



**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/Liraglutid**

Vom 15. Oktober 2015

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten.....	16
4. Verfahrensablauf .....	16
5. Beschluss .....	18
6. Anhang .....	34
6.1 Veröffentlichung.....	34
<b>B. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>43</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	43
2. Bewertungsentscheidung.....	43
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
2.2 Nutzenbewertung .....	43
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	43
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	43
2.2.4 Therapiekosten.....	43
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>44</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	45
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	49
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	50
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	50
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	51
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	52

5.1	Stellungnahme der Novo Nordisk GmbH.....	52
5.2	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH .....	78
5.3	Stellungnahme Forschergruppe Diabetes e.V.....	83
5.4	Stellungnahme des Bundesverbands niedergelassener Diabetologen e.V.....	97
5.5	Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft.....	111
5.6	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG .....	122
5.7	Stellungnahme der Sanofi Aventis Deutschland GmbH.....	129
5.8	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller .....	135
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>150</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	150
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	166
3.	Addendum des IQWiG .....	250

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid ist der 1. Mai 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 29. April 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendum getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung

eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid nicht abgestellt.

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

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®) gemäß Fachinformation:

Xultophy® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).

*Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf das zugelassene Anwendungsgebiet vom 18. September 2014: „Xultophy® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.“*

*Das neue Anwendungsgebiet von Xultophy® vom 25. Juni 2015 entsprechend der größeren 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 „Xultophy® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).“ wird in einem separaten Beschluss betrachtet.*

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

- a) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder Metformin in Kombination mit Insulin nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

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 Sulfonylharnstoffe und andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin) und Pioglitazon, 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 Herzinfarktisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>2,3</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion dia-

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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.

betesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>4</sup>. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet<sup>5</sup> 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), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), für Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) Albiglutid (Beschluss vom 19.03.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie für Dulaglutid (Beschluss vom 16.07.2015: Es wurden keine Daten für die Kombination mit einem langwirksamen Insulin vorgelegt) vor.

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

- Zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten, 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.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin in Kombination mit Humaninsulin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

---

<sup>4</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837-853.

<sup>5</sup> Kombination (langwirksames) Insulin mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

- b) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen:

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

Humaninsulin plus ggf. Metformin

Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert.

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

- zu 1. 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- risiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>2,3</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>4</sup>. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für das vorliegende Anwendungsgebiet<sup>6</sup> 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), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), für Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) Albiglutid (Beschluss vom 19.03.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie für Dulaglutid (Beschluss vom 16.07.2015: Es wurden keine Daten für die Kombination mit einem langwirksamen Insulin vorgelegt) 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 Anwendungs-

<sup>6</sup> Kombination (langwirksames) Insulin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

gebiet. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin in Kombination mit Humaninsulin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist und daher eine basalunterstützte Insulintherapie (BOT) nicht mehr angezeigt ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin in Kombination mit Humaninsulin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten, 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 Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Zudem definiert der pharmazeutische Unternehmer abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie. 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<sup>7,8</sup>. Solche Studie wurden daher, soweit die Übertragbarkeit für das jeweilige Insulinanalogon vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegt wurde und sachgerecht erscheint, bei der Bewertung berücksichtigt.

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

---

<sup>7</sup> 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](http://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf).

<sup>8</sup> 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](http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf).

## Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid wie folgt bewertet:

- a) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht:

Für die Kombination von Insulin degludec/Liraglutid mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist) nicht belegt.

### Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die randomisierte kontrollierte Studie DUAL I (inklusive Extension) vorgelegt. In diese Studie wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als  $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$ ) trotz einer Behandlung mit Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer zusätzlichen Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid oder Insulin degludec oder Liraglutid randomisiert, und zwar jeweils zusätzlich zu der vor Studienbeginn bestehenden Behandlung mit Metformin bzw. Metformin + /- Pioglitazon.

Die Mehrheit der Patienten (83%) war allerdings nur mit einer Metformin-Monotherapie vorbehandelt und entspricht somit nicht der hier zu betrachtenden Zielpopulation, die durch eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie definiert ist. Patienten, die bereits eine orale antidiabetische Kombinationstherapie durchlaufen haben und hierdurch keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium, als Patienten, die bisher eine orale antidiabetische Monotherapie erhalten haben. Zudem ist nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer antidiabetischen Monotherapie mit Metformin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, auch mit einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen können.

Für diese verschiedenen Patientenpopulationen können unterschiedliche Therapieeffekte erwartet werden.

Nur 17% der Patienten in beiden Studienarmen der Studie DUAL I waren unter einer Kombinationstherapie, bestehend aus Metformin und Pioglitazon, unzureichend behandelt. Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sind jedoch Daten zu Patienten mit einer Pioglitazon-Therapie für die Nutzenbewertung nicht relevant (*siehe auch Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie*).

Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass der Einsatz von Insulin degludec/Liraglutid bei Patienten nach Versagen einer oralen antidiabetischen Monotherapie bereits indiziert sei, wird nicht gefolgt. Gemäß Therapiealgorithmus der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2<sup>9</sup> ist es nicht vorgesehen, nach dem

<sup>9</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage, Version 4, 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from: [www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de); [cited: 21.09.2015]; DOI:

Versagen einer Pharmaka-Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum Patienten direkt mit einer Kombinationstherapie aus drei Wirkstoffen weiter zu behandeln. Laut Therapiealgorithmus der NVL soll nach Versagen einer oralen antidiabetischen Monotherapie entweder die Therapie mit einer Zweifachkombination oder die alleinige Gabe von Insulin erfolgen. Auch die EMA äußert sich im EPAR<sup>10</sup> kritisch zur Anwendung von Insulin degludec/Liraglutid nach dem Versagen einer Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum in der Studie DUAL I. So sei die eingeschlossene Patientenpopulation möglicherweise nicht gänzlich repräsentativ für die Patienten, bei denen eine Insulintherapie erwogen wird, da Patienten nicht als geeignet für eine Insulintherapie erachtet werden können, wenn sie nicht mindestens auf 2 orale Antidiabetika unzureichend angesprochen haben. Daher erscheint basierend auf dem derzeitigen allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika mit einer Patientenpopulation, deren Blutzucker mit einer oralen antidiabetischen Monotherapie nicht ausreichend therapiert ist, im vorliegenden Fall nicht sachgerecht. Somit entspricht die Patientenpopulation der Studie DUAL I insgesamt nicht der Zielpopulation für diese Fragestellung.

Darüber hinaus ist die Studie DUAL I für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist) nicht adäquat umgesetzt wurde. So erhielten die Patienten im Insulin-Vergleichsarm als Insulinkomponente das Analoginsulin Insulin degludec. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch die Übertragbarkeit von Insulin degludec auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin nicht gezeigt. Zudem haben Patienten, die vor Studienbeginn mit einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie aus Metformin und Pioglitazon erhalten haben, diese im Verlauf der Studie fortgeführt. Eine Kombination von Insulin mit Metformin und Pioglitazon entspricht jedoch nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die ausschließlich eine Kombination von Insulin mit Metformin als oraler antidiabetischer Komponente umfasst.

Zusammenfassend ist die Studie DUAL I nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, geeignet. So entsprachen zum einen die Patienten der Studie DUAL I nicht der Zielpopulation für diese Fragestellung und zum anderen wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt. Der Zusatznutzen von Insulin degludec in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, ist daher nicht belegt.

---

10.6101/AZQ/000213  
<sup>10</sup> EPAR Xultophy® [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002647/WC500177659.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002647/WC500177659.pdf); Letzter Zugriff 1.10.2015

- b) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen:

b1) in der Kombination mit Metformin

Für Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Metformin in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, (GKV) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Studien DUAL II und DUAL V vorgelegt.

*DUAL II*

In die Studie DUAL II wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als  $7,5\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$ ) trotz Behandlung mit einer stabilen Dosis eines Basalinsulins in Kombination mit ein oder zwei oralen Antidiabetika (Metformin  $\pm$  Sulfonylharnstoff oder Glinide) eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer Basalinsulintherapie mit Insulin degludec oder zu einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid randomisiert. Die zuvor bestehende Therapie mit Basalinsulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden wurde zu Studienbeginn abgesetzt. Ihre bisherige Behandlung mit Metformin setzten die Patienten in beiden Studienarmen mit unveränderter Dosierung und Häufigkeit gegenüber Studienbeginn fort.

Darüber hinaus ist Studie DUAL II für eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin, wenn Metformin in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, nicht geeignet, da in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus ggf. Metformin nicht adäquat umgesetzt wurde. Die Patienten erhielten im Insulin-Vergleichsarm als Insulinkomponente nicht Humaninsulin, sondern das Analoginsulin Insulin degludec. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Insulin degludec auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin nicht gezeigt.

*DUAL V*

In die Studie DUAL V wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als  $7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$ ) trotz Behandlung mit Insulin glargin in Kombination mit Metformin eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer Fortführung der Basalinsulintherapie mit Insulin glargin oder einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid randomisiert. Die bisherige Behandlung mit Metformin setzten die Patienten in beiden Studienarmen mit unveränderter Dosierung und Häufigkeit gegenüber Studienbeginn fort.

Die Startdosis von Insulin degludec/Liraglutid im Interventionsarm betrug 16 Dosisschritte, was der empfohlenen Startdosis bei Umstellung von einer Basalinsulintherapie entspricht. Für Insulin glargin entsprach die Startdosis im Vergleichsarm der verabreichten Dosis vor Studienbeginn. In beiden Studienarmen wurde die Dosis 2-mal pro Woche anhand der Nüchternplasmaglukose auf einen Zielwert von 72 bis 90 mg/dl titriert. Für die Studie DUAL V liegen keine Informationen vor, seit wann die Patienten bereits Basalinsulin erhielten. Die Patienten in der Studie waren jedoch gemäß Einschlusskriterium der Studie seit mind. 90 Tagen mit Insulin glargin (Basalinsulin) + Metformin vorbehandelt, davon seit 56 Tagen auf einer relativ stabilen Tagesdosis von 20 bis 50 Einheiten Insulin glargin. Diese Angaben legen nahe, dass es sich bei den in die Studie DUAL V eingeschlossenen Patienten überwiegend um Patienten handelt, die nicht erst am Beginn der Insulintherapie stehen, sondern um Pati-

enten, die mit ihrer bisherigen Basalinsulin-Therapie in Kombination mit Metformin keine adäquate Blutzuckerkontrolle erreichen und einer Therapieintensivierung bedürfen und somit überwiegend der Zielpopulation entsprechen. Hierfür spricht auch der mittlere HbA1c-Wert von rund 8,3% zu Studienbeginn. Im Gegensatz zur Studie DUAL II kann jedoch für die Studie DUAL V von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon Insulin glargin auf Humaninsulin ausgegangen werden, wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt.

Diese Studie wurde in der Dossierbewertung A15 – 15 vom 30. Juli 2015 nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da die Patienten in der Vergleichsgruppe keine der Therapiesituation angemessene geeignete Therapieeskalation erhalten haben. Folglich wurde die Studie als nicht geeignet bewertet, Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Auf Basis der im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragenen Argumente, wurde die Studie insbesondere unter Berücksichtigung der Eignung der durchgeführten Therapieintensivierung im Vergleichsarm erneut bewertet (siehe Addendum zum Auftrag A15-15).

Die in der Studie DUAL V untersuchte Patientenpopulation hatte trotz Behandlung mit Insulin glargin in Kombination mit Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle. Die Therapiestrategie in der beschriebenen Behandlungssituation muss daher individuell an die Therapiebedürfnisse der Patienten angepasst werden. Dazu stehen prinzipiell unterschiedliche Möglichkeiten der Therapieoptimierung zur Verfügung, wie beispielsweise die Umstellung auf eine konventionelle Insulintherapie mit Mischinsulin, eine intensivierte konventionelle Insulintherapie oder auch eine Insulindosissteigerung. Das Studiendesign hat diese medizinisch angezeigten, patientenindividuellen Therapieeskalationen nicht angeboten, sondern ausschließlich eine weitere Insulin-Dosissteigerung im unverändert bestehenden Therapieregime vorgeschrieben. Folglich wurde in der Studie nur ein Teil der Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft, wobei unklar bleibt, für welchen Anteil der Studienpopulation die weitere Dosissteigerung der Insulingabe die geeignete Eskalationsstrategie gewesen ist und inwiefern ein anderes Therapieregime geeigneter wäre, das patientenindividuelle Therapieziel zu erreichen. Aus den Einschlusskriterien der Studie und aus den Patientencharakteristika lässt sich nicht ableiten, dass die gesamte Studienpopulation (bei unzureichenden Behandlungsergebnissen) im bestehenden Therapieregime nicht atherapiert gewesen ist. Eine Patientengruppe, für die dies zutrifft, lässt sich anhand der gegebenen Daten nicht definieren und abgrenzen. Es ist im Gegenteil, aufgrund der vorliegenden Informationen eher davon auszugehen, dass bei den eingeschlossenen Patienten sehr unterschiedliche Therapiesituationen vorlagen. So weist das Einschlusskriterium „Basalinsulin seit 90 Tagen, stabile Dosis seit mindestens 56 Tagen“ darauf hin, dass Patienten eingeschlossen wurden, die unterschiedlich lang bereits eine Insulintherapie erhalten haben können und diverse Anpassungsschritte ihrer Insulintherapie bereits durchgeführt haben, sodass patientenindividuell ein Therapiewechsel erforderlich gewesen wäre. Diese Auswahl wäre vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Ansprüche hinsichtlich therapeutischer Zielwerte, Komplexität der Therapiestrategie sowie Alltagsabläufen individuell zu treffen. Geeignete Studiendesigns mit patientenindividuellen Therapieoptimierungsmöglichkeiten im Vergleichsarm sind bekannt und durchführbar.

Zudem waren in der Studie DUAL V unter Berücksichtigung aktueller Leitlinienempfehlungen und medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse deutlich zu niedrige Therapieziele vorgegeben: in beiden Studienarmen wurde die Dosis zwei Mal pro Woche anhand der Nüchternplasmaglukose auf einen Zielwert von 4,0- 5,0 mmol/l (71-90 mg/dl) titriert. In der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) sind dagegen Zielgrößen für die Therapie des Typ -2- Diabetes von 5,6 – 6,9 mmol/l (100 - 125 mg/dl) zum Erreichen des HbA1c – Zielkorridors von 6,5 % bis 7,5 % benannt. Vor diesem Hintergrund erscheint es fraglich, ob die in der Studie gewählten straffen Therapieziele für die unterschiedlichen Behandlungsbedürfnisse der Patienten angemessen gewesen sind.

Die Basalinsulin Startdosis lag im Vergleichsarm zwischen 20 und 50 I.E. Insulin glargin. Dagegen erhielten die Patienten im Interventionsarm nur 16 I.E. Insulin degludec. Da in beiden Armen die engen Glukosezielwerte ausschließlich über eine Erhöhung der Basalinsulindosis erreicht werden konnten, kann für den Vergleichsarm aufgrund der höheren Basalinsulinstartdosis ein erhöhtes Hypoglykämierisiko nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden Möglichkeiten der patientenindividuellen Therapieoptimierung und der nicht leitliniengerechten, zu straffen Therapiezielvorgaben, wird die Studie als ungeeignet erachtet einen Zusatznutzen von Insulin degludec/ Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf. Metformin) abzuleiten.

Ein Zusatznutzen von Insulin degludec/ Liraglutid gegenüber Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Metformin in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht ist nicht belegt.

#### b2) in Kombination mit oralen Antidiabetika (außer Metformin):

Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec/Liraglutid mit oralen Antidiabetika außer Metformin, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

#### Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika außer Metformin, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf. Metformin) geeignet gewesen wäre.

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

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Patientenzahlen zu Grunde, die sich auf in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen beziehen. Dabei wird für die Patientenpopulation a) die in den Beschlüssen zum Teil nach Kombinationspartner einzeln aufgelisteten Patientenzahlen als eine Summe zusammengefasst, was die höhere Patientenanzahl begründet.

Für die Patientenpopulation b) wird sich auf die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Inkretin-Mimetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituation bezogen.

Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

### 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 Xultophy® (Wirkstoff: Insulin degludec/Liraglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. September 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002647/WC500177657.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002647/WC500177657.pdf)

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Liraglutid) wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten müssen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

In einer Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer GLP-1-basierten Therapie (u.a. Liraglutid) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch derzeit nicht vorgenommen werden kann.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2015).

#### Verbrauch:

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Insulin degludec ist gemäß Fachinformation<sup>11</sup> 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,

---

<sup>11</sup> Fachinformation Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®), Stand: September 2014

der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt<sup>12,13</sup>. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen.

Gemäß Fachinformation<sup>14</sup> 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 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ 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 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Für Insulin degludec/Liraglutid beträgt unter Berücksichtigung des nicht indikationsspezifischen Durchschnittsgewichts von 76,3 kg die untere Spanne der Dosis/Tag 38,15 Einheiten/1,37 mg, die Tageshöchstdosis von Insulin degludec/Liraglutid beträgt gemäß Fachinformation 50 Dosisschritte (50 Einheiten Insulin degludec und 1,8 mg Liraglutid)<sup>11</sup>.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3 000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1 000 mg Metformin/ Tablette zu Grunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 – 3,5 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Für Glimperid wird die Therapie mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag begonnen und sollte in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg. Diese Dosierungsspanne wird der Berechnung zugrunde gelegt.

#### Kosten:

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

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

Wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich ist oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-

<sup>12</sup> J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20–24

<sup>13</sup> Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013

<sup>14</sup> Fachinformation zu Insuman<sup>®</sup> Basal, Stand: Juli 2012

Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden sowohl für NPH-Insulin als auch für Bolusinsulin als Komponente der zVT im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) die Kosten für Humaninsulin basal NPH (Basalinsulin) zugrunde gelegt.

#### 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.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden.

Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils 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 18. August 2014, eingegangen am 19. August 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. Oktober 2014 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2015 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. April 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Insulin degludec/Liraglutid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. August 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2015 statt.

Mit Schreiben vom 8. September 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. September 2015 übermittelt.

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 6. Oktober 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	30. Juni 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	1. September 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. September 2015 29. September 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Oktober 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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/Liraglutid**

Vom 15. Oktober 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2015 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 6. August 2015 (BAnz AT 12.10.2015 B2), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid wie folgt ergänzt:**

## Insulin degludec/Liraglutid

Beschluss vom: 15. Oktober 2015

In Kraft getreten am: 15. Oktober 2015

BAnz AT 30.10.2015 B6

### Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Xultophy<sup>®</sup> wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das zugelassene Anwendungsgebiet vom 18. September 2014: „Xultophy<sup>®</sup> wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.“*

*Das neue Anwendungsgebiet von Xultophy<sup>®</sup> vom 25. Juni 2015 entsprechend der größeren 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 „Xultophy<sup>®</sup> wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).“ wird in einem separaten Beschluss betrachtet.*

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht:

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder Metformin in Kombination mit Insulin nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen:

b1) in der Kombination mit Metformin

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Humaninsulin plus ggf. Metformin

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin plus Metformin<sup>1</sup>:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) in Kombination mit oralen Antidiabetika (außer Metformin):

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Humaninsulin plus ggf. Metformin

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin plus Metformin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- a) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht:

ca. 582 000 bis 733 000 Patienten

- b) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen:

ca. 170 000 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 Xulto-

<sup>1</sup> Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Grundlage eines direkten Vergleichs von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der Kombination aus einem langwirksamen Insulin-Analogen (Insulin glargin) mit Metformin.

phy® (Wirkstoff: Insulin degludec/Liraglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. September 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002647/WC500177657.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002647/WC500177657.pdf)

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Liraglutid) wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten müssen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

In einer Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer GLP-1-basierten Therapie (u.a. Liraglutid) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch derzeit nicht vorgenommen werden kann.

#### 4. Therapiekosten

- a) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht <sup>2</sup> )				
Insulin degludec/ Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder nicht ausreichend wirksam ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>2</sup> Beispielhaft für die Kombination von Insulin degludec/Liraglutid mit oralen Antidiabetika ist die Kombination mit Metformin aufgeführt.

