meta-analysis is the assessment of the overall efficacy and safety profile of these drugs, exploring potential differences across individual agents.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Patienten mit DM Typ 2 Intervention: SGLT-2 inhibitors</p> <p>Komparator: placebo or active drugs (oral hypoglycaemic agents and/or insulin) different from other SGLT-2 inhibitors</p> <p>Endpunkt: HbA1c Wert (nach 12, 24 und 52 Wochen), BMI, Fasting plasma glucose (FPG), Nebenwirkungen Beobachtungsdauer >12 Wochen</p> <p>Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien)</p> <p>Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche bis Mai 2013 (publiziert/nicht publiziert)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (3 unveröffentlichte und 22 veröffentlichte) (n=7524)</p> <p>Ergebnisse</p> <p>HbA1c: SGLT-2 inhibitors Vs. Placebo (21 trials): Significant reduction of HbA1c at all the time points considered.</p> <p>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.</p> <table border="1" data-bbox="580 1691 1410 1924"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HbA1c (%)</th> <th colspan="3">Sodium glucose co-transport-2 inhibitors versus</th> </tr> <tr> <th>Glipizide</th> <th>Metformin</th> <th>Sitagliptin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N arms</td> <td>(1)</td> <td>(5)</td> <td>(2)</td> </tr> <tr> <td>12 weeks</td> <td>0.3 [0.2; 0.4]*</td> <td>0.0 [-0.1; -0.1]</td> <td>0.0 [-0.3; 0.3]</td> </tr> <tr> <td>(5)</td> <td>(1)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>24 weeks</td> <td>0.3 [0.2; 0.5]*</td> <td>0.1 [-0.1; 0.2]</td> <td>-0.2 [-0.4; -0.1]*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p < 0.05; **p < 0.001.</p>	HbA1c (%)	Sodium glucose co-transport-2 inhibitors versus			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]	(5)	(1)			24 weeks	0.3 [0.2; 0.5]*	0.1 [-0.1; 0.2]	-0.2 [-0.4; -0.1]*
HbA1c (%)	Sodium glucose co-transport-2 inhibitors versus																							
	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]																					
(5)	(1)																							
24 weeks	0.3 [0.2; 0.5]*	0.1 [-0.1; 0.2]	-0.2 [-0.4; -0.1]*																					

	<p>Effects on Other Metabolic Parameters</p> <p>In placebo-controlled trials, SGLT-2 inhibitors determined a weight loss during the first 24 weeks, which was maintained up to 52 weeks. In the only available trial versus glipizide, dapagliflozin has a more favourable effect on BMI.</p> <p>Serious Adverse Events</p> <p>The overall incidence of serious adverse events was not significantly different with SGLT-2 inhibitors, both in placebo-controlled or active comparator-controlled trials</p>
<p>Phung, 2010 [57]</p> <p>Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes</p>	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. DM Typ 2, bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde.</p> <p>Intervention: orale Antidiabetika</p> <p>Komparator: Placebo oder andere orale Antidiabetika in Kombination mit Metformin</p> <p>Endpunkt: change in HbA1c, proportion of patients achieving HbA1c goal of less than 7%, change in weight, and incidence of hypoglycemia</p> <p>Beobachtungsdauer: 12 bis 52 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Januar 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 (n=11.198)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Baseline HbA1c Wert < 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und DPP-4 Inhibitoren. ○ <u>Baseline HbA1c Wert > 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. ○ <u>Dauer 12-14 Wochen:</u> Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und Dpp-4 Inhibitoren. ○ <u>Dauer > 24 Wochen:</u> Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 In-

	<p>hibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten.</p> <p>Thiazolidinedion, 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).</p> <p>GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert.</p> <p>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.</p>
<p>Van Avendonk, 2009 [62]</p> <p>Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To systematically review the literature regarding insulin use in patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie</p> <p>Komparator: andere oralen Antidiabetika</p> <p>Endpunkt: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen</p> <p>Follow-Up: mind. 2 Monaten und nicht weniger als 10 Personen in jedem Arm.</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 78 (n=k.A)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung (Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