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>3</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht <sup>2</sup> )				
Insulin degludec/ Liraglutid	100 I.E. <sup>4</sup> /ml/ 3,6 mg/ml	38,15 – 50,0 I.E. <sup>5</sup> / 1,37 - 1,8 mg	1 500 I.E.	13 924,75 - 18 250 I.E.
Metformin	1000 mg <sup>6</sup>	1000 - 3000 mg	180 Tabletten	365 - 1095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E. / ml	38,15 - 76,3 I.E. <sup>5</sup>	3000 I.E.	13 924,75 - 27 849,5 I.E.

<sup>3</sup> jeweils größte Packung

<sup>4</sup> 1 Einheit (E) Insulin degludec entspricht 1 I.E. Humaninsulin.

<sup>5</sup> durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. / kg KG / Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“) Die Tageshöchstosis beträgt 50 Dosisschritte (50 Einheiten Insulin degludec und 1,8 mg Liraglutid).

<sup>6</sup> Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1000 - 3000 mg.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>3</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Metformin	1000 mg <sup>6</sup>	1000 - 3000 mg	180 Tabletten	365 - 1095 Tabletten
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder nicht ausreichend wirksam ist				
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>				
Mischinsulin	100 I.E. / ml	38,15 - 76,3 I.E. <sup>5</sup>	3000 I.E.	13 924,75 - 27 849,5 I.E.

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>3</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht <sup>2</sup> )		
Insulin degludec/Liraglutid	305,25 €	287,19 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 16,29 € <sup>8</sup> ]
Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist)		
Humaninsulin <sup>9</sup> (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]

<sup>7</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>8</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>9</sup> Festbetrag

Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist		
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin <sup>9</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2015

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen<sup>10</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung <sup>11</sup>	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder nicht ausreichend wirksam ist	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht <sup>2</sup> )	
Insulin degludec/Liraglutid + Metformin	2699,27 - 3593,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	412,22 - 857,68 €

<sup>10</sup> Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur bei einer 2 x täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel an.

<sup>11</sup> Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. September 2015

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist)	
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist:	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 - 757,97 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Einmalnadeln) <sup>10</sup>	83,22 €

- b) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen

b1) in der Kombination mit Metformin

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen <sup>12</sup> )				
Insulin degludec/ Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin + Metformin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>12</sup> Kombination von Insulin degludec/Liraglutid mit Metformin.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin)				
<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 (Bolusinsulin <sup>13</sup> )	kontinuierlich, 3 x täglich <sup>14</sup>	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>3</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen <sup>12</sup> )				
Insulin degludec/ Liraglutid	100 I.E. <sup>4</sup> / ml / 3,6 mg/ml	38,15 - 50,0 I.E. <sup>5</sup> / 1,37 - 1,8 mg	1 500 I.E.	13 924,75 - 18 250 I.E.
Metformin	1000 mg <sup>6</sup>	1000 - 3000 mg	180 Tabletten	365 - 1095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin + Metformin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E. / ml	38,15 - 76,3 I.E. <sup>5</sup>	3000 I.E.	13 924,75 - 27 849,5 I.E.

<sup>13</sup> schnell wirkendes Humaninsulin

<sup>14</sup> Zu den Hauptmahlzeiten

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>3</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Metformin	1000 mg <sup>6</sup>	1000 - 3000 mg	180 Tabletten	365 - 1095 Tabletten
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin)</b>				
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	100 I.E. / ml	38,15 - 76,3 I.E. <sup>5</sup>	3000 I.E.	13 924,75 - 27 849,5 I.E.
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u> Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E. / ml	15,26 - 45,78 I.E. <sup>15</sup>	3000 I.E.	5 569,9 - 16 709,7 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin <sup>13</sup> )	100 I.E. / ml	15,26 - 45,78 I.E. <sup>15</sup>	3000 I.E.	5 569,9 - 16 709,7 I.E.

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>3</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Insulin degludec/Liraglutid	305,25 €	287,19 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 16,29 € <sup>8</sup> ]
Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin + Metformin)</b>		
Humaninsulin <sup>9</sup> (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]

<sup>15</sup> 40 - 60% des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. / kg KG / Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“)

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin)		
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin <sup>9</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u> Humaninsulin <sup>9</sup> (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>9</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2015

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung <sup>16</sup>	Anzahl/Tage	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Humaninsulin + ggf. Metformin	Einmalnadeln	22,80 €	1 <sup>10</sup> - 4	365 - 1460	83,22 - 332,88 €

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen <sup>12</sup> )	
Insulin degludec/Liraglutid + Metformin	2699,27 - 3593,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin + Metformin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	412,22 - 857,68 €

<sup>16</sup> Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. September 2015

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin)	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 - 757,97 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	378,99 - 757,97 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Einmalnadeln)	83,22 - 332,88 €

b2) in Kombination mit oralen Antidiabetika (außer Metformin)<sup>17</sup>

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen <sup>17</sup> )				
Insulin degludec/ Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin + Metformin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin)				

<sup>17</sup> Beispielhaft für die Kombination von Insulin degludec/Liraglutid mit anderen oralen Antidiabetika außer Metformin ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<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 (Bolusinsulin <sup>18</sup> )	kontinuierlich, 3 x täglich <sup>19</sup>	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>3</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen <sup>127</sup> )				
Insulin degludec/ Liraglutid	100 I.E. <sup>4</sup> /ml / 3,6 mg/ml	38,15 - 50,0 I.E. <sup>5</sup> / 1,37 - 1,8 mg	1 500 I.E.	13 924,75 - 18 250 I.E.
Glibenclamid <sup>20</sup> oder Glimperid	3,5 mg 1 - 6 mg	1,75 – 10,5 mg 1 - 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 - 1095 Tabletten 365 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin + Metformin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E. / ml	38,15 - 76,3 I.E. <sup>5</sup>	3000 I.E.	13 924,75 - 27 849,5 I.E.

<sup>18</sup> schnell wirkendes Humaninsulin

<sup>19</sup> Zu den Hauptmahlzeiten

<sup>20</sup> Der Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75-10,5 mg.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>3</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Metformin	1000 mg <sup>6</sup>	1000 - 3000 mg	180 Tabletten	365 - 1095 Tabletten
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin)</b>				
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>				
Mischinsulin	100 I.E. / ml	38,15 - 76,3 I.E. <sup>5</sup>	3000 I.E.	13 924,75 - 27 849,5 I.E.
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E. / ml	15,26 - 45,78 I.E. <sup>21</sup>	3000 I.E.	5 569,9 - 16 709,7 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin <sup>13</sup> )	100 I.E. / ml	15,26 - 45,78 I.E. <sup>21</sup>	3000 I.E.	5 569,9 - 16 709,7 I.E.

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>3</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Insulin degludec/Liraglutid <sup>17</sup>	305,25 €	287,19 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 16,29 € <sup>8</sup> ]
Glibenclamid <sup>9</sup> oder Glimepirid <sup>9</sup>	14,93 €  16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,31 € <sup>8</sup> ]  14,63 - 75,10 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,47 - 5,66 € <sup>8</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin + Metformin)</b>		
Humaninsulin <sup>9</sup> (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]

<sup>21</sup> 40 - 60% des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. / kg KG / Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“)

Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin)</b>		
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin <sup>9</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u> Humaninsulin <sup>9</sup> (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>9</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2015

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung <sup>22</sup>	Anzahl/ Tag	Verbrauch/ Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Humaninsulin + ggf. Metformin	Einmalnadeln	22,80 €	1 <sup>10</sup> - 4	365 - 1460	83,22 - 332,88 €

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen <sup>12</sup> )	
Insulin degludec/Liraglutid + Glibenclamid oder Insulin degludec/Liraglutid + Glimperid	2679,06 - 3572,32 €  2695,70 - 3646,43 €

<sup>22</sup> Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. September 2015

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin + Metformin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	412,22 - 857,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin - Variante Humaninsulin)	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 - 757,97 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	378,99 - 757,97 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Einmalnadeln)	83,22 - 332,88 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. Oktober 2015 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung**



## 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/Liraglutid**

**Vom 15. Oktober 2015**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2015 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 6. August 2015 (BAnz AT 12.10.2015 B10), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid wie folgt ergänzt:

**Insulin degludec/Liraglutid**

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Xultophy<sup>®</sup> wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe die Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das zugelassene Anwendungsgebiet vom 18. September 2014: „Xultophy<sup>®</sup> wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.“

Das neue Anwendungsgebiet von Xultophy<sup>®</sup> vom 25. Juni 2015 entsprechend der größeren 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 „Xultophy<sup>®</sup> wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe die Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).“ wird in einem separaten Beschluss betrachtet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder Metformin in Kombination mit Insulin nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen:

b1) in der Kombination mit Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin plus gegebenenfalls Metformin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin plus Metformin<sup>1</sup>:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

<sup>1</sup> Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Grundlage eines direkten Vergleichs von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der Kombination aus einem langwirksamen Insulin-Analogen (Insulin glargin) mit Metformin.



b2) in Kombination mit oralen Antidiabetika (außer Metformin):

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin plus gegebenenfalls Metformin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin plus Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

a) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht:

ca. 582 000 bis 733 000 Patienten

b) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen:

ca. 170 000 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 Xultophy<sup>®</sup> (Wirkstoff: Insulin degludec/Liraglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. September 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002647/WC500177657.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002647/WC500177657.pdf)

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u. a. Liraglutid) wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten müssen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

In einer Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer GLP-1-basierten Therapie (u. a. Liraglutid) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch derzeit nicht vorgenommen werden kann.

4. Therapiekosten

a) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
--------------------------	------------------	--	--------------------------------	--------------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht<sup>2</sup>)

Insulin degludec/Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

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

Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist

Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
---	------------------------------------	----------------	-----	-----

<sup>2</sup> Beispielhaft für die Kombination von Insulin degludec/Liraglutid mit oralen Antidiabetika ist die Kombination mit Metformin aufgeführt.



### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>3</sup>	Jahresdurchschnitts- verbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht <sup>2</sup> )				
Insulin degludec/Liraglutid	100 I.E. <sup>4</sup> /ml/ 3,6 mg/ml	38,15 – 50,0 I.E. <sup>5</sup> / 1,37 – 1,8 mg	1 500 I.E.	13 924,75 – 18 250 I.E.
Metformin	1 000 mg <sup>6</sup>	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten

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

Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E./ml	38,15 – 76,3 I.E. <sup>5</sup>	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,5 I.E.
Metformin	1 000 mg <sup>6</sup>	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten

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

Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	100 I.E./ml	38,15 – 76,3 I.E. <sup>5</sup>	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,5 I.E.
--	-------------	--------------------------------	------------	------------------------------

### Kosten:

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>3</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht <sup>2</sup> )		
Insulin degludec/Liraglutid	305,25 €	287,19 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 16,29 € <sup>8</sup> ]
Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]

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

Humaninsulin <sup>9</sup> (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]

Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist

Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin <sup>9</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
---	---------	---

Stand Lauer-Steuer: 1. September 2015

<sup>3</sup> jeweils größte Packung

<sup>4</sup> 1 Einheit (E) Insulin degludec entspricht 1 I.E. Humaninsulin.

<sup>5</sup> durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“). Die Tageshöchstdosis beträgt 50 Dosisschritte (50 Einheiten Insulin degludec und 1,8 mg Liraglutid).

<sup>6</sup> Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1 000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1 000 – 3 000 mg.

<sup>7</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>8</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>9</sup> Festbetrag



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen<sup>10</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung <sup>11</sup>	Anzahl/Tag	Verbrauch/ Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Metformin plus Humaninsulin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder nicht ausreichend wirksam ist	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht <sup>2</sup> )	
Insulin degludec/Liraglutid + Metformin	2 699,27 – 3 593,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	412,22 – 857,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist)	
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist: Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Einmalnadeln) <sup>10</sup>	378,99 – 757,97 € 83,22 €

b) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen

b1) in der Kombination mit Metformin

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen <sup>12</sup> )				
Insulin degludec/Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin – Variante Humaninsulin + Metformin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin – Variante Humaninsulin)				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>10</sup> Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur bei einer 2 x täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel an.

<sup>11</sup> Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. September 2015

<sup>12</sup> Kombination von Insulin degludec/Liraglutid mit Metformin.



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Intensivierte konventionelle Insulintherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin <sup>13</sup> )	kontinuierlich, 3 x täglich <sup>14</sup>	kontinuierlich	365	365

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>3</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
--------------------------	------------	-----------	--------------------------------	------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen<sup>12</sup>)

Insulin degludec/Liraglutid	100 I.E./ml/ 3,6 mg/ml	38,15 – 50,0 I.E. <sup>5</sup> / 1,37 – 1,8 mg	1 500 I.E.	13 924,75 – 18 250 I.E.
Metformin	1 000 mg <sup>6</sup>	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin – Variante Humaninsulin + Metformin)

Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E./ml	38,15 – 76,3 I.E. <sup>5</sup>	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,5 I.E.
Metformin	1 000 mg <sup>6</sup>	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin – Variante Humaninsulin)

Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	100 I.E./ml	38,15 – 76,3 I.E. <sup>5</sup>	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,5 I.E.
Intensivierte konventionelle Insulintherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E./ml	15,26 – 45,78 I.E. <sup>15</sup>	3 000 I.E.	5 569,9 – 16 709,7 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin <sup>13</sup> )	100 I.E./ml	15,26 – 45,78 I.E. <sup>15</sup>	3 000 I.E.	5 569,9 – 16 709,7 I.E.

### Kosten:

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>3</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
--------------------------	--	---

Zu bewertendes Arzneimittel

Insulin degludec/Liraglutid	305,25 €	287,19 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 16,29 € <sup>8</sup> ]
Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin – Variante Humaninsulin + Metformin)

Humaninsulin <sup>9</sup> (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin – Variante Humaninsulin)

Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin <sup>9</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
--	---------	---

<sup>13</sup> schnell wirkendes Humaninsulin

<sup>14</sup> Zu den Hauptmahlzeiten

<sup>15</sup> 40 – 60% des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“)



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>3</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Intensivierte konventionelle Insulintherapie Humaninsulin <sup>9</sup> (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>9</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung <sup>16</sup>	Anzahl/Tag	Verbrauch/ Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin	Einmalnadeln	22,80 €	1 <sup>10</sup> – 4	365 – 1 460	83,22 – 332,88 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen <sup>13</sup> )	
Insulin degludec/Liraglutid + Metformin	2 699,27 – 3 593,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin – Variante Humaninsulin + Metformin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	412,22 – 857,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin – Variante Humaninsulin)	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 – 757,97 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	378,99 – 757,97 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Einmalnadeln)	83,22 – 332,88 €

b2) in Kombination mit oralen Antidiabetika (außer Metformin)<sup>17</sup>

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen <sup>17</sup> )				
Insulin degludec/Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin – Variante Humaninsulin + Metformin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin – Variante Humaninsulin)				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>16</sup> Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. September 2015<sup>17</sup> Beispielhaft für die Kombination von Insulin degludec/Liraglutid mit anderen oralen Antidiabetika außer Metformin ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt.



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Intensivierte konventionelle Insulintherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin <sup>18</sup> )	kontinuierlich, 3 x täglich <sup>19</sup>	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>3</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
--------------------------	------------	-----------	--------------------------------	------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen<sup>17</sup>)

Insulin degludec/Liraglutid	100 I.E. <sup>4</sup> /ml/ 3,6 mg/ml	38,15 – 50,0 I.E. <sup>5</sup> / 1,37 – 1,8 mg	1 500 I.E.	13 924,75 – 18 250 I.E.
Glibenclamid <sup>20</sup> oder Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	1,75 – 10,5 mg 1 – 6 mg	180 Tabletten 180 Tabletten	182,5 – 1 095 Tabletten 365 Tabletten

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin – Variante Humaninsulin + Metformin)

Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E./ml	38,15 – 76,3 I.E. <sup>5</sup>	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,5 I.E.
Metformin	1 000 mg <sup>6</sup>	1 000 – 3 000 mg	180 Tabletten	365 – 1 095 Tabletten

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin – Variante Humaninsulin)

Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	100 I.E./ml	38,15 – 76,3 I.E. <sup>5</sup>	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,5 I.E.
Intensivierte konventionelle Insulintherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E./ml	15,26 – 45,78 I.E. <sup>21</sup>	3 000 I.E.	5 569,9 – 16 709,7 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin <sup>13</sup> )	100 I.E./ml	15,26 – 45,78 I.E. <sup>21</sup>	3 000 I.E.	5 569,9 – 16 709,7 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>3</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
--------------------------	--	---

Zu bewertendes Arzneimittel<sup>17</sup>

Insulin degludec/Liraglutid	305,25 €	287,19 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 16,29 € <sup>8</sup> ]
Glibenclamid <sup>9</sup> oder Glimepirid <sup>9</sup>	14,93 € 16,87 – 82,53 €	12,85 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,31 € <sup>8</sup> ] 14,63 – 75,10 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,47 – 5,66 € <sup>8</sup> ]

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin – Variante Humaninsulin + Metformin)

Humaninsulin <sup>9</sup> (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
Metformin <sup>9</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 0,62 € <sup>8</sup> ]

<sup>18</sup> schnell wirkendes Humaninsulin

<sup>19</sup> Zu den Hauptmahlzeiten

<sup>20</sup> Der Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75-10,5 mg.

<sup>21</sup> 40 – 60% des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“)



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>3</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin – Variante Humaninsulin)</b>		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin <sup>9</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
Intensivierte konventionelle Insulintherapie Humaninsulin <sup>9</sup> (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>9</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>7</sup> ; 6,22 € <sup>8</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung <sup>22</sup>	Anzahl/Tag	Verbrauch/ Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin	Einmalnadeln	22,80 €	1 <sup>10</sup> – 4	365 – 1 460	83,22 – 332,88 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen <sup>17</sup> )	
Insulin degludec/Liraglutid + Glibenclamid oder Insulin degludec/Liraglutid + Glimepirid	2 679,06 – 3 572,32 € 2 695,70 – 3 646,43 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin – Variante Humaninsulin + Metformin)</b>	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	412,22 – 857,68 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + gegebenenfalls Metformin – Variante Humaninsulin)</b>	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 – 757,97 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	378,99 – 757,97 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Einmalnadeln)	83,22 – 332,88 €

## II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. Oktober 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>22</sup> Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. September 2015

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Insulin degludec/Liraglutid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Insulin degludec/Liraglutid - Gemeinsa... Seite 1 von 4

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Insulin degludec/Liraglutid](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Insulin degludec/Liraglutid

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Insulin degludec/Liraglutid
- **Handelsname:** Xultophy®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2 (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novo Nordisk Pharma GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.08.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.08.2015
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-05-01-D-165)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/168/>

03.08.2015

- **Modul 1 (793.0 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-835/2015-04-24\\_Modul1\\_Insulindegludec-Liraglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-835/2015-04-24_Modul1_Insulindegludec-Liraglutid.pdf))
- **Modul 2 (660.7 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-836/2015-04-23\\_Modul2\\_Insulindegludec-Liraglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-836/2015-04-23_Modul2_Insulindegludec-Liraglutid.pdf))
- **Modul 3 (1.2 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-837/2015-04-24\\_Modul3A\\_Insulindegludec-Liraglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-837/2015-04-24_Modul3A_Insulindegludec-Liraglutid.pdf))
- **Modul 4 (7.3 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-838/2015-04-24\\_Modul4A\\_Insulindegludec-Liraglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-838/2015-04-24_Modul4A_Insulindegludec-Liraglutid.pdf))
- **Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (248.9 kB, PDF)**  
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-840/Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf>)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1.4 MB, PDF) ([https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-168/2015-08-03\\_Informationen-zur-zVT\\_Insulin-degludec-Liraglutid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-168/2015-08-03_Informationen-zur-zVT_Insulin-degludec-Liraglutid.pdf))

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®)

Xultophy® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, ist:

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, ist:

- Humaninsulin plus ggf. Metformin  
(*Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert*).