	<p>Insulin Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. • Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.
<p>Boussageon, 2012 [5]</p> <p>Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials</p>	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. DM Typ 2</p> <p>Intervention: Metformin</p> <p>Komparator: Diät allein, Plazebo, Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie</p> <p>Endpunkt: Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, kongestives Herzversagen, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen</p> <p>Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche bis Juli 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=13.110)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Mortalität • Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin. • Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante Heterogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I² = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie, zeigte sich weiterhin keine Signifikanz. <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie</p> <p>Komparator Metformin</p> <p>Endpunkt: HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen</p> <p>Studiendauer: 16-30 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Dez. 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 21 (n=k.A.)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <hr/> <p>Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p>

<p>of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis</p>	<p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: DPP-4 Inhibitoren</p> <p>Komparator: Placebo, Gliptin, anderes Antidiabetikum</p> <p>Endpunkt: Safety outcomes (Hypoglykämien, Nebenwirkungen)</p> <p>Studiendauer >18 Wochen</p> <p>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) (<i>n=k.A.</i>)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, solange 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). <hr/> <p>Hinweise durch FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt. • Allgemein wenige Ereignisse in den Studien. • Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).
<p>Hemmingsen, 2012 [30]</p> <p>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</p>	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: Metformin und Insulin</p> <p>Komparator: Insulin alleine (mit oder ohne Placebo)</p> <p>Endpunkt: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität</p> <p>Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche</p>

	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=2.117)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.
<p>Karagiannis, 2012 [51]</p> <p>Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis</p>	<p>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.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Erwachsene Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention: DPP-4 Inhibitoren</p> <p>Komparator: Metformin Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM</p> <p>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,</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1980-2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=7136)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> 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

	<p>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 Sulfonylharnstoffen (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).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hypoglykämierate, 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 <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>Aroda, 2012 [2] Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review</p>	<p>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.</p> <p>Methodik</p> <p>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.)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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-

	<p>Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zwischen -1.1% bis -1.6% (GLP-1 Agonisten) und -0.6% bis -1.1% (DPP-4 Inhibitoren).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht • Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien
<p>CADTH, 2010 [6]</p> <p>Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea</p>	<p>Fragestellung</p> <p>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?</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Patienten, die unzureichend eingestellt sind oder eine Unverträglichkeit gegen Metformin/ Sulfonylharnstoff aufweisen</p> <p>Intervention/ Komparator: 3rd line therapy</p> <p>Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämien, Gewicht, BMI, Zufriedenheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, langfristige Komplikationen des Diabetes Mellitus,</p> <p>Beobachtungszeitraum: mind. 4 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: 1980-2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 33 (reported in 36 full-text articles). (n=k.A.)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>We identified evidence for the following drug classes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>The evidence within these eight drug classes was further stratified based upon the following three scenarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 alphaglucoisidase 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-glucoisidase 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.

<p>Clar, 2012 [7]</p> <p>Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To assess the clinical effectiveness and safety of the SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Population: Erwachsene mit DM2 (bisher unzureichend eingestellt)</p> <p>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,</p> <p>Komparator: placebo or another active antidiabetic medication in combination with the same antidiabetic co-medication as in the SGLT2 inhibitor group</p> <p>Endpunkt: HbA1C, Change in weight, BMI, change in QoL</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Juli 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=3849)</p> <p>7 trials (n= 3398) Dapagliflozin, 6 vs Placebo and 1 vs Glipizide</p> <p>1 trial Canagliflozin (n= 451)</p>
	<p>Ergebnisdarstellung</p> <p>HbA1C</p> <p>Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398)</p> <p>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.</p> <p>Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451)</p> <p>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)</p> <p>Weight</p> <p>Dapagliflozin vs Placebo (6 trials n=3398)</p> <p>Dapagliflozin 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.</p> <p>Dapagliflozin vs Glipizide (1trial n=451)</p> <p>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).</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p>