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

Stand der Information: April 2015

*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 03.08.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(393.8 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-839/2015-07-30\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Insulin-degludec-Liraglutid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-839/2015-07-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Insulin-degludec-Liraglutid.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.08.2015
- Mündliche Anhörung: 08.09.2015

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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/Liraglutid - 2015-05-01-D-165*

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 **24.08.2015** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de))

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Insulin degludec/Liraglutid - 2015-05-01-D-165*) 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 beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

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

Die mündliche Anhörung wird am 08.09.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.08.2015 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.09.2015 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

Stand: 01.09.2015

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
NovoNordisk Pharma GmbH	24.08.2015
Novartis Pharma GmbH	06.08.2015
Forschergruppe Diabetes e.V. (Prof. Dr. Oliver Schnell)	13.08.2015
Bundesverband niedergelassener Diabetologen e.V. (BVND)	14.08.2015
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	21.08.2015
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	24.08.2015
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	24.08.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	24.08.2015

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
NovoNordisk Pharma GmbH	Frau Mathey
	Herr Dr. Niemeyer
	Frau Dr. Wilhelm
	Herr Dr. Kienhöfer
Novartis Pharma GmbH	Herr Dr. Jost
	Herr Dr. Melzer
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Herr Prof. Gallwitz
	Herr Prof. Müller-Wieland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Herr Dr. Guntrum
	Frau Dr. Pfeil
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Herr Dr. Bornholdt
	Herr Dr. Dippel
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Herr Dr. Rasch
	Herr Dr. Werner

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>NovoNordisk Pharma GmbH</b>						
Frau Mathey	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Niemeyer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Wilhelm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Kienhöfer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Herr Dr. Jost	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Melzer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)</b>						
Herr Prof. Gallwitz	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Herr Prof. Müller-Wieland	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b>						
Herr Dr. Guntrum	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Pfeil	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
<b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>						
Herr Dr. Dippel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Bornholdt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)</b>						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Werner	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 GmbH

Datum	24.August.2015
Stellungnahme zu	Insulin degludec/Liraglutid – Xultophy®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: NovoNordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung:</u></p> <p>Am 03.08.2015 hat das IQWiG die Dossierbewertung zu Insulin degludec/Liraglutid gemäß § 35a SGB V Auftrag A15-15 veröffentlicht. Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) aufgrund nicht geeigneter Studien nicht belegt ist. Als ZVT für Teilanwendungsgebiet A1 (TAWG A1) wurde Humaninsulin plus Metformin und für Teilanwendungsgebiet A2 (TAWG A2) Humaninsulin plus ggf. Metformin bestimmt.</p> <p>Novo Nordisk teilt diese Einschätzung nicht und nimmt nachfolgend Stellung zu den Ergebnissen der IQWiG Dossierbewertung.</p> <p>Zentrales Ziel eines erfolgreichen Diabetesmanagements ist eine gute Blutzuckerkontrolle entsprechend des in Leitlinien empfohlenen Zielkorridors eines HbA<sub>1c</sub>-Wertes zwischen 6,5 % und 7,5 % unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele. Trotz vorhandener Therapieoptionen erreichen in Deutschland nur rund zwei Drittel der 6,7 Millionen Menschen mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 das Stoffwechselziel eines HbA<sub>1c</sub>-Wertes ≤ 7,5 %, nur ein Drittel erreicht einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von &lt; 6,5 % [1].</p> <p>Barrieren für eine Therapieintensivierung und damit für das Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle sind aus Patientenperspektive wie auch aus Arztperspektive das Auftreten von Hypoglykämien, die Sorge einer (weiteren) Gewichtszunahme und komplexe Therapieregime sowie mehrfache Injektionen täglich [2-16]. Dies deckt sich mit den Forderungen der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL), die eine adäquate Diabetestherapie nicht ausschließlich an der Blutzuckereinstellung</p>	<p>Für die Kombination von Insulin degludec/Liraglutid mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist) nicht belegt.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die randomisierte kontrollierte Studie DUAL I (inklusive Extension) vorgelegt. In diese Studie wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als 7% ≤ HbA<sub>1c</sub> ≤ 10%) trotz einer Behandlung mit Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer zusätzlichen Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid oder Insulin degludec oder Liraglutid randomisiert, und zwar jeweils zusätzlich zu der vor Studienbeginn bestehenden Behandlung mit Metformin bzw.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>festmacht, sondern ebenfalls die Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme als patientenrelevante Ziele formuliert [17].</p> <p>Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®) ist eine Fixkombination aus dem Basalinsulin Insulin degludec und dem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) Analogon Liraglutid [18]. Der therapeutische Ansatz, die sich einander ergänzenden Wirkmechanismen von Insulin degludec und Liraglutid für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in einer Fixkombination auszunutzen, ist neuartig und unterscheidet sich daher von allen anderen auf dem Markt befindlichen antidiabetischen Therapieoptionen.</p> <p>Nach Ansicht von Novo Nordisk eignet sich Insulin degludec/Liraglutid zur Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nach Versagen einer Monotherapie mit oralen Antidiabetika (OAD) oder OAD-Kombinationstherapie mehr als ein Basalinsulin allein für eine normnahe Blutzuckereinstellung benötigen (TAWG A1), sowie insbesondere für Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Basalinsulin in Kombination mit OAD (TAWG A2) [18]. In beiden Teilanwendungsgebieten sieht Novo Nordisk einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen basierend auf den im Nutzendossier zu Insulin degludec/Liraglutid dargestellten randomisiert kontrollierten Studien (DUAL I (EXT), DUAL II, DUAL V) gegenüber den vom G-BA festgelegten ZVT:</p> <p>In beiden Teilanwendungsgebieten profitieren die Patienten von einer deutlich besseren Blutzuckerreduktion gegenüber der jeweiligen Vergleichstherapie und einer deutlich höheren Zielerreichungsrate (Responderrate; TAWG A1: 78 % mit einem HbA<sub>1c</sub>-Zielwert &lt; 7,0 %; TAWG A2: 60 % bzw. 72 % mit einem HbA<sub>1c</sub>-Zielwert &lt; 7,0 %). Die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelten Patienten haben im Vergleich zu den jeweiligen Vergleichstherapien eine deutlich höhere Chance (TAWG A1: 3-fach erhöht; TAWG A2: 6-7-fach erhöht), ihre individuellen therapeutischen Ziele bzgl. einer ausreichenden Blutzuckersenkung bei gleichzei-</p>	<p>Metformin + /- Pioglitazon.</p> <p>Die Mehrheit der Patienten (83%) war allerdings nur mit einer Metformin-Monotherapie vorbehandelt und entspricht somit nicht der hier zu betrachtenden Zielpopulation, die durch eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie definiert ist. Patienten, die bereits eine orale antidiabetische Kombinationstherapie durchlaufen haben und hierdurch keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium, als Patienten, die bisher eine orale antidiabetische Monotherapie erhalten haben. Zudem ist nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer antidiabetischen Monotherapie mit Metformin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, auch mit einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen können.</p> <p>Für diese verschiedenen Patientenpopulationen können unterschiedliche Therapieeffekte erwartet werden.</p> <p>Nur 17% der Patienten in beiden Studienarmen der Studie DUAL I waren unter einer Kombinationstherapie, bestehend aus Metformin und Pioglitazon, unzureichend behandelt. Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sind jedoch Daten zu Patienten mit einer Pioglitazon-Therapie für die Nutzenbewertung nicht relevant (<i>siehe auch Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</i>).</p> <p>Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass der Einsatz von Insulin degludec/Liraglutid bei Patienten nach Versagen einer oralen antidiabetischen Monotherapie bereits indiziert sei, wird nicht gefolgt. Gemäß Therapiealgorithmus der Nationalen Versorgungs-</p>

Stellungnehmer: NovoNordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tiger Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme zu erreichen. Unter Insulin degludec/Liraglutid zeigte sich im Vergleich zu Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin, in TAWG A2 zudem eine signifikant bessere Lebensqualität. ([19] Modul 4) Für den im Dossier dargestellten kombinierten Endpunkt (HbA<sub>1c</sub> &lt; 7.0 % ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme) werden von Novo Nordisk im Rahmen der Stellungnahme ergänzende Daten bereitgestellt [20, 21].</p> <p>Die Erreichung des dreifachen Therapieziels wurde zudem mittels einer durch Novo Nordisk im eigenen Studienpool durchgeführten Datenbankanalyse untersucht: Während 39,1 % der mit Insulin degludec/Liraglutid behandelten Patienten das dreifache Therapieziel – einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7 % ohne Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme – erreichten, taten dies nur 7,7 % der mit Basalinsulin titrierten (intensivierten) Patienten. Die mit Basal-Bolus intensivierten Patienten verfehlten das dreifache Therapieziel sogar komplett. [22]</p> <p><b>Mit Insulin degludec/Liraglutid steht eine hoch wirksame Therapiealternative für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verfügung, die aufgrund einer inadäquaten Blutzuckereinstellung eine Intensivierung ihrer bisherigen antidiabetischen Therapie benötigen. Durch die Eigenschaften von Insulin degludec/Liraglutid und durch die einfache, einmal tägliche Verabreichung in einem einzigen Pen</b></p>	<p>leitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2<sup>1</sup> ist es nicht vorgesehen, nach dem Versagen einer Pharmaka-Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum Patienten direkt mit einer Kombinationstherapie aus drei Wirkstoffen weiter zu behandeln. Laut Therapiealgorithmus der NVL soll nach Versagen einer oralen antidiabetischen Monotherapie entweder die Therapie mit einer Zweifachkombination oder die alleinige Gabe von Insulin erfolgen. Auch die EMA äußert sich im EPAR<sup>2</sup> kritisch zur Anwendung von Insulin degludec/Liraglutid nach dem Versagen einer Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum in der Studie DUAL I. So sei die eingeschlossene Patientenpopulation möglicherweise nicht gänzlich repräsentativ für die Patienten, bei denen eine Insulintherapie erwogen wird, da Patienten nicht als geeignet für eine Insulintherapie erachtet werden können, wenn sie nicht mindestens auf 2 orale Antidiabetika unzureichend angesprochen haben. Daher erscheint basierend auf dem derzeitigen allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika mit einer Patientenpopulation, deren Blutzucker mit einer <u>oralen antidiabetischen Monotherapie</u> nicht ausreichend therapiert ist, im vorliegenden Fall nicht sachgerecht.</p> <p>Somit entspricht die Patientenpopulation der Studie DUAL I insgesamt</p>

<sup>1</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from: [www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de); [cited: 21.09.2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000213

<sup>2</sup> EPAR Xultophy® [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002647/WC500177659.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002647/WC500177659.pdf); Letzter Zugriff 1.10.2015

Stellungnehmer: NovoNordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>können die Barrieren für das Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle, nämlich die Angst vor Hypoglykämien, einer (weiteren) Gewichtszunahme und komplexen Therapieschemata, aus Patienten- und Arztperspektive effektiv abgebaut werden.</b>	<p>nicht der Zielpopulation für diese Fragestellung.</p> <p>Darüber hinaus ist die Studie DUAL I für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist) nicht adäquat umgesetzt wurde. So erhielten die Patienten im Insulin-Vergleichsarm als Insulinkomponente das Analoginsulin Insulin degludec. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch die Übertragbarkeit von Insulin degludec auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin nicht gezeigt. Zudem haben Patienten, die vor Studienbeginn mit einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie aus Metformin und Pioglitazon erhalten haben, diese im Verlauf der Studie fortgeführt. Eine Kombination von Insulin mit Metformin und Pioglitazon entspricht jedoch nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die ausschließlich eine Kombination von Insulin mit Metformin als oraler antidiabetischer Komponente umfasst.</p> <p>Zusammenfassend ist die Studie DUAL I nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, geeignet. So entsprachen zum einen die Patienten der Studie DUAL I nicht der Zielpopulation für diese Fragestellung und zum anderen wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umge-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>setzt. Der Zusatznutzen von Insulin degludec in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, ist daher nicht belegt.</p> <p>Für Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Metformin in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, (GKV) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Studien DUAL II und DUAL V vorgelegt.</p> <p><i>DUAL II</i></p> <p>In die Studie DUAL II wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als <math>7,5\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%</math>) trotz Behandlung mit einer stabilen Dosis eines Basalinsulins in Kombination mit ein oder zwei oralen Antidiabetika (Metformin <math>\pm</math> Sulfonylharnstoff oder Glinide) eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer Basalinsulintherapie mit Insulin degludec oder zu einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid randomisiert. Die zuvor bestehende Therapie mit Basalinsulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden wurde zu Studienbeginn abgesetzt. Ihre bisherige Behandlung mit Metformin setzten die Patienten in beiden Studienarmen mit unveränderter Dosierung und Häufigkeit gegenüber Studienbeginn fort.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus ist Studie DUAL II für eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin, wenn Metformin in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, nicht geeignet, da in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus ggf. Metformin nicht adäquat umgesetzt wurde. Die Patienten erhielten im Insulin-Vergleichsarm als Insulinkomponente nicht Humaninsulin, sondern das Analoginsulin Insulin degludec. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Insulin degludec auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin nicht gezeigt.</p> <p>DUAL V In die Studie DUAL V wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als <math>7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%</math>) trotz Behandlung mit Insulin glargin in Kombination mit Metformin eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer Fortführung der Basalinsulintherapie mit Insulin glargin oder einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid randomisiert. Die bisherige Behandlung mit Metformin setzten die Patienten in beiden Studienarmen mit unveränderter Dosierung und Häufigkeit gegenüber Studienbeginn fort. Die Startdosis von Insulin degludec/Liraglutid im Interventionsarm betrug 16 Dosisschritte, was der empfohlenen Startdosis bei Umstellung von einer Basalinsulintherapie entspricht. Für Insulin glargin entsprach die Startdosis im Vergleichsarm der verabreichten Dosis vor Studienbeginn. In beiden Studienarmen wurde die Dosis 2-mal pro Woche anhand der Nüchternplasmaglukose auf einen Zielwert von 72 bis 90 mg/dl titriert. Für die Studie DUAL V liegen keine Informationen vor, seit wann die Patienten bereits Basalinsulin erhielten. Die Patienten in der Studie waren jedoch gemäß Einschlusskriterium der Studie seit mind.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>90 Tagen mit Insulin glargin (Basalinsulin) + Metformin vorbehandelt, davon seit 56 Tagen auf einer relativ stabilen Tagesdosis von 20 bis 50 Einheiten Insulin glargin. Diese Angaben legen nahe, dass es sich bei den in die Studie DUAL V eingeschlossenen Patienten überwiegend um Patienten handelt, die nicht erst am Beginn der Insulintherapie stehen, sondern um Patienten, die mit ihrer bisherigen Basalinsulin-Therapie in Kombination mit Metformin keine adäquate Blutzuckerkontrolle erreichen und einer Therapieintensivierung bedürfen und somit überwiegend der Zielpopulation entsprechen. Hierfür spricht auch der mittlere HbA1c-Wert von rund 8,3% zu Studienbeginn. Im Gegensatz zur Studie DUAL II kann jedoch für die Studie DUAL V von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon Insulin glargin auf Humaninsulin ausgegangen werden, wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt.</p> <p>Diese Studie wurde in der Dossierbewertung A15 – 15 vom 30. Juli 2015 nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da die Patienten in der Vergleichsgruppe keine der Therapiesituation angemessene geeignete Therapieeskalation erhalten haben. Folglich wurde die Studie als nicht geeignet bewertet, Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Auf Basis der im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente, wurde die Studie insbesondere unter Berücksichtigung der Eignung der durchgeführten Therapieintensivierung im Vergleichsarm erneut bewertet (siehe Addendum zum Auftrag A15-15).</p> <p>Die in der Studie DUAL V untersuchte Patientenpopulation hatte trotz Behandlung mit Insulin glargin in Kombination mit Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle. Die Therapiestrategie in der beschriebe-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nen Behandlungssituation muss daher individuell an die Therapiebedürfnisse der Patienten angepasst werden. Dazu stehen prinzipiell unterschiedliche Möglichkeiten der Therapieoptimierung zur Verfügung, wie beispielsweise die Umstellung auf eine konventionelle Insulintherapie mit Mischinsulin, eine intensiviertere konventionelle Insulintherapie oder auch eine Insulindosissteigerung. Das Studiendesign hat diese medizinisch angezeigten, patientenindividuellen Therapieeskalationen nicht angeboten, sondern ausschließlich eine weitere Insulindosissteigerung im unverändert bestehenden Therapieregime vorgeschrieben. Folglich wurde in der Studie nur ein Teil der Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft, wobei unklar bleibt, für welchen Anteil der Studienpopulation die weitere Dosissteigerung der Insulingabe die geeignete Eskalationsstrategie gewesen ist und inwiefern ein anderes Therapieregime geeigneter wäre, das patientenindividuelle Therapieziel zu erreichen. Aus den Einschlusskriterien der Studie und aus den Patientencharakteristika lässt sich nicht ableiten, dass die gesamte Studienpopulation (bei unzureichenden Behandlungsergebnissen) im bestehenden Therapieregime nicht austherapiert gewesen ist. Eine Patientengruppe, für die dies zutrifft, lässt sich anhand der gegebenen Daten nicht definieren und abgrenzen. Es ist im Gegenteil, aufgrund der vorliegenden Informationen eher davon auszugehen, dass bei den eingeschlossenen Patienten sehr unterschiedliche Therapiesituationen vorlagen. So weist das Einschlusskriterium „Basalinsulin seit 90 Tagen, stabile Dosis seit mindestens 56 Tagen“ darauf hin, dass Patienten eingeschlossen wurden, die unterschiedlich lang bereits eine Insulintherapie erhalten haben können und diverse Anpassungsschritte ihrer Insulintherapie bereits durchgeführt haben, sodass patientenindividuell ein Therapiewechsel erforderlich gewesen wäre. Diese Auswahl wäre vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Ansprüche hinsichtlich therapeutischer Zielwerte, Komplexität der Therapiestrategie sowie Alltags-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ablaufen individuell zu treffen. Geeignete Studiendesigns mit patientenindividuellen Therapieoptimierungsmöglichkeiten im Vergleichsarm sind bekannt und durchführbar.</p> <p>Zudem waren in der Studie DUAL V unter Berücksichtigung aktueller Leitlinienempfehlungen und medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse deutlich zu niedrige Therapieziele vorgegeben: in beiden Studienarmen wurde die Dosis zwei Mal pro Woche anhand der Nüchternplasmaglukose auf einen Zielwert von 4,0- 5,0 mmol/l (71-90 mg/dl) titriert. In der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) sind dagegen Zielgrößen für die Therapie des Typ -2- Diabetes von 5,6 – 6,9 mmol/l (100 - 125 mg/dl) zum Erreichen des HbA1c – Zielkorridors von 6,5 % bis 7,5 % benannt. Vor diesem Hintergrund erscheint es fraglich, ob die in der Studie gewählten strengen Therapieziele für die unterschiedlichen Behandlungsbedürfnisse der Patienten angemessen gewesen sind.</p> <p>Die Basalinsulin Startdosis lag im Vergleichsarm zwischen 20 und 50 I.E. Insulin glargin. Dagegen erhielten die Patienten im Interventionsarm nur 16 I.E. Insulin degludec. Da in beiden Armen die engen Glukosezielwerte ausschließlich über eine Erhöhung der Basalinsulindosis erreicht werden konnten, kann für den Vergleichsarm aufgrund der höheren Basalinsulinstartdosis ein erhöhtes Hypoglykämierisiko nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden Möglichkeiten der patientenindividuellen Therapieoptimierung und der nicht leitliniengerechten, zu strengen Therapiezielvorgaben, wird die Studie als ungeeignet erachtet einen Zusatznutzen von Insulin degludec/ Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf. Metformin) abzuleiten.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Insulin degludec/ Liraglutid gegenüber Humanin-</p>

Stellungnehmer: NovoNordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sulin ggf. in Kombination mit Metformin für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Metformin in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht ist nicht belegt.</p> <p>Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec/Liraglutid mit oralen Antidiabetika außer Metformin, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika außer Metformin, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf. Metformin) geeignet gewesen wäre.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 15	<p><u>IQWiG:</u></p> <p><i>„Eine Fortführung der bestehenden Therapiestrategie im Vergleichsarm ist in der vorliegenden Situation jedoch nicht sinnvoll und führt zu einem unfairen Vergleich, da diese Therapiestrategie schon zuvor offenbar unzureichend war.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Ansicht des IQWiG, dass die Fortführung der bestehenden Therapiestrategie nicht sinnvoll ist und zu einem unfairen Vergleich führt, teilt Novo Nordisk nicht.</p> <p>Der G-BA hat im TAWG A2 von Insulin degludec/Liraglutid „wenn orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen“ Humaninsulin plus ggf. Metformin als ZVT festgelegt. Mit der Festlegung dieser ZVT hat der G-BA jedoch keine Einschränkung auf ein bestimmtes Insulintherapieregime vorgenommen. [23] Die ZVT umfasst mehrere mögliche Konkretisierungen, beispielsweise</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eine basal unterstützte orale Insulintherapie (BOT)</li> <li>- eine konventionelle Insulintherapie (CT)</li> <li>- eine intensivierete Insulintherapie (ICT)</li> </ul>	Siehe Ausführungen, Seite 53 ff.