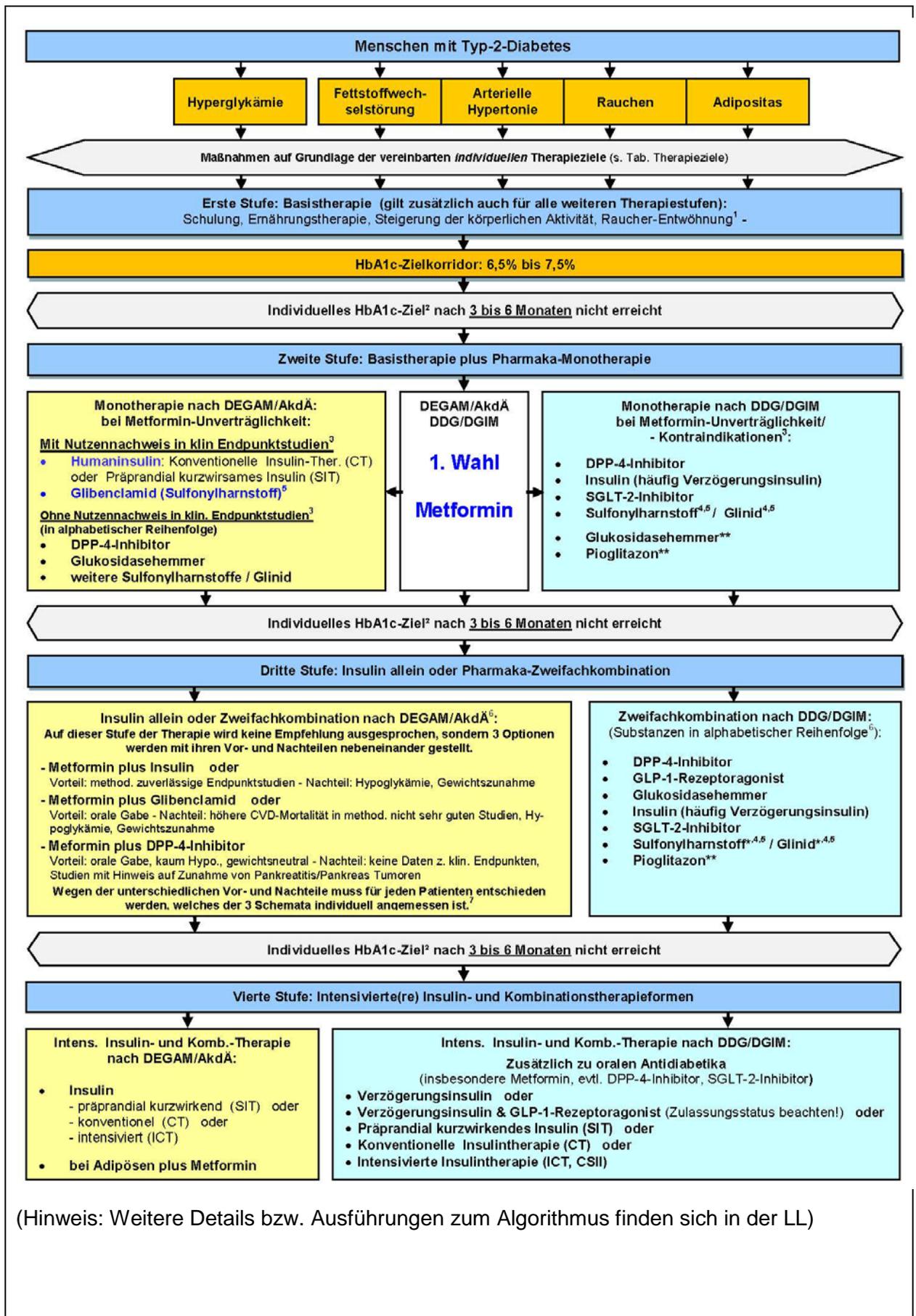
	<p>There are no long-term data on SGLT2 side effects, both in terms of rare complications yet to be identified, but also on the long-term effects of significant glycosuria on the urinary tract.</p> <p>The SGLT2 inhibitors are effective in lowering raised blood glucose, and as far as can be assessed from short term results, appear safe.</p> <p>Hinweise durch FB Med</p> <p>In D zugelassen: Dapagliflozin</p>
<p>Du, 2013 [9]</p> <p>Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The present meta-analysis aimed to compare the therapeutic efficacy of sitagliptin and metformin in the treatment of T2DM.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat mit DM typ 2 (regardless of gender, age, course of disease, body shape, and race)</p> <p>Intervention/Komparator: Sitagliptin vs Metformin</p> <p>Endpunkt: HbA1c, Fasting blood glucose, BMI, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR); and homeostasis model assessment-b (HOMA-b)</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis April 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=1881)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>HbA1c (7 trials n=1881)</p> <p>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.</p> <p>Fasting plasma glucose (7 trials n=1881)</p> <p>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).</p> <p>Postprandial plasma glucose level (4 trials n=575)</p> <p>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).</p> <p>BMI (3 trials n= 243)</p> <p>No significant difference existed in the influence on BMI between metformin and sitagliptin (P=0.063, SMD=0.26, 95% CI=- 0.01, 0.54).</p> <p>HOMA-IR (3 trials n=1403)</p> <p>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.</p> <p>HOMA-β (4 trials n=1442)</p>