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>- eine Insulindosissteigerung einer bestehenden Insulintherapie</p> <p>In der Bewertung der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin wurde eine Insulindosissteigerung ausdrücklich als „angemessene Konkretisierung“ der ZVT durch das IQWiG anerkannt. [24] Die dort herangezogene Studie untersuchte Sitagliptin/Metformin plus Insulin gegenüber einer Intensivierung der vor Studienbeginn gestarteten Insulintherapie (Insulin plus Metformin). Die Patienten im Vergleichsarm konnten im Verlauf der Studie die Insulindosis in Abhängigkeit vom Erreichen des HbA<sub>1c</sub>-Zielwertkorridors sowie vom gemessenen Blutzucker anpassen.</p> <p>Eine Optimierung bzw. Modifikation der Insulintherapie im Laufe der Erkrankung wird auch durch die NVL als Alternative zur Therapieeskalation im Sinne eines Wechsels des Therapieregimes festgehalten. Eine patientenindividuelle Therapie-Optimierung bei der Anwendung verschiedener Therapieschemata wird somit nicht nur gemäß NVL empfohlen sondern auch im Rahmen klinischer Studien gefordert. [17, 25]</p> <p>In der für das TAWG A2 von Insulin degludec/Liraglutid heranzuziehenden Studie DUAL V wurde im Vergleichsarm die bestehende basal unterstützte orale Therapie (Insulin glargin plus Metformin) im Sinne einer Insulindosissteigerung intensiviert. Dabei wurde diese Intensivierung der Therapie auf patientenindividueller Ebene unter engmaschiger Kontrolle vorgenommen:</p> <p>Patienten im Vergleichsarm (Insulin glargin plus Metformin) hatten zum Einschluss in die Studie einen durchschnittlichen HbA<sub>1c</sub>-Wert von 8,2 %</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>und eine Nüchternplasmaglucoese von 160 mg/dl. In den Einschlusskriterien war gefordert, dass nur Patienten mit einer Insulindosis zwischen 20 und 50 Einheiten eingeschlossen werden können. ([19] Modul 4) Somit waren die Patienten auf der bestehenden Therapie, wie auch in den Einschlusskriterien zu der Studie gefordert, im klinischen Alltag nicht ausreichend therapiert, aber eben auf der bestehenden Therapie noch nicht austherapiert.</p> <p>Laut NVL soll die Dosis des Basalinsulins stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels, unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen, erhöht werden. [17]. Die Insulindosis der Patienten im Vergleichsarm betrug zu Studienbeginn 32 Einheiten. Damit war die Möglichkeit einer Therapieoptimierung bei diesen Patienten gegeben.</p> <p>Eine aktuelle longitudinale Datenbankanalyse bestätigt, dass die in der Studie DUAL V gewählte Patientenpopulation dem Behandlungsalltag in Deutschland entspricht. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Therapie unter Basalinsulin zu über 65 % das Therapieziel <math>HbA_{1c} &lt; 7\%</math> nicht erreichen. Dabei liegt die durchschnittliche Insulindosis bei 33 Einheiten. [26]</p> <p>Die Titration in der Studie DUAL V erfolgte in beiden Studienarmen zweimal in der Woche basierend auf dem Mittelwert von 3 Nüchternplasmaglucoese-Selbstmessungen, die an 3 aufeinander folgenden Tagen vor der Dosisanpassung durchgeführt wurden. Die Dosierung wurde in 2 Dosis-schritten angepasst (erhöht bzw. gesenkt) mit dem Ziel, einen Nüchternplasmaglucoese-Wert zwischen 71 – 90 mg/dl zu erreichen. Dabei wurde in</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>der studienspezifischen Titrationsguideline festgehalten, dass die Anpassung der Insulindosis patientenindividuell, sich an der jeweiligen Stoffwechselsituation des Patienten orientierend, durchgeführt werden soll. Unter anderem war im Rahmen der Dosisanpassung zu berücksichtigen, wie der Patient auf vorherige Dosisanpassungen reagiert hat oder ob hyper- oder hypoglykämische Symptome aufgetreten sind. Die Entscheidung über eine Dosisanpassung lag beim Prüfarzt. Um die glykämische Kontrolle zu optimieren und zu erhalten, sollte der Prüfarzt im Verlauf der Studie mindestens wöchentlich mit dem Patienten im Kontakt sein. [27]</p> <p>Am Ende der Studie konnte durch diese Therapieintensivierung und die konsequente Titration auf den Nüchternplasmaglukose-Zielbereich eine signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle der Patienten im Vergleichsarm unter einer Therapie mit Insulin glargin plus Metformin erreicht werden. Die Insulindosis wurde im Durchschnitt auf 66 Einheiten erhöht. Dadurch verbesserte sich im Vergleichsarm der HbA<sub>1c</sub>-Wert um 1,1 %-Punkte auf 7,1 % und auch die Nüchternplasmaglukose konnte am Ende der Studie auf 110 mg/dl reduziert werden ([19] Modul 4). Die Patienten im Vergleichsarm konnten also deutlich von der Therapieintensivierung der bestehenden Therapie profitieren und ihre Einstellung verbessern. Somit kann nicht von einem „unfairen“ Vergleich gesprochen werden, da die Ergebnisse nach 26 Wochen bestätigen, dass eine Intensivierung der bestehenden Insulintherapie mittels Insulindosissteigerung, durchaus sinnvoll war.</p> <p>Die von der NVL vorgesehene konsequente, stufenweise Intensivierung</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>der Therapie innerhalb von 3-6 Monaten bei Nichterreichen der Therapieziele [17] ist im Versorgungsalltag nur schwer zu realisieren und viele der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 erreichen über Jahre nicht die vereinbarten Therapieziele [28]. Durch eine konsequente Dosisanpassung auf einen normnahen Nüchternblutzuckerzielwert unter engmaschiger Kontrolle wurde in der Studie DUAL V eine Intensivierung der Therapie im Vergleichsarm umgesetzt, von der die Patienten profitiert haben.</p> <p>Eine konsequente Auftitrierung des Basalinsulins auf eine normnahe Plasmaglucose stellt auch aus einem weiteren Grund eine sinnvolle Therapieoption dar:</p> <p>Es konnte gezeigt werden, dass bereits ab einer Nüchternplasmaglucose über 100 mg/dl die Insulinausschüttung der Bauchspeicheldrüse nach einer oralen Glucosegabe vermindert ist. [29] Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass bei einer BOT Nüchternblutzuckerwerte kleiner 100 mg/dl angestrebt werden sollten, wie es auch in einer klinischen Studie mit striktem Treat to Target Design möglich ist. Das Erreichen der Nüchternblutzuckerwerte kleiner 100 mg/dl erlaubt über eine Verbesserung der Restsekretion der Bauchspeicheldrüse auch eine Verbesserung der postprandialen Werte. Als Konsequenz kann eine Verbesserung der gesamten glykämischen Kontrolle ausgedrückt als HbA<sub>1c</sub> erreicht werden.</p> <p>Auch aus klinisch-praktischer Sicht stellt die Intensivierung der bestehenden BOT über eine konsequente weitere Auftitrierung des Basalinsulins durchaus eine Therapieoption vor allem für die Patienten dar, die eine komplexere Therapieform wie eine Basal-Bolustherapie nicht durchführen</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>können oder wollen.</p> <p>Zusammenfassend erfahren die Patienten unter Insulin glargin plus Metformin im Vergleichsarm der Studie DUAL V eine Therapieintensivierung. Daher ist die Studie DUAL V geeignet, den Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der ZVT nachzuweisen und damit die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Studie DUAL V ist für eine Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid heranzuziehen. Die in Studie DUAL V untersuchte Fragestellung führte nicht zu einem unfairen Vergleich, da auch im Vergleichsarm eine Therapieintensivierung in Form einer Insulindosissteigerung umgesetzt wurde.</p>	
Seite 31f	<p><u>IQWiG:</u></p> <p><i>„Für die Berechnung der Humaninsulindosis wird ein durchschnittlicher Insulinbedarf von 0,5 bis 1,0 Internationalen Einheiten (IE) pro kg und ein Körpergewicht von 90 kg zugrunde gelegt. Pro Gabe wird ein Verbrauch zwischen 45 und 90 IE berechnet. Für die Berechnung von gewichtsunabhängig zu dosierenden Arzneimitteln sollte grundsätzlich ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2013“ angenommen werden [35] und keine indikationsspezifischen Durchschnittswerte.“</i></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 Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Huma-</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><u>Anmerkung:</u></p> <p>Novo Nordisk ist der Ansicht, dass ein durchschnittliches Gewicht von 76,3 kg – entsprechend des Mikrozensus 2013 – für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht die Realität abbildet und damit den tatsächlichen Insulinverbrauch pro Patient verfälscht.</p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 ist eine Stoffwechselkrankheit, die oftmals mit Übergewicht einhergeht [30]. Somit ist das Gewicht ein zu berücksichtigender Faktor bei Erkrankung und Therapie. Da Insuline unter anderem auch gewichtsabhängig titriert und angepasst werden, ist es essentiell, auch den in der Versorgungsrealität gegebenen Umständen Rechnung zu tragen, wenn ein realistisches Bild der Verbräuche und Kosten für die GKV gezeichnet werden soll.</p> <p>So lässt sich das durchschnittliche Körpergewicht eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 anhand der Evaluationsberichte des Disease Management Programms (DMP) Diabetes mellitus Typ 2 der AOK [30] und der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [31] weitgehend realistisch ermitteln.</p>	<p>ninsulin (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<sup>39,40</sup>. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen.</p> <p>Gemäß Fachinformation<sup>41</sup> 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 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus</p>

<sup>39</sup> J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20–24

<sup>40</sup> Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013

<sup>41</sup> Fachinformation zu Insuman<sup>®</sup> 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)
	<p>Grundlage der Berechnung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bilden folgende Angaben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für das DMP-Berichtshalbjahr 2012/1 wurde ein durchschnittlicher BMI in Höhe von 31,2 kg/m<sup>2</sup> ermittelt [30].</li> <li>• Im gleichen Zeitraum betrug das mittlere Alter der DMP-Teilnehmer 64,3 Jahre [30].</li> <li>• Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes lag die durchschnittliche Körpergröße für Personen im Alter zwischen 60 und unter 65 Jahren bzw. zwischen 65 und unter 70 Jahren im Jahr 2013 bei 1,7 m. [31]</li> </ul> <p>Anhand dieser Angaben lässt sich ein Durchschnittsgewicht eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 von ca. 90 kg errechnen. Basierend darauf ergibt sich ein durchschnittlicher Insulinbedarf an Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) zwischen 16.425 I.E./Jahr und 32.850 I.E./Jahr pro Patient.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für die Berechnung von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln sollte grundsätzlich ein indikationsspezifischer Durchschnittswert für das Gewicht angenommen werden. Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>2013“ 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 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p> <p>Für Insulin degludec/Liraglutid beträgt unter Berücksichtigung des nicht indikationsspezifischen Durchschnittsgewichts von 76,3 kg die untere Spanne der Dosis/Tag 38,15 Einheiten/1,37 mg, die Tageshöchstdosis von Insulin degludec/Liraglutid beträgt gemäß Fachinformation 50 Dosisschritte (50 Einheiten Insulin degludec und 1,8 mg Liraglutid)<sup>11</sup>.</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)
	beträgt dieser basierend auf DMP-Daten 90 kg.	
	<p><b>Allgemeine Anmerkung – HbA<sub>1c</sub>-Wert als Surrogat</b></p> <p>Novo Nordisk legt in seinem Dossier zu Insulin degludec/Liraglutid ebenfalls dar, dass neben den von IQWiG und G-BA als Endpunkt anerkannten Hypoglykämien, auch die Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und des Gewichts als patientenrelevante Endpunkte anzuerkennen sind, da sie mit dem Auftreten von Folgekomplikationen aber auch als Spiegel der metabolischen Kontrolle des Patienten und seiner Lebensqualität eng verbunden sind ([19] Modul 3).</p> <p>Das IQWiG sieht den HbA<sub>1c</sub>-Wert als valides Surrogat für das Auftreten mikrovaskulärer Folgekomplikationen bei Diabetes mellitus Typ 1 an [32]. Dem stimmt Novo Nordisk zu, sieht darüber hinaus den HbA<sub>1c</sub>-Wert aber auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als einen validen Surrogatendpunkt an und zwar für das Auftreten mikrovaskulärer und makrovaskulärer Folgekomplikationen. Diese Einschätzungen beruhen auf Ergebnissen großen Langzeituntersuchungen sowie aktuellen Veröffentlichungen:</p> <p>Prospektive Landmark-Studien (DCCT und EDIC) zu Diabetes mellitus Typ 1 zeigen, dass eine schlechte glykämische Kontrolle, ausgedrückt durch hohe HbA<sub>1c</sub>-Werte, mit dem Anstieg mikrovaskulärer Folgekomplikationen (diabetische Nephropathie, Retinopathie) assoziiert ist [33, 34]. Eine Verbesserung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes unter einer intensivierten Therapie führt auch noch Jahre nach der Studienintervention zu verringerten Komplikationsra-</p>	<p>Der HbA<sub>1c</sub> stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA<sub>1c</sub> ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen.</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>ten gegenüber der Standardtherapie, einem als "metabolic memory" bezeichnetem Phänomen. [35]</p> <p>Für Diabetes mellitus Typ 2 liegt ebenfalls Evidenz für den Zusammenhang zwischen HbA<sub>1c</sub>-Wert und dem Risiko für das Auftreten von mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen vor. [36, 16, 37] Die Ergebnisse der VADT Follow-up Studie zu Diabetes mellitus Typ 2 belegen eine relative Reduktion der Rate schwerer kardiovaskulärer Ereignisse um 17 % bei Patienten unter Intensivtherapie verglichen mit Patienten unter Standardtherapie [38] noch ca. 6 Jahre nach der Studienbehandlung. Dies lässt zum einen auf einen "metabolic memory" Effekt, wie er auch für Diabetes mellitus Typ 1 beschrieben wurde [35], schließen und deutet zum anderen auch auf einen ähnlich deutlichen Zusammenhang zwischen glykämischer Kontrolle, ausgedrückt durch den HbA<sub>1c</sub>-Wert, und makrovaskulären Folgekomplikationen hin.</p> <p>Damit weist die vorliegende Evidenz darauf hin, dass sich ein möglichst normnaher HbA<sub>1c</sub>-Wert, unabhängig von der Art der zugrunde liegenden Pharmakotherapie, nachhaltig günstig auf das Risiko vaskulärer Schädigungen bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 auswirkt. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert ist damit folglich nicht nur als anerkannter Parameter zur kurzfristigen Darstellung der Blutzuckereinstellung im Rahmen von Therapieentscheidungen von Bedeutung. Er kann auch bei der Bewertung von Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 als valider Surrogatendpunkt für das Auftreten mikrovaskulärer Folgekomplikationen und bei der Bewertung von Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 als valider</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)
	Surrogatendpunkt für das Auftreten mikrovaskulärer und makrovaskulärer Folgekomplikationen herangezogen werden.	

## Literaturverzeichnis

1. Lottmann, K., Klein, S., Bleß, H-H., Kienhöfer, J., Höcker, M. and Jacob, S. Prävalenz und Versorgungssituation des Typ-2-Diabetes in Deutschland – Ergebnisse eines Delphi-Verfahrens. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2015;24(3):159-164.
2. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes care*. 2013;36 Suppl 1:S11-66.
3. Blak, B. T., Smith, H. T., Hards, M., Curtis, B. H. and Ivanyi, T. Optimization of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: beyond basal insulin. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(7):e13-20.
4. Brod, M., Christensen, T., Thomsen, T. L. and Bushnell, D. M. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011;14(5):665-671.
5. Carver, C. Insulin treatment and the problem of weight gain in type 2 diabetes. *The Diabetes educator*. 2006;32(6):910-917.
6. Dale, J., Martin, S. and Gadsby, R. Insulin initiation in primary care for patients with type 2 diabetes: 3-year follow-up study. *Primary care diabetes*. 2010;4(2):85-89.
7. Frier, B. M. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2008;24(2):87-92.
8. Giugliano, D., Maiorino, M. I., Bellastella, G., Chiodini, P., Ceriello, A. and Esposito, K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes care*. 2011;34(2):510-517.
9. Hammer, M., Lammert, M., Mejias, S. M., Kern, W. and Frier, B. M. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *Journal of medical economics*. 2009;12(4):281-290.
10. Kunt, T. and Snoek, F. J. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *International journal of clinical practice. Supplement*. 2009;63(Suppl. 164):6-10.
11. Leiter, L., Yale, J., Chiasson, J., Harris, S., Kleinstiver, P. and Sauriol, L. Assessment of the Impact of Fear of Hypoglycemic Episodes on Glycemic and Hypoglycemia Management. *Canadian Journal of Diabetes*. 2005;29(3):186-192.
12. Nicolucci, A., Kovacs Burns, K., Holt, R. I., Comaschi, M., Hermanns, N., Ishii, H., Kokoszka, A., Pouwer, F., Skovlund, S. E., Stuckey, H., Tarkun, I., Vallis, M., Wens, J., Peyrot, M. and Group, Dawn Study. *Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study*

(DAWN2): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(7):767-777.

13. Peyrot, M., Barnett, A. H., Meneghini, L. F. and Schumm-Draeger, P. M. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(5):682-689.

14. Peyrot, M., Skovlund, S. E. and Landgraf, R. Epidemiology and correlates of weight worry in the multinational Diabetes Attitudes, Wishes and Needs study. *Current medical research and opinion*. 2009;25(8):1985-1993.

15. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-1147.

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

17. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen and Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie - Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung. 2013. Zuletzt aktualisiert: 08.2013. Adresse: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>. Aufgerufen am: 19.08.2015.

18. Novo Nordisk. Fachinformation Xultophy®. 2015. Zuletzt aktualisiert: 06.2015. Adresse: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise; Suche nach "Xultophy"). Aufgerufen am: 19.08.2015.

19. Novo Nordisk. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Insulin degludec/Liraglutid - Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-05-01-D-165). Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. Zuletzt aktualisiert: 01.05.2015. Adresse: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/168/>. Aufgerufen am: 20.08.2015.

20. Nordisk, Novo. Zusatzdokument zur Nachreichung von Auswertungen im Rahmen der Stellungnahme - Modul 4. Data on file. 2015.

21. Nordisk, Novo. Zusatzdokument zur Nachreichung von Auswertungen im Rahmen der Stellungnahme - Modul 5. Data on file. 2015.