	<p>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)</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our findings reveal that both drugs have comparable abilities in reducing HbA1c, decreasing body weight, and improving the function of β cells, but sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity.</p>
<p>Wu, 2013 [63]</p> <p>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</p>	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/ Komparator: a) DPP-4 inhibitors plus metformin as initial combination therapy b) DPP-4 inhibitor monotherapy vs metformin monotherapy</p> <p>Endpunkt: HbA1C, FPG Weight, adverse cardiovascular events</p> <p>Studiendauer: >12 Wochen</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Dez. 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=7778)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p><u>DPP-4 inhibitor as monotherapy vs metformin</u></p> <p>HbA1C: lower reduction in HbA1c level [MD=0.28, 95% CI (0.17, 0.40), p<0.00001]]</p> <p>FPG: lower reduction in FPG level [MD=0.81, 95% CI (0.60, 1.02), p<0.00001]</p> <p>Weight: lower weight loss [MD=1.51, 95% CI (0.89, 2.13), <0.00001]</p> <p>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)]</p> <p>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]</p> <p><u>DPP-4 inhibitors plus metformin vs. metformin monotherapy</u></p>

	<p>HbA1c: higher reduction in HbA1c level [MD=-0.49, 95% CI (-0.57, -0.40), p<0.00001]</p> <p>FPG: higher reduction in FPG level [MD=-0.80, 95% CI (-0.87, -0.74), p<0.00001]</p> <p>Weight: lower weight loss [MD=0.44, 95% CI (0.22, 0.67), p=0.0001]</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>Zhuang, 2013 [64]</p> <p>A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus</p>	<p>Fragestellung</p> <p>This study estimated the effect and security of the two basal long-acting insulin analogs for T2DM by using meta-analysis.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/ Komparator: insulin glargine and insulin detemir</p> <p>Endpunkt: HbA1C, FBG</p> <p>Studiendauer: >24 Wochen</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1.668)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>Variety of HbA1c (3 trials)</p> <p>OR and 95%CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowering diabetic glycated hemoglobin were 0.03 and [-0.08, 0.15], separately. Difference was not statistically significant (p = 0.57).</p> <p>Variety of Fasting Plasma Glucose (FPG) (3 trials)</p> <p>The results combined for meta-analysis demonstrated OR and 95% CI of insulin glargine and insulin detemir concentration for lowering diabetic fasting plasma glucose were 0.18 and [-0.10,0.47], separately. There was no significantly statistical difference (p = 0.21).</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Both insulin glargine and insulin detemir can effectively control T2DM patient's blood glucose. Their effectiveness and security are similar.</p>