22. Freemantle, N.; Mamdani, M.; Visbøll, T.; Kongsø, JH.; Kvist, K.; Bain, SC. IdegLira versus other intensification strategies in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin-an indirect statistical comparison. Data on file. 2015.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-075. Insulin degludec/Liraglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus. Data on file. 2014.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. IQWiG-Berichte Nr. 176. A13-03. 2013. Zuletzt aktualisiert: 27.06.2013. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-299/2013-06-27\\_A13-03\\_Sitagliptin-Metformin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-299/2013-06-27_A13-03_Sitagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf). Aufgerufen am: 20.08.2015.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lixisenatid - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. 13.06.2013. IQWiG-Berichte Nr. 170. A13-11. 2013. Zuletzt aktualisiert: 13.06.2013. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-245/2013-06-13\\_D-061\\_Lixisenatid\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-245/2013-06-13_D-061_Lixisenatid_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf). Aufgerufen am: 20.08.2015.
26. Phan, TM, Coulombe, N and Boutmy, E. A Cross-Sectional Study on Insulin Treatments and Glycemic Control in Type 2 Diabetes in France, Italy, Germany, UK and Spain. Data on file. 2015 (Accepted for publication).
27. Novo Nordisk. Studienprotokoll der Studie NN9068-3952 (DUAL V) Appendix 16.1.1. Data on file. 2015.
28. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. Qualitätssicherungsbericht 2013 - Disease-Management-Programme in Nordrhein. 2014. Adresse: [https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe\\_dmp13.pdf](https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp13.pdf). Aufgerufen am: 21.08.2015.
29. Brunzell, J. D., Robertson, R. P., Lerner, R. L., Hazzard, W. R., Ensinnck, J. W., Bierman, E. L. and Porte, D., Jr. Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1976;42(2):222-229.
30. AOK-Bundesverband. AOK Curaplan und "gut Dabei" der Knappschaft für Diabetes mellitus Typ 2 - bundesweite Gender-Auswertungen. 2013. Zuletzt aktualisiert: 30.09.2013. Adresse: [http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/dmp/evaluation/dm2\\_sept13/dm2\\_dmp\\_bericht\\_gender\\_b14.pdf](http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/dmp/evaluation/dm2_sept13/dm2_dmp_bericht_gender_b14.pdf). Aufgerufen am: 20.08.2015.
31. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2014. Adresse: <http://www.gbe-bund.de/> [Direktlink nicht möglich]. Aufgerufen am: 12.03.2015.

32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte Nr. 306. A15-10. 2015. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-799/2015-05-29\\_Nutzenbewertung%20IQWiG\\_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-799/2015-05-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet.pdf). Aufgerufen am: 20.08.2015.
33. White, N. H., Sun, W., Cleary, P. A., Danis, R. P., Davis, M. D., Hainsworth, D. P., Hubbard, L. D., Lachin, J. M. and Nathan, D. M. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960). 2008;126(12):1707-1715.
34. White, N. H., Sun, W., Cleary, P. A., Tamborlane, W. V., Danis, R. P., Hainsworth, D. P. and Davis, M. D. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. Diabetes. 2010;59(5):1244-1253.
35. White, N. H. Long-term Outcomes in Youths with Diabetes Mellitus. Pediatric clinics of North America. 2015;62(4):889-909.
36. Liebson, P. R. Diabetes control and cardiovascular risk, Part II: Intensive glucose control-UKPDS follow-up. Preventive cardiology. 2009;12(1):51-58.
37. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes. 1995;44(11):1249-1258.
38. Hayward, R. A., Reaven, P. D., Wiitala, W. L., Bahn, G. D., Reda, D. J., Ge, L., McCarren, M., Duckworth, W. C., Emanuele, N. V. and Investigators, Vadt. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2015;372(23):2197-2206.

## 5.2 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	<< 03.08.2015 >>
Stellungnahme zu	<< Insulin degludec/Liraglutid / Xultophy® >>
Stellungnahme von	<< Novartis Pharma GmbH >>

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

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

Am 01.05.2015 hat für Insulin degludec/Liraglutid mit den Handelsnamen Xultophy® ein Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03.08.2015 den IQWiG-Bericht - Nr. 316 (Dossierbewertung A15-15) Insulin degludec/Liraglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da es sich mit einem Wirkstoff in diesem Indikationsgebiet im Verfahren der Nutzenbewertung befindet.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu folgenden Punkten Stellung:

- 1) Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Entsprechend der Fachinformation (1) lautet das zugelassene Anwendungsgebiet: „Xultophy® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).“ Dort ist explizit formuliert, dass es sich bei der unzureichenden Initialtherapie auch um eine Monotherapie handeln kann („[...] wenn diese Mittel allein [...] den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren [...]“. Es ist daher nicht nachvollziehbar, warum dies im Bewertungsbericht ausgeschlossen wird und nur initiale Kombinationstherapien berücksichtigt werden. Dies entspricht aus unserer Sicht nicht der zugelassenen Indikation entsprechend Fachinformation, nach der auch eine solche Option Teil des Anwendungsspektrums wäre. Dem Verweis auf die</p>	<p>Der Argumentation, dass der Einsatz von Insulin degludec/Liraglutid bei Patienten nach Versagen einer oralen antidiabetischen Monotherapie bereits indiziert sei, wird nicht gefolgt. Gemäß Therapiealgorithmus der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2<sup>1</sup> ist es nicht vorgesehen, nach dem Versagen einer Pharmakomonotherapie mit einem oralen Antidiabetikum Patienten direkt mit einer Kombinationstherapie aus drei Wirkstoffen weiter zu behandeln. Laut Therapiealgorithmus der NVL soll nach Versagen einer oralen antidiabetischen Monotherapie entweder die Therapie mit einer Zweifachkombination oder die alleinige Gabe von Insulin erfolgen. Auch die EMA äußert sich im EPAR<sup>2</sup> kritisch zur Anwendung von Insulin degludec/Liraglutid nach dem Versagen einer Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum in der Studie DUAL I. So sei die eingeschlossene Patientenpopulation möglicherweise nicht gänzlich repräsentativ für die Patienten, bei denen eine Insulintherapie erwogen wird, da Patienten nicht als geeignet für eine Insulintherapie erachtet werden können, wenn sie nicht mindestens auf 2 orale Antidiabetika unzureichend angesprochen haben. Daher erscheint basierend auf dem derzeitigen allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination</p>

<sup>1</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from: [www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de); [cited: 21.09.2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000213

<sup>2</sup> EPAR Xultophy® [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002647/WC500177659.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002647/WC500177659.pdf); Letzter Zugriff 1.10.2015

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
NVL kann hier nicht gefolgt werden, da zu deren Finalisierung die nun gegebene Therapieoption erst wenige Wochen zugelassen war und vermutlich daher nicht mehr in die damalige NVL (2) einfließen konnte.	mit oralen Antidiabetika mit einer Patientenpopulation, deren Blutzucker mit einer <u>oralen antidiabetischen Monotherapie</u> nicht ausreichend therapiert ist, im vorliegenden Fall nicht sachgerecht. Somit entspricht die Patientenpopulation der Studie DUAL I insgesamt nicht der Zielpopulation für diese Fragestellung.

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Novo Nordisk. Fachinformation Xultophy. 2015.
2. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes Langfassung 2014 [03.08.2015]. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.

### 5.3 Stellungnahme Forschergruppe Diabetes e.V.

Datum	12. August 2015
Stellungnahme zu	Insulin degludec/Liraglutid – Xultophy ®
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. Oliver Schnell  Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München  Ingolstädter Landstr. 1  85764 München-Neuherberg  oliver.schnell@lrz.uni-muenchen.de</p> <p>Prof. Dr. Hellmut Mehnert  Ehrenvorsitzender Dachverband Endokrinologie/Diabetologie und  Ehrenvorsitzender Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-  Zentrum München  Ingolstädter Landstr. 1  85764 München-Neuherberg</p> <p>Prof. Dr. Rüdiger Landgraf  Internist – Endokrinologie und Diabetologie  Deutsche Diabetes-Stiftung  Bevollmächtigter des Vorstands  Staffelseestr. 6  81477 München</p> <p>Priv.-Doz. Dr. Martin Füchtenbusch  Internist – Endokrinologie und Diabetologie  Diabeteszentrum am Marienplatz, München und Forschergruppe  Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</p> <p>Priv.-Doz. Dr. Michael Hummel  Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim und Forscher-  gruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führt in seiner Nutzenbewertung A15-15 vom 30.07.2015 aus, für die Anwendung der Fixkombination Insulin degludec/Liraglutid bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes sei kein Zusatznutzen erkennbar. Die Unterzeichner der vorliegenden Stellungnahme kommen zu einem anderen Ergebnis.</p>	
<p><b>1. Bewertung der Studie DUAL I</b></p> <p>Inhaltlich setzt sich das IQWiG mit den Ergebnissen der Studie DUAL I nicht auseinander. Die Studie sei nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid zu treffen, so das Fazit des IQWiG, das sich ausschließlich auf formale Argumente stützt.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung war Humansinsulin vorgesehen. Dem G-BA zufolge sollten jedoch auch Daten aus Studien mit Insulinanaloga berücksichtigt werden, sofern die Ergebnisse auf Humaninsulin übertragbar seien. Diese Übertragbarkeit ist laut IQWiG nicht nachgewiesen worden. Demgegen-</li></ul>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die randomisierte kontrollierte Studie DUAL I (inklusive Extension) vorgelegt. In diese Studie wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als <math>7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%</math>) trotz einer Behandlung mit Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer zusätzlichen Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid oder Insulin degludec oder Liraglutid randomisiert, und zwar jeweils zusätzlich zu der vor Studienbeginn bestehenden Behandlung mit Metformin bzw. Metformin +/- Pioglitazon.</p> <p>Die Mehrheit der Patienten (83%) war allerdings nur mit einer Metformin-Monotherapie vorbehandelt und entspricht somit nicht der hier zu betrachtenden Zielpopulation, die durch eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie</p>

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>über ist nach unserer Überzeugung die ausführliche diesbezügliche Argumentation in Modul 3 A des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V schlüssig und nachvollziehbar [1].</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• In Deutschland wurde die Erstattungsfähigkeit von Pioglitazon mit Wirkung zum 1. April 2011 (G-BA-Beschluss vom November 2010) aufgehoben. Daraus folgert das IQWiG, dass die Daten der im Mai 2011 gestarteten multinationalen Studie DUAL I, die sich auf Patienten unter Pioglitazon-Therapie beziehen, für die Nutzenbewertung nicht relevant seien. Zum Zeitpunkt der Planung dieser Studie gab es jedoch keinen Anlass, mit Pioglitazon behandelte Patienten von der Studie auszuschließen. Das haben offenbar auch die im Vorfeld der Zulassungsstudie kontaktierten Behörden so gesehen. Die Entscheidung des IQWiG, mit Pioglitazon behandelte Patienten in der Nutzenbewertung nicht zu berücksichtigen, ist nach unserer Auffassung willkürlich und aus wissenschaftlicher Sicht nicht nachvollziehbar.</li></ul>	<p>definiert ist. Patienten, die bereits eine orale antidiabetische Kombinationstherapie durchlaufen haben und hierdurch keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium, als Patienten, die bisher eine orale antidiabetische Monotherapie erhalten haben. Zudem ist nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer antidiabetischen Monotherapie mit Metformin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, auch mit einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen können. Für diese verschiedenen Patientenpopulationen können unterschiedliche Therapieeffekte erwartet werden.</p> <p>Nur 17% der Patienten in beiden Studienarmen der Studie DUAL I waren unter einer Kombinationstherapie, bestehend aus Metformin und Pioglitazon, unzureichend behandelt. Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sind jedoch Daten zu Patienten mit einer Pioglitazon-Therapie für die Nutzenbewertung nicht relevant (<i>siehe auch Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</i>).</p> <p>Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass der Einsatz von Insulin degludec/Liraglutid bei Patienten nach Versagen einer oralen antidiabetischen Monotherapie bereits indiziert sei, wird nicht gefolgt. Gemäß Therapiealgorithmus der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2<sup>1</sup> ist es nicht vorgese-</p>

<sup>1</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Das IQWiG kritisiert, Patienten unter einer oralen Kombinationstherapie hätten diese während der Studie weitergeführt, obwohl Metformin als alleinige orale Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt worden sei. Diese Betrachtungsweise steht im Widerspruch zur alltäglichen Patientenversorgung, zu Leitlinien und Empfehlungen [2, 3]. Diverse Mehrfach-Kombinationen sind dort ebenso aufgeführt wie Alternativen zum Metformin bei Kontraindikationen, Unverträglichkeiten und unzureichender Effektivität.</li> <li>Bei einer inhaltlichen Auseinandersetzung mit den Ergebnissen von DUAL I werden sehr wohl Hinweise auf einen Zusatznutzen erkennbar. Eine substantielle Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei gleichzeitig erniedrigtem Hypoglykämie-Risiko, positive Effekte auf das Körpergewicht und Vorteile im Bereich gastrointestinaler Nebeneffekte [4].</li> </ul>	<p>hen, nach dem Versagen einer Pharmaka-Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum Patienten direkt mit einer Kombinationstherapie aus drei Wirkstoffen weiter zu behandeln. Laut Therapiealgorithmus der NVL soll nach Versagen einer oralen antidiabetischen Monotherapie entweder die Therapie mit einer Zweifachkombination oder die alleinige Gabe von Insulin erfolgen. Auch die EMA äußert sich im EPAR<sup>2</sup> kritisch zur Anwendung von Insulin degludec/Liraglutid nach dem Versagen einer Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum in der Studie DUAL I. So sei die eingeschlossene Patientenpopulation möglicherweise nicht gänzlich repräsentativ für die Patienten, bei denen eine Insulintherapie erwogen wird, da Patienten nicht als geeignet für eine Insulintherapie erachtet werden können, wenn sie nicht mindestens auf 2 orale Antidiabetika unzureichend angesprochen haben. Daher erscheint basierend auf dem derzeitigen allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika mit einer Patientenpopulation, deren Blutzucker mit einer <u>oralen antidiabetischen Monotherapie</u> nicht ausreichend therapiert ist, im vorliegenden Fall nicht sachgerecht.</p> <p>Somit entspricht die Patientenpopulation der Studie DUAL I insgesamt nicht der Zielpopulation für diese Fragestellung.</p> <p>Darüber hinaus ist die Studie DUAL I für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidia-</p>

Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from: [www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de); [cited: 21.09.2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000213

<sup>2</sup> EPAR Xultophy<sup>®</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002647/WC500177659.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002647/WC500177659.pdf); Letzter Zugriff 1.10.2015

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>betika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist) nicht adäquat umgesetzt wurde. So erhielten die Patienten im Insulin-Vergleichsarm als Insulinkomponente das Analoginsulin Insulin degludec. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch die Übertragbarkeit von Insulin degludec auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin nicht gezeigt. Zudem haben Patienten, die vor Studienbeginn mit einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie aus Metformin und Pioglitazon erhalten haben, diese im Verlauf der Studie fortgeführt. Eine Kombination von Insulin mit Metformin und Pioglitazon entspricht jedoch nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die ausschließlich eine Kombination von Insulin mit Metformin als oraler antidiabetischer Komponente umfasst.</p> <p>Zusammenfassend ist die Studie DUAL I nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, geeignet. So entsprachen zum einen die Patienten der Studie DUAL I nicht der Zielpopulation für diese Fragestellung und zum anderen wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt. Der Zusatznutzen von Insulin degludec in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Bewertung der Studie DUAL II</b></p> <p>Auch bei dieser Studie hat das IQWiG keine inhaltliche Bewertung der Resultate vorgenommen. Stattdessen werden die Studiendaten als ungeeignet für eine Bewertung des Zusatznutzens bezeichnet.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bei den Teilnehmern von DUAL II wurde eine Zielwert-gesteuerte Titration der Basalinsulin-Dosierung vorgenommen. Um den Effekt der Liraglutid-Komponente evaluieren zu können, wurden die Basalinsulin-Dosen in beiden Armen auf vergleichbarer Höhe gehalten [4]. In den Augen des IQWiG war dies bei den mit einer stabilen Basalinsulin-Dosis und ein bis zwei oralen Diabetesmedikamenten unzureichend eingestellten Patienten der Vergleichsgruppe kein adäquates Vorgehen – die Patienten hätten vielmehr einen Wechsel der Therapiestrategie benötigt.</li></ul> <p>Die Unterzeichner dieser Stellungnahme halten diese Einschätzung für falsch. Zum einen kann es die besondere Situation einer Studie erforderlich machen, eine andere Vorgehensweise als im klinischen Alltag zu wählen, weil andernfalls eine Evaluierung einzelner Effekte und Komponenten nicht möglich wäre. Zum anderen wurde in der</p>	<p>In die Studie DUAL II wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als <math>7,5\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%</math>) trotz Behandlung mit einer stabilen Dosis eines Basalinsulins in Kombination mit ein oder zwei oralen Antidiabetika (Metformin <math>\pm</math> Sulfonylharnstoff oder Glinide) eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer Basalinsulintherapie mit Insulin degludec oder zu einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid randomisiert. Die zuvor bestehende Therapie mit Basalinsulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden wurde zu Studienbeginn abgesetzt. Ihre bisherige Behandlung mit Metformin setzten die Patienten in beiden Studienarmen mit unveränderter Dosierung und Häufigkeit gegenüber Studienbeginn fort.</p> <p>Darüber hinaus ist Studie DUAL II für eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin, wenn Metformin in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, nicht geeignet, da in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus ggf. Metformin nicht adäquat umgesetzt wurde. Die Patienten erhielten im Insulin-Vergleichsarm als Insulin-Komponente nicht Humaninsulin, sondern das Analoginsulin Insulin degludec. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Insulin degludec auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin nicht gezeigt.</p>

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ORIGIN-Studie über einen Zeitraum von sechs Jahren eine Zielwert-gesteuerte Titration des Basalinsulins vorgenommen – ohne Wechsel der Therapiestrategie [5]. Die mediane Insulindosis betrug nach einem Jahr 0,31 Einheiten/kg Körpergewicht und nach sechs Jahren 0,40 Einheiten/kg Körpergewicht, was einer Steigerung um etwa ein Drittel entspricht. Zu Studienbeginn standen 27 % der Teilnehmer unter Metformin-Therapie, 30,3 % waren mit Sulfonylharnstoff behandelt. Am Ende der Studie betrug der Anteil der mit Metformin Behandelten 47 %. Unter dieser Therapie betrug der mediane HbA1c-Wert nach sieben (!) Jahren 6,2 % [5].</p> <p>Vor diesem Hintergrund erscheint uns die Einschätzung des IQWiG – „nicht adäquat therapiert“ – zur Fortführung der Basalinsulin-Therapie wenig überzeugend.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Wie schon bei der Bewertung zu DUAL I moniert das IQWiG, die Übertragbarkeit der Daten aus Studien mit Insulinanaloga auf die Vergleichsmedikation Humaninsulin sei nicht nachgewiesen worden. Wie bereits ausgeführt, halten wir die ausführliche diesbezügliche Argumentation in Modul 3 A des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für schlüssig und nachvollziehbar.</li></ul>	

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Eine inhaltliche Würdigung der Resultate von DUAL II ergibt eindeutige Hinweise auf einen Zusatznutzen: Signifikant stärkere HbA1c-Reduktion ohne Anstieg von Hypoglykämien plus signifikant höherer Anteil von Patienten, die zum Studienende einen HbA1c-Wert &lt; 7,0 % aufwiesen. Ferner war in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe nach 26 Behandlungswochen eine mittlere Gewichtsreduktion von 2,59 kg zu verzeichnen, während das Gewicht in der Vergleichsgruppe nur um 0,08 kg zurückging (p &lt; 0,0001) [4]. Von einer Reduktion des Körpergewichts gehen generell signifikant positive Auswirkungen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren aus. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes führt bereits moderater Gewichtsverlust zu einer signifikanten Verbesserung der Blutzucker-Einstellung, des Blutdrucks, der Triglyzeride und des HDL-Cholesterins [6, 7]. Gewichtabnahme hat die höchste Priorität in der antidiabetischen Therapie [8].</li> </ul>	
<p><b>3. Bewertung der Studie DUAL V</b></p> <p>Auch die Studie DUAL V ist nach Überzeugung des IQWiG ungeeignet für die Nutzenbewertung der Fixkombination Insulin degludec/Liraglutid.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Im Rahmen von DUAL V wurden die unter einer seit ≥ 90 Tagen</li> </ul>	<p>In die Studie DUAL V wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als <math>7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%</math>) trotz Behandlung mit Insulin glargin in Kombination mit Metformin eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer Fortführung der Basalinsulintherapie mit Insulin glargin oder einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid randomisiert. Die bisherige Behandlung mit Metformin setzten die Patienten in beiden Studienarmen mit unveränderter</p>

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>stabilen Basalinsulin-Dosis unzureichend eingestellten Patienten der Vergleichsgruppe mit einer Zielwert-gesteuerten Basalinsulin-Titrierung weiterbehandelt. Nach Einschätzung des IQWiG führt dies zu einem unfairen Vergleich, weil die Basalinsulin-Therapie schon vorher unzureichend gewesen sei. Dass eine Zielwert-gesteuerte Basalinsulin-Therapie auch über einen längeren Zeitraum erfolgreich sein kann, zeigt ein Blick auf die ORIGIN-Studie [5].</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Die Ergebnisse von DUAL V geben eindeutige Hinweise auf einen Zusatznutzen. Neben einer signifikant verbesserten glykämischen Kontrolle war ein signifikant niedrigeres Hypoglykämie-Risiko zu erkennen. Auch hinsichtlich der Entwicklung des Körpergewichts waren signifikante Vorteile der Fixkombination zu verzeichnen (mittlere Veränderung -1,39 kg vs. + 1,81 kg) [4].</li></ul>	<p>Dosierung und Häufigkeit gegenüber Studienbeginn fort. Die Startdosis von Insulin degludec/Liraglutid im Interventionsarm betrug 16 Dosisschritte, was der empfohlenen Startdosis bei Umstellung von einer Basalinsulintherapie entspricht. Für Insulin glargin entsprach die Startdosis im Vergleichsarm der verabreichten Dosis vor Studienbeginn. In beiden Studienarmen wurde die Dosis 2-mal pro Woche anhand der Nüchternplasmaglukose auf einen Zielwert von 72 bis 90 mg/dl titriert. Für die Studie DUAL V liegen keine Informationen vor, seit wann die Patienten bereits Basalinsulin erhielten. Die Patienten in der Studie waren jedoch gemäß Einschlusskriterium der Studie seit mind. 90 Tagen mit Insulin glargin (Basalinsulin) + Metformin vorbehandelt, davon seit 56 Tagen auf einer relativ stabilen Tagesdosis von 20 bis 50 Einheiten Insulin glargin. Diese Angaben legen nahe, dass es sich bei den in die Studie DUAL V eingeschlossenen Patienten überwiegend um Patienten handelt, die nicht erst am Beginn der Insulintherapie stehen, sondern um Patienten, die mit ihrer bisherigen Basalinsulin-Therapie in Kombination mit Metformin keine adäquate Blutzuckerkontrolle erreichen und einer Therapieintensivierung bedürfen und somit überwiegend der Zielpopulation entsprechen. Hierfür spricht auch der mittlere HbA1c-Wert von rund 8,3% zu Studienbeginn. Im Gegensatz zur Studie DUAL II kann jedoch für die Studie DUAL V von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon Insulin glargin auf Humaninsulin ausgegangen werden, wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt.</p> <p>Diese Studie wurde in der Dossierbewertung A15 – 15 vom 30. Juli 2015 nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da die Patienten in der Vergleichsgruppe keine der Therapiesituation angemessene geeignete Therapieeskalation erhalten haben. Folglich wurde die Studie als nicht geeignet bewertet, Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abzuleiten.</p> <p>Auf Basis der im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente, wurde die Studie insbesondere unter Berücksichtigung der Eignung der durchgeführten Therapieintensivierung im Vergleichsarm erneut bewertet (siehe Addendum zum Auftrag A15-15).</p> <p>Die in der Studie DUAL V untersuchte Patientenpopulation hatte trotz Behandlung mit Insulin glargin in Kombination mit Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle. Die Therapiestrategie in der beschriebenen Behandlungssituation muss daher individuell an die Therapiebedürfnisse der Patienten angepasst werden. Dazu stehen prinzipiell unterschiedliche Möglichkeiten der Therapieoptimierung zur Verfügung, wie beispielsweise die Umstellung auf eine konventionelle Insulintherapie mit Mischinsulin, eine intensivierte konventionelle Insulintherapie oder auch eine Insulindosissteigerung. Das Studiendesign hat diese medizinisch angezeigten, patientenindividuellen Therapieeskalationen nicht angeboten, sondern ausschließlich eine weitere Insulindosissteigerung im unverändert bestehenden Therapieregime vorgeschrieben. Folglich wurde in der Studie nur ein Teil der Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft, wobei unklar bleibt, für welchen Anteil der Studienpopulation die weitere Dosissteigerung der Insulingabe die geeignete Eskalationsstrategie gewesen ist und inwiefern ein anderes Therapieregime geeigneter wäre, das patientenindividuelle Therapieziel zu erreichen. Aus den Einschlusskriterien der Studie und aus den Patientencharakteristika lässt sich nicht ableiten, dass die gesamte Studienpopulation (bei unzureichenden Behandlungsergebnissen) im bestehenden Therapieregime nicht austherapiert gewesen ist. Eine Patientengruppe, für die dies zutrifft, lässt sich anhand der gegebenen Daten nicht definieren und abgrenzen. Es ist im Gegenteil, aufgrund der vor-</p>

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>liegenden Informationen eher davon auszugehen, dass bei den eingeschlossenen Patienten sehr unterschiedliche Therapiesituationen vorlagen. So weist das Einschlusskriterium „Basalinsulin seit 90 Tagen, stabile Dosis seit mindestens 56 Tagen“ darauf hin, dass Patienten eingeschlossen wurden, die unterschiedlich lang bereits eine Insulintherapie erhalten haben können und diverse Anpassungsschritte ihrer Insulintherapie bereits durchgeführt haben, sodass patientenindividuell ein Therapiewechsel erforderlich gewesen wäre. Diese Auswahl wäre vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Ansprüche hinsichtlich therapeutischer Zielwerte, Komplexität der Therapiestrategie sowie Alltagsabläufen individuell zu treffen. Geeignete Studiendesigns mit patientenindividuellen Therapieoptimierungsmöglichkeiten im Vergleichsarm sind bekannt und durchführbar.</p> <p>Zudem waren in der Studie DUAL V unter Berücksichtigung aktueller Leitlinienempfehlungen und medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse deutlich zu niedrige Therapieziele vorgegeben: in beiden Studienarmen wurde die Dosis zwei Mal pro Woche anhand der Nüchternplasmaglukose auf einen Zielwert von 4,0- 5,0 mmol/l (71-90 mg/dl) titriert. In der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) sind dagegen Zielgrößen für die Therapie des Typ -2- Diabetes von 5,6 – 6,9 mmol/l (100 - 125 mg/dl) zum Erreichen des HbA1c – Zielkorridors von 6,5 % bis 7,5 % benannt. Vor diesem Hintergrund erscheint es fraglich, ob die in der Studie gewählten strengen Therapieziele für die unterschiedlichen Behandlungsbedürfnisse der Patienten angemessen gewesen sind.</p> <p>Die Basalinsulin Startdosis lag im Vergleichsarm zwischen 20 und 50 I.E. Insulin glargin. Dagegen erhielten die Patienten im Interventionsarm nur 16 I.E. Insulin degludec. Da in beiden Armen die engen Glukosezielwerte ausschließlich über eine Erhöhung der Basalinsulindosis erreicht werden konnten, kann für den Vergleichsarm aufgrund der höhe-</p>

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ren Basalinsulinstartdosis ein erhöhtes Hypoglykämierisiko nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden Möglichkeiten der patientenindividuellen Therapieoptimierung und der nicht leitliniengerechten, zu straffen Therapiezielvorgaben, wird die Studie als ungeeignet erachtet einen Zusatznutzen von Insulin degludec/ Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf. Metformin) abzuleiten.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Insulin degludec/ Liraglutid gegenüber Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Metformin in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, ist nicht belegt.</p>
<p>Zusammenfassend ist die formale Argumentation, aufgrund derer die Studien als ungeeignet für die gegenständliche Nutzenbewertung eingestuft werden, aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar. Hätte das IQWiG eine inhaltlich Bewertung der Studien DUAL I, II und V vorgenommen, wären deutlich Hinweise auf einen Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid erkennbar gewesen.</p>	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Dossier zur Nutzenbewertung Insulin degludec/Liraglutid. Modul 3A.
2. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Version 4, August 2013, zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar unter [http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/NVL\\_Therapie\\_DM2\\_lang\\_Aug\\_13\\_geae\\_Nov\\_2014.pdf](http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Therapie_DM2_lang_Aug_13_geae_Nov_2014.pdf)
3. Inzucchi, S.E., et al., Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2015. 58(3): p. 429-42.
4. Dossier zur Nutzenbewertung Insulin degludec/Liraglutid. Modul 4A.
5. Gerstein, H.C., et al., Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*, 2012. 367(4): p. 319-28.
6. Wing, R.R., et al., Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2011. 34(7): p. 1481-6.
7. Tobias, D.K., et al., Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2014. 370(3): p. 233-44.
8. Mohamed, A.F. et al. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: Patient preferences. *Diabetes Metabolism* 2013; 39: 397–403

#### 5.4 Stellungnahme des Bundesverbands niedergelassener Diabetologen e.V.

Datum	12. August 2015
Stellungnahme zu	Insulin degludec/Liraglutid – Xultophy ®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V., vertreten durch Dr. Gerhard Klausmann</i>

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

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führt in seiner Nutzenbewertung A15-15 vom 30.07.2015 aus, für die Anwendung der Fixkombination Insulin degludec/Liraglutid bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes sei kein Zusatznutzen erkennbar. Die Unterzeichner der vorliegenden Stellungnahme kommen zu einem anderen Ergebnis.</p>	
<p><b>4. Bewertung der Studie DUAL I</b></p> <p>Inhaltlich setzt sich das IQWiG mit den Ergebnissen der Studie DUAL I nicht auseinander. Die Studie sei nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid zu treffen, so das Fazit des IQWiG, das sich ausschließlich auf formale Argumente stützt.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung war Humansinsulin vorgesehen. Dem G-BA zufolge sollten jedoch auch Daten aus Studien mit Insulinanaloga berücksichtigt werden, sofern die Ergebnisse auf Humaninsulin übertragbar seien. Diese Übertragbarkeit ist laut IQWiG nicht nachgewiesen worden. Demgegen-</li></ul>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die randomisierte kontrollierte Studie DUAL I (inklusive Extension) vorgelegt. In diese Studie wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als <math>7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%</math>) trotz einer Behandlung mit Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer zusätzlichen Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid oder Insulin degludec oder Liraglutid randomisiert, und zwar jeweils zusätzlich zu der vor Studienbeginn bestehenden Behandlung mit Metformin bzw. Metformin +/- Pioglitazon.</p> <p>Die Mehrheit der Patienten (83%) war allerdings nur mit einer Metformin-Monotherapie vorbehandelt und entspricht somit nicht der hier zu betrachtenden Zielpopulation, die durch eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie definiert ist. Patienten, die bereits eine orale antidiabetische Kombinationstherapie durchlaufen haben und hierdurch keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium, als Patienten, die bisher eine orale antidiabeti-</p>

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>über ist nach unserer Überzeugung die ausführliche diesbezügliche Argumentation in Modul 3 A des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V schlüssig und nachvollziehbar [1].</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• In Deutschland wurde die Erstattungsfähigkeit von Pioglitazon mit Wirkung zum 1. April 2011 (G-BA-Beschluss vom November 2010) aufgehoben. Daraus folgert das IQWiG, dass die Daten der im Mai 2011 gestarteten multinationalen Studie DUAL I, die sich auf Patienten unter Pioglitazon-Therapie beziehen, für die Nutzenbewertung nicht relevant seien. Zum Zeitpunkt der Planung dieser Studie gab es jedoch keinen Anlass, mit Pioglitazon behandelte Patienten von der Studie auszuschließen. Das haben offenbar auch die im Vorfeld der Zulassungsstudie kontaktierten Behörden so gesehen. Die Entscheidung des IQWiG, mit Pioglitazon behandelte Patienten in der Nutzenbewertung nicht zu berücksichtigen, ist nach unserer Auffassung willkürlich und aus wissenschaftlicher Sicht nicht nachvollzieh-</li></ul>	<p>sche Monotherapie erhalten haben. Zudem ist nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer antidiabetischen Monotherapie mit Metformin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, auch mit einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen können.</p> <p>Für diese verschiedenen Patientenpopulationen können unterschiedliche Therapieeffekte erwartet werden.</p> <p>Nur 17% der Patienten in beiden Studienarmen der Studie DUAL I waren unter einer Kombinationstherapie, bestehend aus Metformin und Pioglitazon, unzureichend behandelt. Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sind jedoch Daten zu Patienten mit einer Pioglitazon-Therapie für die Nutzenbewertung nicht relevant (<i>siehe auch Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</i>).</p> <p>Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass der Einsatz von Insulin degludec/Liraglutid bei Patienten nach Versagen einer oralen antidiabetischen Monotherapie bereits indiziert sei, wird nicht gefolgt. Gemäß Therapiealgorithmus der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2<sup>1</sup> ist es nicht vorgesehen, nach dem Versagen einer Pharmaka-Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum Patienten direkt mit einer Kombinationstherapie aus</p>

<sup>1</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from: [www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de); [cited: 21.09.2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000213

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bar.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Das IQWiG kritisiert, Patienten unter einer oralen Kombinationstherapie hätten diese während der Studie weitergeführt, obwohl Metformin als alleinige orale Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt worden sei. Diese Betrachtungsweise steht im Widerspruch zur alltäglichen Patientenversorgung, zu Leitlinien und Empfehlungen [2, 3]. Diverse Mehrfach-Kombinationen sind dort ebenso aufgeführt wie Alternativen zum Metformin bei Kontraindikationen, Unverträglichkeiten und unzureichender Effektivität.</li><li>• Bei einer inhaltlichen Auseinandersetzung mit den Ergebnissen von DUAL I werden sehr wohl Hinweise auf einen Zusatznutzen erkennbar. Eine substantielle Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei gleichzeitig erniedrigtem Hypoglykämie-Risiko, positive Effekte auf das Körpergewicht und Vorteile im Bereich gastrointestinaler Nebeneffekte [4].</li></ul>	<p>drei Wirkstoffen weiter zu behandeln. Laut Therapiealgorithmus der NVL soll nach Versagen einer oralen antidiabetischen Monotherapie entweder die Therapie mit einer Zweifachkombination oder die alleinige Gabe von Insulin erfolgen. Auch die EMA äußert sich im EPAR<sup>2</sup> kritisch zur Anwendung von Insulin degludec/Liraglutid nach dem Versagen einer Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum in der Studie DUAL I. So sei die eingeschlossene Patientenpopulation möglicherweise nicht gänzlich repräsentativ für die Patienten, bei denen eine Insulintherapie erwogen wird, da Patienten nicht als geeignet für eine Insulintherapie erachtet werden können, wenn sie nicht mindestens auf 2 orale Antidiabetika unzureichend angesprochen haben. Daher erscheint basierend auf dem derzeitigen allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika mit einer Patientenpopulation, deren Blutzucker mit einer <u>oralen antidiabetischen Monotherapie</u> nicht ausreichend therapiert ist, im vorliegenden Fall nicht sachgerecht. Somit entspricht die Patientenpopulation der Studie DUAL I insgesamt nicht der Zielpopulation für diese Fragestellung.</p> <p>Darüber hinaus ist die Studie DUAL I für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein, wenn Metformin ge-</p>

<sup>2</sup> EPAR Xultophy® [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002647/WC500177659.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002647/WC500177659.pdf); Letzter Zugriff 1.10.2015

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist) nicht adäquat umgesetzt wurde. So erhielten die Patienten im Insulin-Vergleichsarm als Insulinkomponente das Analoginsulin Insulin degludec. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch die Übertragbarkeit von Insulin degludec auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin nicht gezeigt. Zudem haben Patienten, die vor Studienbeginn mit einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie aus Metformin und Pioglitazon erhalten haben, diese im Verlauf der Studie fortgeführt. Eine Kombination von Insulin mit Metformin und Pioglitazon entspricht jedoch nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die ausschließlich eine Kombination von Insulin mit Metformin als oraler antidiabetischer Komponente umfasst.</p> <p>Zusammenfassend ist die Studie DUAL I nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, geeignet. So entsprachen zum einen die Patienten der Studie DUAL I nicht der Zielpopulation für diese Fragestellung und zum anderen wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt. Der Zusatznutzen von Insulin degludec in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, ist daher nicht belegt.</p>
<b>5. Bewertung der Studie DUAL II</b>	In die Studie DUAL II wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als $7,5\% \leq$

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch bei dieser Studie hat das IQWiG keine inhaltliche Bewertung der Resultate vorgenommen. Stattdessen werden die Studiendaten als ungeeignet für eine Bewertung des Zusatznutzens bezeichnet.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bei den Teilnehmern von DUAL II wurde eine Zielwert-gesteuerte Titration der Basalinsulin-Dosierung vorgenommen. Um den Effekt der Liraglutid-Komponente evaluieren zu können, wurden die Basalinsulin-Dosen in beiden Armen auf vergleichbarer Höhe gehalten [4]. In den Augen des IQWiG war dies bei den mit einer stabilen Basalinsulin-Dosis und ein bis zwei oralen Diabetesmedikamenten unzureichend eingestellten Patienten der Vergleichsgruppe kein adäquates Vorgehen – die Patienten hätten vielmehr einen Wechsel der Therapiestrategie benötigt.</li></ul> <p>Die Unterzeichner dieser Stellungnahme halten diese Einschätzung für falsch. Zum einen kann es die besondere Situation einer Studie erforderlich machen, eine andere Vorgehensweise als im klinischen Alltag zu wählen, weil andernfalls eine Evaluierung einzelner Effekte und Komponenten nicht möglich wäre. Zum anderen wurde in der ORIGIN-Studie über einen Zeitraum von sechs Jahren eine Ziel-</p>	<p>HbA1c <math>\leq</math> 10%) trotz Behandlung mit einer stabilen Dosis eines Basalinsulins in Kombination mit ein oder zwei oralen Antidiabetika (Metformin <math>\pm</math> Sulfonylharnstoff oder Glinide) eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer Basalinsulintherapie mit Insulin degludec oder zu einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid randomisiert. Die zuvor bestehende Therapie mit Basalinsulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden wurde zu Studienbeginn abgesetzt. Ihre bisherige Behandlung mit Metformin setzten die Patienten in beiden Studienarmen mit unveränderter Dosierung und Häufigkeit gegenüber Studienbeginn fort.</p> <p>Darüber hinaus ist Studie DUAL II für eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin, wenn Metformin in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, nicht geeignet, da in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus ggf. Metformin nicht adäquat umgesetzt wurde. Die Patienten erhielten im Insulin-Vergleichsarm als Insulin-Komponente nicht Humaninsulin, sondern das Analoginsulin Insulin degludec. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Insulin degludec auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin nicht gezeigt.</p>

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wert-gesteuerte Titration des Basalinsulins vorgenommen – ohne Wechsel der Therapiestrategie [5]. Die mediane Insulindosis betrug nach einem Jahr 0,31 Einheiten/kg Körpergewicht und nach sechs Jahren 0,40 Einheiten/kg Körpergewicht, was einer Steigerung um etwa ein Drittel entspricht. Zu Studienbeginn standen 27 % der Teilnehmer unter Metformin-Therapie, 30,3 % waren mit Sulfonylharnstoff behandelt. Am Ende der Studie betrug der Anteil der mit Metformin Behandelten 47 %. Unter dieser Therapie betrug der mediane HbA1c-Wert nach sieben (!) Jahren 6,2 % [5].</p> <p>Vor diesem Hintergrund erscheint uns die Einschätzung des IQWiG – „nicht adäquat therapiert“ – zur Fortführung der Basalinsulin-Therapie wenig überzeugend.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Wie schon bei der Bewertung zu DUAL I moniert das IQWiG, die Übertragbarkeit der Daten aus Studien mit Insulinanaloga auf die Vergleichsmedikation Humaninsulin sei nicht nachgewiesen worden. Wie bereits ausgeführt, halten wir die ausführliche diesbezügliche Argumentation in Modul 3 A des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für schlüssig und nachvollziehbar.</li><li>• Eine inhaltliche Würdigung der Resultate von DUAL II ergibt eindeu-</li></ul>	