Leitlinien

<p>Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes [56]</p> <p>Langfassung Version 2 (Stand Sept. 2013)</p>	<p>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)</p> <p>Diese Leitlinie ... ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01. August 2018 gültig.</p>																				
	<p>Methodik</p> <p>(Details zur Methodik im Leitlinien-Report, Version 1, Jan 2014)</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Recherche nach Leitlinien, Konsensusverfahren, Bewertung von ausgewählten, aktuellen RCT</p> <p>Suchzeitraum: inkl. 2012</p> <p>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/).“</p>																				
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Empfehlungsgrad</th> <th style="width: 25%;">Beschreibung</th> <th style="width: 35%;">Formulierung</th> <th style="width: 25%;">Symbol</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">A</td> <td rowspan="2">Starke Empfehlung</td> <td>„soll“</td> <td>↑↑</td> </tr> <tr> <td>„soll nicht“</td> <td>↓↓</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B</td> <td rowspan="2">Empfehlung</td> <td>„sollte“</td> <td>↑</td> </tr> <tr> <td>„sollte nicht“</td> <td>↓</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Offen</td> <td>„kann“</td> <td>↔</td> </tr> </tbody> </table>	Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol	A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑	„soll nicht“	↓↓	B	Empfehlung	„sollte“	↑	„sollte nicht“	↓	0	Offen	„kann“	↔
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol																		
A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑																		
		„soll nicht“	↓↓																		
B	Empfehlung	„sollte“	↑																		
		„sollte nicht“	↓																		
0	Offen	„kann“	↔																		
	<p>Empfehlungen - Pharmakotherapie</p> <p>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.</p> <p>↑ (starker Konsens)</p>																				



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

Orale Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte

- 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.

Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte

- Alpha-Glukosidasehemmer

Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukose-senkende Wirkung.

- DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)

Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen besitzen DPP-4-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismus 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 Vergleichsmitteln. 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 Vergleichsmitteln) 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 Vergleichsmitteln) 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 Stoffwechselldekomensation kann eine primäre Insulintherapie, gegebenenfalls temporär, erforderlich sein.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
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);

	<ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Die bei Typ-1-Diabetes eingesetzte kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung eine Rolle spielen.</p> <p>Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Selbstkontrolle der Plasmaglukose praktiziert und dokumentiert werden.</p>										
<p>AkdÄ, 2009 [3]</p> <p>Arzneiverordnung in der Praxis – Diabetes Mellitus</p>	<p>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</p> <p>Methodik: Angaben finden sich im kurzgefassten „Leitlinien-Report zur Methodik“</p> <p>Grundlage der Leitlinie: k.A.</p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p>LoE: k.A.</p> <p>GoR</p> <table border="1" data-bbox="619 1160 1437 2024"> <thead> <tr> <th colspan="2">Kategorien zur Evidenz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>↑↑</td> <td>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.</td> </tr> <tr> <td>↑</td> <td>Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.</td> </tr> <tr> <td>↓↓</td> <td>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.</td> </tr> <tr> <td>↔</td> <td>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.</td> </tr> </tbody> </table>	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.
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 Stoffwechselparameter Nüchternblutzucker und HbA1c 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

	<p>zu einer signifikanten Reduktion von Nüchternblutzucker und HbA1c. (↑↑)</p> <p>Ergebnisse zu relevanten klinischen Endpunkten wie z. B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/ Mortalität liegen für Gliptine nicht vor. (↔)</p> <p><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. (↑↑)</p> <p>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. (↔)</p>												
<p>SIGN, 2010 [59]</p> <p>Management of diabetes - A national clinical guideline</p>	<p>SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p>Fragestellung</p> <p>This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes.</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite)</p> <table border="1" data-bbox="619 1417 1469 2038"> <thead> <tr> <th colspan="2">LEVELS OF EVIDENCE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1++</td> <td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1-</td> <td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td>2++</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> </tbody> </table>	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
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 ⁺
<p>Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes</p> <p><u>Metformin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A) <p><u>Sulfonylharnstoffe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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). <p><u>(Thiazolidinedione: Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))</u></p> <p><u>DPP-4 Inhibitoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die Blutglukose Kontrolle zu verbessern (Empfehlungsgrad A) <p><u>Alpha-glukosidase Inhibitoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Alpha-Glukosidase Inhibitoren können als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden, wenn sie ver- 	

	<p>tragen werden (Empfehlungsgrad B).</p> <p><u>Meglitinide:</u> Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.</p> <p><u>Glucagon Like Peptide (GLP)-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI \geq 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 \geq 30 kg/m²) zu erzielen (Empfehlungsgrad A). <p><u>Insulin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).
<p>NICE Guideline: National clinical guideline for management in primary and secondary care (CG66), 2009 [54]</p> <p>&</p> <p>Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes, 2010 (CG87) [55]</p>	<p>(Guideline 87 aktualisiert teilweise Guideline 66)</p> <p>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)</p> <p>Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Metformin:</u> 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. • <u>Sulfonylharnstoffe:</u> 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

	<p>Metformin erzielt werden konnte. Sollte unter der Sulfonylharnstoffbehandlung keine ausreichende Blutzuckersenkung erzielt werden, soll ein zusätzliches Antidiabetikum gegeben werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Acarbose</u>: Sollte gegeben werden, wenn Patienten nicht in der Lage sind andere glukosesenkenden Mittel einzunehmen. • <u>DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin)</u>: 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 Drittlinioption gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit einer Metformin (Erstlinientherapie) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinientherapie) erzielt wurde und eine Insulintherapie keine Option darstellt. • <u>Thiazolidinedione</u>: <i>Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet.</i> • <u>GLP-1 (Exenatid)</u>: Sollte als Drittlinioption gegeben werden, wenn eine Metformin (Erstlinien) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinien) Behandlung nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung führt. • <u>Insulintherapie</u>: Bei Start einer Insulintherapie soll mit Metformin (und Acarbose, wenn gegeben) und/oder Sulfonylharnstoffen (beenden bei Auftreten von Hypoglykämien) weiterbehandelt werden. <p>*Sitagliptin war zu dem Publikationszeitpunkt dieser Leitlinie das einzige in den UK zugelassene Gliptin</p>
<p>American Diabetes Association, 2014 [1]</p> <p>Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2014</p>	<p>Fragestellung</p> <p>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.</p> <p>Methodik (Hinweise zur Methodik finden sich in einem gesonderten Dokument online)</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum bis 2013 (Update einer älteren Version)</p> <p>GoR: ohne Gewichtung</p> <p>LoE</p>

ADA evidence grading system for clinical practice recommendations	
A	<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis <p>Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford</p> <p>Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies <p>Supportive evidence from a well-conducted case-control study</p>
C	<p>Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation</p>
E	Expert consensus or clinical experience
Pharmacological Therapy for Hyperglycemia in Type 2 Diabetes Recommendations	
<ul style="list-style-type: none"> • 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) 	

	<ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>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.</p> <p>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.</p>
--	--

Detallierte 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 Typell[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. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.** Diabetes Mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Arzneimittelkommission 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 Insulinanaloge 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 Insulinanaloge 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, Lundström 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).**
Dapagliflozin - 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/anzneimittelbewertung/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/anzneimittelbewertung/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/anzneimittelbewertung/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/anzneimittelbewertung/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.** Dipeptidyl 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 clinical 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.