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tige Hinweise auf einen Zusatznutzen:</p> <p>Signifikant stärkere HbA1c-Reduktion ohne Anstieg von Hypoglykämien plus signifikant höherer Anteil von Patienten, die zum Studienende einen HbA1c-Wert &lt; 7,0 % aufwiesen. Ferner war in der Insulin degludec/Liraglutid-Gruppe nach 26 Behandlungswochen eine mittlere Gewichtsreduktion von 2,59 kg zu verzeichnen, während das Gewicht in der Vergleichsgruppe nur um 0,08 kg zurückging (p &lt; 0,0001) [4]. Von einer Reduktion des Körpergewichts gehen generell signifikant positive Auswirkungen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren aus. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes führt bereits moderater Gewichtsverlust zu einer signifikanten Verbesserung der Blutzucker-Einstellung, des Blutdrucks, der Triglyzeride und des HDL-Cholesterins [6, 7]. Gewichtabnahme hat die höchste Priorität in der antidiabetischen Therapie [8].</p>	
<p><b>6. Bewertung der Studie DUAL V</b></p> <p>Auch die Studie DUAL V ist nach Überzeugung des IQWiG ungeeignet für die Nutzenbewertung der Fixkombination Insulin degludec/Liraglutid.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Rahmen von DUAL V wurden die unter einer seit ≥ 90 Tagen stabilen Basalinsulin-Dosis unzureichend eingestellten Patienten der</li> </ul>	<p>In die Studie DUAL V wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als <math>7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%</math>) trotz Behandlung mit Insulin glargin in Kombination mit Metformin eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer Fortführung der Basalinsulintherapie mit Insulin glargin oder einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid randomisiert. Die bisherige Behandlung mit Metformin setzten die Patienten in beiden Studienarmen mit unveränderter Dosierung und Häufigkeit gegenüber Studienbeginn fort.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichsgruppe mit einer Zielwert-gesteuerten Basalinsulin-Titrierung weiterbehandelt. Nach Einschätzung des IQWiG führt dies zu einem unfairen Vergleich, weil die Basalinsulin-Therapie schon vorher unzureichend gewesen sei. Dass eine Zielwert-gesteuerte Basalinsulin-Therapie auch über einen längeren Zeitraum erfolgreich sein kann, zeigt ein Blick auf die ORIGIN-Studie [5].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Ergebnisse von DUAL V geben eindeutige Hinweise auf einen Zusatznutzen. Neben einer signifikant verbesserten glykämischen Kontrolle war ein signifikant niedrigeres Hypoglykämie-Risiko zu erkennen. Auch hinsichtlich der Entwicklung des Körpergewichts waren signifikante Vorteile der Fixkombination zu verzeichnen (mittlere Veränderung -1,39 kg vs. + 1,81 kg) [4].</li> </ul>	<p>Die Startdosis von Insulin degludec/Liraglutid im Interventionsarm betrug 16 Dosisschritte, was der empfohlenen Startdosis bei Umstellung von einer Basalinsulintherapie entspricht. Für Insulin glargin entsprach die Startdosis im Vergleichsarm der verabreichten Dosis vor Studienbeginn. In beiden Studienarmen wurde die Dosis 2-mal pro Woche anhand der Nüchternplasmaglukose auf einen Zielwert von 72 bis 90 mg/dl titriert. Für die Studie DUAL V liegen keine Informationen vor, seit wann die Patienten bereits Basalinsulin erhielten. Die Patienten in der Studie waren jedoch gemäß Einschlusskriterium der Studie seit mind. 90 Tagen mit Insulin glargin (Basalinsulin) + Metformin vorbehandelt, davon seit 56 Tagen auf einer relativ stabilen Tagesdosis von 20 bis 50 Einheiten Insulin glargin. Diese Angaben legen nahe, dass es sich bei den in die Studie DUAL V eingeschlossenen Patienten überwiegend um Patienten handelt, die nicht erst am Beginn der Insulintherapie stehen, sondern um Patienten, die mit ihrer bisherigen Basalinsulin-Therapie in Kombination mit Metformin keine adäquate Blutzuckerkontrolle erreichen und einer Therapieintensivierung bedürfen und somit überwiegend der Zielpopulation entsprechen. Hierfür spricht auch der mittlere HbA1c-Wert von rund 8,3% zu Studienbeginn. Im Gegensatz zur Studie DUAL II kann jedoch für die Studie DUAL V von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon Insulin glargin auf Humaninsulin ausgegangen werden, wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt.</p> <p>Diese Studie wurde in der Dossierbewertung A15 – 15 vom 30. Juli 2015 nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da die Patienten in der Vergleichsgruppe keine der Therapiesituation angemessene geeignete Therapieeskalation erhalten haben. Folglich wurde die Studie als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf Basis der im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragene Argumente, wurde die Studie insbesondere unter Berücksichtigung der Eignung der durchgeführten Therapieintensivierung im Vergleichsarm erneut bewertet (siehe Addendum zum Auftrag A15-15).</p> <p>Die in der Studie DUAL V untersuchte Patientenpopulation hatte trotz Behandlung mit Insulin glargin in Kombination mit Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle. Die Therapiestrategie in der beschriebenen Behandlungssituation muss daher individuell an die Therapiebedürfnisse der Patienten angepasst werden. Dazu stehen prinzipiell unterschiedliche Möglichkeiten der Therapieoptimierung zur Verfügung, wie beispielsweise die Umstellung auf eine konventionelle Insulintherapie mit Mischinsulin, eine intensiviertere konventionelle Insulintherapie oder auch eine Insulindosissteigerung. Das Studiendesign hat diese medizinisch angezeigten, patientenindividuellen Therapieeskalationen nicht angeboten, sondern ausschließlich eine weitere Insulindosissteigerung im unverändert bestehenden Therapieregime vorgeschrieben. Folglich wurde in der Studie nur ein Teil der Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft, wobei unklar bleibt, für welchen Anteil der Studienpopulation die weitere Dosissteigerung der Insulingabe die geeignete Eskalationsstrategie gewesen ist und inwiefern ein anderes Therapieregime geeigneter wäre, das patientenindividuelle Therapieziel zu erreichen. Aus den Einschlusskriterien der Studie und aus den Patientencharakteristika lässt sich nicht ableiten, dass die gesamte Studienpopulation (bei unzureichenden Behandlungsergebnissen) im bestehenden Therapieregime nicht austherapiert gewesen ist. Eine Patientengruppe, für die dies zutrifft, lässt sich anhand der gegebenen Daten nicht definieren und abgrenzen. Es ist im Gegenteil, aufgrund der vorliegenden Informationen eher davon auszugehen, dass bei den einge-</p>

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schlossenen Patienten sehr unterschiedliche Therapiesituationen vorlagen. So weist das Einschlusskriterium „Basalinsulin seit 90 Tagen, stabile Dosis seit mindestens 56 Tagen“ darauf hin, dass Patienten eingeschlossen wurden, die unterschiedlich lang bereits eine Insulintherapie erhalten haben können und diverse Anpassungsschritte ihrer Insulintherapie bereits durchgeführt haben, sodass patientenindividuell ein Therapiewechsel erforderlich gewesen wäre. Diese Auswahl wäre vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Ansprüche hinsichtlich therapeutischer Zielwerte, Komplexität der Therapiestrategie sowie Alltagsabläufen individuell zu treffen. Geeignete Studiendesigns mit patientenindividuellen Therapieoptimierungsmöglichkeiten im Vergleichsarm sind bekannt und durchführbar.</p> <p>Zudem waren in der Studie DUAL V unter Berücksichtigung aktueller Leitlinienempfehlungen und medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse deutlich zu niedrige Therapieziele vorgegeben: in beiden Studienarmen wurde die Dosis zwei Mal pro Woche anhand der Nüchternplasmaglukose auf einen Zielwert von 4,0- 5,0 mmol/l (71-90 mg/dl) titriert. In der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) sind dagegen Zielgrößen für die Therapie des Typ -2- Diabetes von 5,6 – 6,9 mmol/l (100 - 125 mg/dl) zum Erreichen des HbA1c – Zielkorridors von 6,5 % bis 7,5 % benannt. Vor diesem Hintergrund erscheint es fraglich, ob die in der Studie gewählten strengen Therapieziele für die unterschiedlichen Behandlungsbedürfnisse der Patienten angemessen gewesen sind.</p> <p>Die Basalinsulin Startdosis lag im Vergleichsarm zwischen 20 und 50 I.E. Insulin glargin. Dagegen erhielten die Patienten im Interventionsarm nur 16 I.E. Insulin degludec. Da in beiden Armen die engen Glukosezielwerte ausschließlich über eine Erhöhung der Basalinsulindosis erreicht werden konnten, kann für den Vergleichsarm aufgrund der höheren Basalinsulinstartdosis ein erhöhtes Hypoglykämierisiko nicht ausge-</p>

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geschlossen werden.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden Möglichkeiten der patientenindividuellen Therapieoptimierung und der nicht leitliniengerechten, zu straffen Therapiezielvorgaben, wird die Studie als ungeeignet erachtet einen Zusatznutzen von Insulin degludec/ Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf. Metformin) abzuleiten.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Insulin degludec/ Liraglutid gegenüber Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Metformin in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, ist nicht belegt.</p>
<p>Zusammenfassend ist die formale Argumentation, aufgrund derer die Studien als ungeeignet für die gegenständliche Nutzenbewertung eingestuft werden, aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar. Hätte das IQWiG eine inhaltlich Bewertung der Studien DUAL I, II und V vorgenommen, wären deutlich Hinweise auf einen Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid erkennbar gewesen.</p>	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Dossier zur Nutzenbewertung Insulin degludec/Liraglutid. Modul 3A.
2. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Version 4, August 2013, zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar unter [http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/NVL\\_Therapie\\_DM2\\_lang\\_Aug\\_13\\_geae\\_Nov\\_2014.pdf](http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Therapie_DM2_lang_Aug_13_geae_Nov_2014.pdf)
3. Inzucchi, S.E., et al., Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2015. 58(3): p. 429-42.
4. Dossier zur Nutzenbewertung Insulin degludec/Liraglutid. Modul 4A.
5. Gerstein, H.C., et al., Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*, 2012. 367(4): p. 319-28.
6. Wing, R.R., et al., Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2011. 34(7): p. 1481-6.
7. Tobias, D.K., et al., Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2014. 370(3): p. 233-44.
8. Mohamed, A.F. et al. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: Patient preferences. *Diabetes Metabolism* 2013; 39: 397–403

## 5.5 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft

Datum	<< 21.08.2015 >>
Stellungnahme zu	<< Insulin degludec/Liraglutid/ Xultophy® >>
Stellungnahme von	<< Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid bei den Indikationen „wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht“ oder „wenn orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen“ zu dem Ergebnis, dass sich für diese Fixkombination in Bezug auf die sogenannte zweckmäßige Vergleichstherapie, die aus einer Kombination von Metformin und Humaninsulin bestehen würde, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>	
<p>Bei der Analyse wird prozedural korrekt ausschließlich auf den Wortlaut der Fragestellung und die Vorgaben der Vergleichstherapie Bezug genommen. Daher sieht die Deutsche Diabetes Gesellschaft den Sachstand der Datenlage diesbezüglich ähnlich, kommt aber zu einer anderen Einschätzung und damit Bewertung als das IQWiG.</p> <p>Hierfür gibt es zwei wesentliche Gründe:</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Die Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapie sind inadäquat.</li><li>2. Eine Entscheidung über einen Zusatznutzen impliziert für den G-BA auch eine prozedural bedingte Verantwortung für die Preisbildung und eventuelle Verfügbarkeit einer neuen Substanz für die Patienten, die unter der Erkrankung leiden.</li></ol>	
<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie, in diesem Falle eine Kombination von Metformin mit Humaninsulin, ist kaum mit Evidenz belegt; diese Kombination wird in aller Regel mit langwirkenden Insulinanaloga durchgeführt. Das IQWiG negiert die Datenlage durch das Argument der Nicht-Übertragbarkeit von Insulin degludec mit diesen. Formal ist das korrekt, klinisch ist das für den Zeitpunkt der „frühen“ Nutzenbewertung eine völlig überzeugene Forderung. Durch das formale Vorgehen des IQWiG in Bezug auf die Fragestellung und Vergleichstherapie kommt es bei der Bewertung zu einem völligen außer Acht lassen von klini-</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Insulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für Sulfonylharnstoffe und andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin) und Pioglitazon, sowie GLP-1-Rezeptoragonisten.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.</p> <p>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 bevor-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schen Vorteilen dieser Fixkombination, die auch auf Grund des methodischen Vorgehens gar nicht „bewertet“ werden können.	zugenden Therapiestrategien sind.  Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl <sup>1,2</sup> . Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt <sup>3</sup> . Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet <sup>4</sup> 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), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), für Canagliflozin/Metformin (Be-

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

<sup>4</sup> Kombination (langwirksames) Insulin mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) Albiglutid (Beschluss vom 19.03.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie für Dulaglutid (Beschluss vom 16.07.2015: Es wurden keine Daten für die Kombination mit einem langwirksamen Insulin vorgelegt) vor.</p> <p>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.</p> <p>Zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten, 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.</p> <p>Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine In-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin in Kombination mit Humaninsulin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
<p><b>Weniger Hypoglykämien</b> bei einer Kombinationstherapie mit Insulin sind gerade bei multimorbiden älteren Menschen mit Typ-2-Diabetes für die Patientensicherheit enorm relevant. Unterzuckerungen können insbesondere bei dieser Patientengruppe zu Stürzen führen, die bei dieser Patientengruppe mit einem hohen Risiko für Schenkel-halsbruch mit potentiell tödlich verlaufender Lungenentzündung assoziiert sind.</p>	<p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p>
<p><b>Gewichtsneutralität</b> dieser Fixkombination verhindert eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufs durch Gewichtszunahme, die in aller Regel bei einer Insulintherapie von Patienten mit Typ-2-Diabetes zu beobachten ist. Da die Höhe der Insulindosis ver-</p>	<p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bunden ist mit Gewichtszunahme und höherem Hypoglykämierisiko, ist eine <b>Dosisreduktion von Insulin</b> durch diese Fix-Kombination klinisch bedeutsam.	
Zudem bleibt leider in der Bewertung das <b>einfache Therapiekonzept</b> völlig unbeachtet! Gerade bei den älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes, die Probleme mit der Zahl von Injektionen oder der Injektionstechnik selbst haben, sind einfach zu handhabende Therapieschemata essentiell für Compliance und Effizienz der Behandlung.	Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.
Dies sind Themen, die uns in der praktischen Diabetologie täglich in der Sorge um unsere Patienten treiben. Diese Aspekte, die bei einer international geforderten individualisierten Therapie über Behandlungskonzepte wesentlich mitentscheiden, sind weltweit bisher nicht durch Studien belegt und wohl auch kaum belegbar (1). Würden wir Medizin allein durch Evidenz angehen, würden wahrscheinlich viele Menschen überhaupt keine Therapie erhalten. Ein Nichts-Tun als Folge einer fehlenden Studienevidenz, ist	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in dieser klinischen Situation nicht „Schutz vor Heilsversprechen“, sondern Akzeptanz einer schlechteren Prognose.</p>	
<p>Die Wirklichkeit ist, dass es für den Einsatz dieser Fixkombination eigentlich keine wirkliche Vergleichstherapie gibt. <b>Das eigentlich Innovative dieser Fix-Kombination ist gerade die Kombination von bisher zwei separat zu injizierenden Substanzen in einer Anwendungsform.</b> Bei diesen Patienten würde man alternativ wahrscheinlich die Therapie aus Sicherheitsbedenken nicht eskalieren und wenn, mit Insulin oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten allein. Dies sind genau die Vergleiche, die in den vorgelegten Studien untersucht worden sind, und die einen Vorteil und Zusatznutzen der Fixkombination gegenüber der Monotherapie belegen (2-5).</p>	<p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p>
<p>Da die Preisbildung und damit auch die Wahrscheinlichkeit der Verfügbarkeit eines neuen Therapiekonzeptes mit einem eventuellen Zusatznutzen verankert ist, sollte aus Sicht der DDG der G-BA die dargestellte klinische Situation berücksichtigen und aus</p>	<p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
diesen Gründen dem Vorschlag der DDG folgen, dass klinisch ein zumindest geringer Zusatznutzen für die Fix-Kombination besteht.	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 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, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-149
2. Gough SC, Bode BW, Woo VC, Rodbard HW, Linjawi S, Zacho M, Reiter PD, Buse JB. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab* 2015 May 15 doi:10.1111/dom.12498
3. Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke ICH, Bottcher SG, Rodbard HW. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 2014; 37: 2926-2933
4. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, Damgaard LH. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 885-893
5. Buse JB, Pérez-Manghi FC, García-Hernández PA, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johanssen MJ, Ligvay I. Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) Is Superior to Insulin Glargine (IG) in A1c Reduction, Risk of Hypoglycemia, and Weight Change: DUAL V Study. *Diabetes* 2015; 64 Suppl. 1: A43-A44 (166-OR)

## 5.6 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	24. August 2015
Stellungnahme zu	Insulin degludec/Liraglutid – Xultophy®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

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

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03.08.2015 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®).</p> <p>Insulin degludec/Liraglutid ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (Novo Nordisk AS, 2015).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt (siehe Tabelle 1) (IQWiG, 2015).</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																											
<p><b>Tabelle 1 Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Prüfpräparat</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th colspan="4"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzucker-kontrolle nicht ausreicht</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>Insulin degludec/Liraglutid</td> <td>Metformin + Humaninsulin</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Insulin degludec/Liraglutid</td> <td>Humaninsulin + ggf. Metformin</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> <td colspan="4"></td> </tr> </tbody> </table> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin die Marktzulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes erhalten (Europäische Kommission, 2014). Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben werden. Zudem ist Eli Lilly Zulassungsinhaber der ZVT Humaninsulin.</p>									Prüfpräparat	ZVT	Zusatznutzen					Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzucker-kontrolle nicht ausreicht								I	Insulin degludec/Liraglutid	Metformin + Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt					Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen								II	Insulin degludec/Liraglutid	Humaninsulin + ggf. Metformin	Zusatznutzen nicht belegt				
	Prüfpräparat	ZVT	Zusatznutzen																																												
Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzucker-kontrolle nicht ausreicht																																															
I	Insulin degludec/Liraglutid	Metformin + Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt																																												
Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen																																															
II	Insulin degludec/Liraglutid	Humaninsulin + ggf. Metformin	Zusatznutzen nicht belegt																																												

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (BI) nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Insulin degludec/Liraglutid.</p>	
<p><b>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen. Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird - wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, das eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll medizinische Fachgesellschaften und der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p><b>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zugeben, dazu Stellung zu beziehen, wäre einer Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fachlichen Berater.	
<p><b>3. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Nach § 35a Abs.3 S.2 i.V.m. § 92 Abs.3a SGB V ist den nach diesen Vorschriften stellungnahmeberechtigten Personen und Organisationen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben, bevor der G-BA über die Nutzenbewertung beschließt.</p> <p>Hierzu hat der G-BA die Nutzenbewertung auf seiner Internetseite zur schriftlichen und mündlichen Anhörung zu stellen (§ 7 Abs.4 Satz 1 i.V.m. Abs.3 Satz 2 AM-NutzenV). Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens ist damit ausschließlich die Nutzenbewertung, nicht aber die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingehenden Stellungnahmen.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

EUROPÄISCHE KOMMISSION 2014. Empagliflozin Produktinformation.

Available: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx\\_128562\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_de.pdf) [Accessed 07.08.2015].

IQWiG 2015. Insulin degludec/Liraglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

Available: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/168/#tab/nutzenbewertung> [Accessed 07.08.2015].

NOVO NORDISK AS 2015. Fachinformation Xultophy®.

Available: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Accessed 07.08.2015].

## 5.7 Stellungnahme der Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Datum	21.08.2015
Stellungnahme zu	Insulin degludec/Liraglutid /Xultophy®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>3.2.2</u></p> <p>Das IQWiG beanstandet die Berechnung des Verbrauchs der Vergleichstherapie Humaninsulin: <i>„Die Angaben des pU zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien Humaninsulin und Metformin entsprechen den Fachinformationen. Für die Berechnung der Humaninsulindosis wird ein durchschnittlicher Insulinbedarf von 0,5 bis 1,0 Internationalen Einheiten (IE) pro kg und ein Körpergewicht von 90 kg zugrunde gelegt. Pro Gabe wird ein Verbrauch zwischen 45 und 90 IE berechnet. Für die Berechnung von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln sollte grundsätzlich ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2013“ angenommen werden [35] und keine indikationsspezifischen Durchschnittswerte. Der Humaninsulinverbrauch wurde daher vom pU zu hoch angesetzt.“</i></p> <p>Diese Kritik steht im Widerspruch zur Verfahrensordnung des GBA Kapitel 5, §9 (7): <i>„ Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu übermitteln.“</i><sup>2</sup> Die Angabe der Kosten erfolgt sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie</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 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.</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<sup>1,2</sup>. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen.</p> <p>Gemäß Fachinformation<sup>3</sup> 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</p>

<sup>1</sup> J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20–24

<sup>2</sup> Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013

<sup>3</sup> Fachinformation zu Insuman<sup>®</sup> Basal, Stand: Juli 2012

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bestimmten Therapien.<sup>3</sup> Maßgeblich sind die direkten Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum.“ (<a href="https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf</a>)</p> <p>Bei nach Gewicht zu dosierenden Arzneimitteln ist daher das tatsächlich in der behandelten Patientenpopulation vorliegende mittlere Körpergewicht zugrunde zu legen und nicht ein Mittelwert aus Gesunden und Kranken aus dem Mikrozensus, der für die Versorgungsrealität und damit für die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten nicht relevant ist. Dies gilt umso mehr, da eindeutig anhand der Daten aus dem DMP Diabetes Typ2 nachgewiesen ist, dass die betrachteten Patienten ein höheres Gewicht aufweisen als die Normalbevölkerung (Quelle 1).</p> <p>Daher sollte eine Berechnung des Humaninsulinverbrauches auf Basis der valide begründeten Gewichtsangaben im Dossier des pU vorgenommen werden.</p>	<p>ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ 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 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p>
<p><u>5.4 . Tabelle 10</u></p> <p>Das IQWiG sieht die Kosten für eine Jahrestherapie mit Humaninsulin als zu hoch berechnet an, weil u.a. ein Herstellerrabatt nicht berücksichtigt wurde:</p> <p><i>„Die Jahrestherapiekosten für Humaninsulin in Kombination mit Metformin stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt und bei Humaninsulin von einem zu hohen Verbrauch ausgeht. „</i></p> <p>Auch hier gilt die Maßgabe der Verfahrensordnung des GBA Kapitel 5, §9 (7): „ Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu übermitteln. <sup>2</sup> Die Angabe der Kosten erfolgt sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom</p>	<p>Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.</p> <p>Humaninsulin ist in eine entsprechende Festbetragsgruppe (Humaninsulin: „Insuline“, Gruppe 2 Stufe 2) eingruppiert. Generische Produkte sind im Handel. Die Voraussetzungen nach § 130 a Abs. 3b Satz 1 SGB V für die Berechnung eines Generikaabschlags sind somit erfüllt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien.<sup>3</sup> Maßgeblich sind die direkten Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum.“ (<a href="https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf</a>)</p> <p>Der vom IQWiG angenommene Herstellerrabatt, hier im Speziellen der Herstellerrabatt nach §130a (3b) SGB V, gilt nach aktuellem Preis- und Produktstand (Quelle 2) ausschließlich für Humaninsulin-Arzneimittel aus der Vermarktungskoooperation der Firmen Lilly und Berlin-Chemie.</p> <p>Da die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen sind, darf demnach der Herstellerrabatt nach § 130a (3b) SGB V nicht regelhaft für alle Humaninsulin Produkte angerechnet werden. Vielmehr ist zur Abbildung der Kosten in der Versorgungsrealität zu berücksichtigen, welche Marktanteile die nach Nettokosten zu differenzierenden Humaninsulin-Arzneimittel aufweisen.</p>	<p>Der G-BA berechnet in diesen Fällen die Kosten vereinheitlicht auf Basis des Festbetrags abzüglich der gesetzlichen Abschläge.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

### Quelle 1:

AOK-Bundesverband GbR. AOK Curaplan und "gut Dabei" der Knappschaft für Diabetes mellitus Typ 2 - bundesweite Gender-Auswertungen. 2013. Adresse: [http://www.aokgesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/dmp/evaluation/dm2\\_sept13/dm2\\_dmp\\_bericht\\_gender\\_b14.pdf](http://www.aokgesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/dmp/evaluation/dm2_sept13/dm2_dmp_bericht_gender_b14.pdf). Aufgerufen am: 21.08.2015.

**Quelle 2:** IFA Daten, Auszug aus Lauer-Tabele vom 18.08.2015. Gelb markiert: Alle Humaninsulin Arzneimittel mit Herstellerrabatt nach §130a (3b) SGB V. (Grün unterstrichen: Herstellerrabatt nach §130a (1) SGB V. Für die Betrachtung nicht relevant, da solitäre Darreichungsformen von Humaninsulin zur Verwendung in Insulinpumpen)

## 5.8 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller

Datum	24. August 2015
Stellungnahme zu	Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03. August 2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für die fixe Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®) von Novo Nordisk Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Insulin degludec/Liraglutid wird bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) geht der G-BA davon aus, dass eine unzureichende alleinige orale antidiabetische Therapie nicht infrage kommen würde. Die Nutzenbewertung wurde demnach in 2 Indikationen durchgeführt: wenn (1) eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht oder (2) orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.</p> <p>In beiden Indikationen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für (1) legt der Hersteller zwar eine Studie (DUAL I) vor, diese sei jedoch ungeeignet, da die eingeschlossenen Patienten nicht der Fragestellung entsprechen würden sowie die zVT nicht umgesetzt wurde. Für (2) legte der Hersteller zwei weitere Studien (DUAL II, DUAL V) vor, die vom IQWiG ebenfalls als ungeeignet bewertet wurden. Als Begründung wurde maßgeblich</p>	

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die in den Vergleichsarmen beider Studien unveränderte Therapiestrategie benannt, in der Patienten keine sinnvolle Eskalation ihrer Insulintherapie erhalten hätten. Diese wäre jedoch gemäß Behandlungsleitlinien notwendig gewesen.	
<p><b>zVT des G-BA nicht nachvollziehbar begründet</b></p> <p>Laut Fachinformation ist Insulin degludec/Liraglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zugelassen, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.</p> <p>Der G-BA legt für die Therapiesituation keine zVT fest, in der eine alleinige orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht mehr ausreicht und begründet dies folgendermaßen: „<i>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</i>“</p> <p>Die Begründung des G-BA ist in dieser Form nicht nachvollziehbar. Da die Zulassung des Medikaments die angesprochene Behandlungsmöglichkeit abdeckt, sollte der G-BA die vorgenommene Einschränkung ausführlich und transparent begründen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sei grundsätzlich darauf hingewiesen, dass die Nachvollziehbarkeit von G-BA Entscheidungen zur ZVT oftmals nicht gegeben ist. Zwar werden Kriterien sowie Recher-</p>	<p>c) <u>Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht:</u></p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder Metformin in Kombination mit Insulin nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Insulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für Sulfonylharnstoffe und andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin) und Pioglitazon, sowie GLP-1-Rezeptoragonisten.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>che und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT zur Verfügung gestellt, jedoch geht daraus nicht eindeutig hervor wie die dargestellten Inhalte durch den G-BA bewertet bzw. gewichtet wurden, um zu einer abschließenden Entscheidung zu gelangen. In Sinne der Transparenz von AMNOG-Verfahren ist demnach zu fordern, dass bereits mit Veröffentlichung der Nutzenbewertungen, auch tragende Gründe zur Bestimmung der zVT bereitgestellt werden, aus denen diese Informationen hervorgehen.</p>	<p>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.</p> <p>Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkttrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>1,2</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>3</sup>. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet<sup>4</sup> 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), Da-</p>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

<sup>4</sup> Kombination (langwirksames) Insulin mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), für Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) Albiglutid (Beschluss vom 19.03.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie für Dulaglutid (Beschluss vom 16.07.2015: Es wurden keine Daten für die Kombination mit einem langwirksamen Insulin vorgelegt) vor.</p> <p>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.</p> <p>Zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten, 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</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.</p> <p>Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin in Kombination mit Humaninsulin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>d) <u>Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen:</u></p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Humaninsulin plus ggf. Metformin</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. 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.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.</p> <p>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.</p> <p>Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkttrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>2,3</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>4</sup>. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirkstoffen nach § 35a SGB V für das vorliegende Anwendungsgebiet<sup>5</sup> 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), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), für Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) Albiglutid (Beschluss vom 19.03.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie für Dulaglutid (Beschluss vom 16.07.2015: Es wurden keine Daten für die Kombination mit einem langwirksamen Insulin vorgelegt) vor.</p> <p>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.</p> <p>Zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre</p>

<sup>5</sup> Kombination (langwirksames) Insulin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin in Kombination mit Humaninsulin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist und daher eine basalunterstützte Insulintherapie (BOT) nicht mehr angezeigt ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin in Kombination mit Humaninsulin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten, 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 wer-</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.</p> <p>Zudem definiert der pharmazeutische Unternehmer abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie. 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<sup>6,7</sup>. Solche Studie wurden daher, soweit die Übertragbarkeit für das jeweilige Insulinanalogon vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegt wurde und sachgerecht erscheint, bei der Bewertung berücksichtigt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
<b>IQWiG Anforderungen zur Übertragbarkeit der Studienergeb-</b>	Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde vom pharmazeutischen

<sup>6</sup> 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](http://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf).

<sup>7</sup> 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](http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf).

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>nisse zu Insulinanaloga ohne Grundlage in Dossievorlage</b></p> <p>Das IQWiG argumentiert, dass die zVT in den Studien DUAL I und DUAL II nicht umgesetzt wurde, da die Patienten im Insulin-Vergleichsarm das Analogon Insulin degludec erhalten haben. Zwar würden auch Studien für die Nutzenbewertungen relevant sein, die im Vergleichsarm das Insulinanalogon Insulin detemir oder Insulin glargin untersuchen würden, jedoch würde die Übertragbarkeitsannahme (von Insulin detemir bzw. Insulin glargin) auf Humaninsulin nicht für das Insulinanalogon Insulin degludec gelten.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt dabei jedoch nicht die vom Hersteller vorgelegten Publikationen mit Meta-Analysen, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien zu Insulinanaloga untereinander aufzeigen. Darüber hinaus berücksichtigt das IQWiG ebenso nicht, dass keine plausiblen medizinischen Gründe vorliegen, die gegen eine Übertragbarkeit sprechen würden (gleicher Wirkmechanismus). Das IQWiG bewertet dennoch die vorgelegten Auswertungen vor dem Hintergrund der medizinischen Plausibilität als ungeeignet und argumentiert, dass der Hersteller die Übertragbarkeit der Ergebnisse der 3 Insulinanaloga untereinander nicht ausreichend im Dossier gezeigt hätte. Als Begründung führt das IQWiG an, dass es sich bei den 5 vorgelegten Meta-Analysen nicht um systematisch recherchierte Übersichten handeln würde, die nur Ergebnisse für einzelne Endpunkte darstellen würden.</p> <p>Aus der Sicht des vfa kann der Nichtberücksichtigung der vorgelegten Evidenz in Form der vorgelegten Meta-Analysen nicht ge-</p>	<p>Unternehmer die randomisierte kontrollierte Studie DUAL I (inklusive Extension) vorgelegt. In diese Studie wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als <math>7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%</math>) trotz einer Behandlung mit Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer zusätzlichen Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid oder Insulin degludec oder Liraglutid randomisiert, und zwar jeweils zusätzlich zu der vor Studienbeginn bestehenden Behandlung mit Metformin bzw. Metformin +/- Pioglitazon.</p> <p>Die Mehrheit der Patienten (83%) war allerdings nur mit einer Metformin-Monotherapie vorbehandelt und entspricht somit nicht der hier zu betrachtenden Zielpopulation, die durch eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie definiert ist. Patienten, die bereits eine orale antidiabetische Kombinationstherapie durchlaufen haben und hierdurch keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium, als Patienten, die bisher eine orale antidiabetische Monotherapie erhalten haben. Zudem ist nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer antidiabetischen Monotherapie mit Metformin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, auch mit einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen können.</p> <p>Für diese verschiedenen Patientenpopulationen können unterschiedliche Therapieeffekte erwartet werden.</p> <p>Nur 17% der Patienten in beiden Studienarmen der Studie DUAL I waren unter einer Kombinationstherapie, bestehend aus Metformin und Pioglitazon, unzureichend behandelt. Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sind jedoch Daten zu Patienten mit einer Pioglitazon-Therapie für die Nutzenbewertung nicht relevant (<i>siehe auch Aus-</i></p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>folgt werden. In der Verfahrensordnung bzw. Dossievorlage des G-BA finden sich keine Hinweise auf formale Anforderungen, die an einen Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse gebunden sind. Die vom IQWiG eigens formulierten Anforderungen sind demnach an dieser Stelle grundsätzlich in Frage zu stellen. Vor diesem Hintergrund ist die Nichtberücksichtigung der hier vorgelegten Evidenz nicht zu rechtfertigen und erscheint in der Konsequenz unverhältnismäßig. Der G-BA sollte sich zu den formalen Anforderungen an die Nachweise zur Feststellung der Übertragbarkeit eindeutig und nachvollziehbar in den Dossievorlagen positionieren, damit Hersteller planbar und zielsicher notwendige Nachweise liefern zu können.</p>	<p><i>fürhungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).</i></p> <p>Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass der Einsatz von Insulin degludec/Liraglutid bei Patienten nach Versagen einer oralen antidiabetischen Monotherapie bereits indiziert sei, wird nicht gefolgt. Gemäß Therapiealgorithmus der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2<sup>8</sup> ist es nicht vorgesehen, nach dem Versagen einer Pharmaka-Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum Patienten direkt mit einer Kombinationstherapie aus drei Wirkstoffen weiter zu behandeln. Laut Therapiealgorithmus der NVL soll nach Versagen einer oralen antidiabetischen Monotherapie entweder die Therapie mit einer Zweifachkombination oder die alleinige Gabe von Insulin erfolgen. Auch die EMA äußert sich im EPAR<sup>9</sup> kritisch zur Anwendung von Insulin degludec/Liraglutid nach dem Versagen einer Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum in der Studie DUAL I. So sei die eingeschlossene Patientenpopulation möglicherweise nicht gänzlich repräsentativ für die Patienten, bei denen eine Insulintherapie erwogen wird, da Patienten nicht als geeignet für eine Insulintherapie erachtet werden können, wenn sie nicht mindestens auf 2 orale Antidiabetika unzureichend angesprochen haben. Daher erscheint basierend auf dem derzeitigen allgemein anerkannten Stand der medizini-</p>

<sup>8</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from: [www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de); [cited: 21.09.2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000213

<sup>9</sup> EPAR Xultophy<sup>®</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002647/WC500177659.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002647/WC500177659.pdf); Letzter Zugriff 1.10.2015

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schen Erkenntnisse die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika mit einer Patientenpopulation, deren Blutzucker mit einer <u>oralen antidiabetischen Monotherapie</u> nicht ausreichend therapiert ist, im vorliegenden Fall nicht sachgerecht.</p> <p>Somit entspricht die Patientenpopulation der Studie DUAL I insgesamt nicht der Zielpopulation für diese Fragestellung.</p> <p>Darüber hinaus ist die Studie DUAL I für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist) nicht adäquat umgesetzt wurde. So erhielten die Patienten im Insulin-Vergleichsarm als Insulinkomponente das Analoginsulin Insulin degludec. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch die Übertragbarkeit von Insulin degludec auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin nicht gezeigt. Zudem haben Patienten, die vor Studienbeginn mit einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie aus Metformin und Pioglitazon erhalten haben, diese im Verlauf der Studie fortgeführt. Eine Kombination von Insulin mit Metformin und Pioglitazon entspricht jedoch nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die ausschließlich eine Kombination von Insulin mit Metformin als oraler antidiabetischer Komponente umfasst.</p> <p>Zusammenfassend ist die Studie DUAL I nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit oralen Antidia-</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>betika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, geeignet. So entsprachen zum einen die Patienten der Studie DUAL I nicht der Zielpopulation für diese Fragestellung und zum anderen wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt. Der Zusatznutzen von Insulin degludec in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, ist daher nicht belegt.</p> <p>Für Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Metformin in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, (GKV) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung: Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Studien DUAL II und DUAL V vorgelegt.</p> <p><i>DUAL II</i> In die Studie DUAL II wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als <math>7,5\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%</math>) trotz Behandlung mit einer stabilen Dosis eines Basalinsulins in Kombination mit ein oder zwei oralen Antidiabetika (Metformin <math>\pm</math> Sulfonylharnstoff oder Glinide) eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer Basalinsulintherapie mit Insulin degludec oder zu einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid randomisiert. Die zuvor bestehende Therapie mit Basalinsulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden wurde zu</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienbeginn abgesetzt. Ihre bisherige Behandlung mit Metformin setzten die Patienten in beiden Studienarmen mit unveränderter Dosierung und Häufigkeit gegenüber Studienbeginn fort.</p> <p>Darüber hinaus ist Studie DUAL II für eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin, wenn Metformin in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, nicht geeignet, da in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus ggf. Metformin nicht adäquat umgesetzt wurde. Die Patienten erhielten im Insulin-Vergleichsarm als Insulinkomponente nicht Humaninsulin, sondern das Analoginsulin Insulin degludec. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Insulin degludec auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin nicht gezeigt.</p>

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Wirkstoff Insulin degludec/Liraglutid**

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

Herr Dr. Jost  
Herr Dr. Melzer

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

Herr Dr. Guntrum  
Frau Dr. Pfeil

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

Herr Dr. Bornholdt  
Herr Dr. Dippel

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

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

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Studie DUAL V betrachtet Patienten, die unter einer Basalinsulintherapie mit OAD ihre Ziele nicht erreichen. Spezifisch für diese Patienten, also die Patienten auf einer unzureichenden Basalinsulintherapie, sehen wir einen besonderen und spezifischen Vorteil durch die Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid, Xultophy®. Diese Patienten benötigen eine Verbesserung und Intensivierung ihrer Therapie. Diese Intensivierung bleibt allerdings aus bestimmten Gründen aus. Diese Gründe sind allen voran Angst vor Hypoglykämien oder Hypoglykämien selber, Gewichtszunahme oder eine drohende Gewichtszunahme und eine komplexere Therapie, die diesen Patienten bevorsteht. Diese komplexere Therapie bringt oft täglich mehrfache Injektionen mit sich.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In der DUAL-V-Studie wurde im Vergleichsarm die bestehende Therapie mit Insulin glargin plus Metformin im Sinne einer Insulindosissteigerung intensiviert. Dabei wurde die Intensivie-

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

Die Patienten hatten in dem Vergleichsarm zum Einschluss in die Studie einen durchschnittlichen HbA<sub>1c</sub>-Wert von 8,2 Prozent und waren somit unzureichend eingestellt. Die durchschnittliche Insulindosis betrug bei diesen Patienten zu Studienbeginn 32 Einheiten. Damit war die Möglichkeit einer Therapieintensivierung gegeben; denn die Patienten waren auf der bestehenden Therapie nicht ausreichend therapiert, wie der HbA<sub>1c</sub>-Wert bei Studienbeginn zeigt. Sie waren aber eben auch noch nicht austherapiert. Eine Intensivierung der Therapie durch eine Dosisanpassung war hier möglich und auch angezeigt.

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

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

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

Aus Sicht von Novo Nordisk zeigt die DUAL-V-Studie, dass es möglich ist, definierte HbA<sub>1c</sub>-Ziele unter der Vermeidung von Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme, verbunden mit einer verbesserten Lebensqualität, zu erreichen. Somit konnten in dieser Studie patientenrelevante Vorteile von Xultophy® belegt werden. Die Studie DUAL V ist aus unserer Sicht des-

halb geeignet, den Zusatznutzen von Xultophy® gegenüber der zVT nachzuweisen und damit letztlich auch die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten. – Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Das Ergebnis, dass nicht nur eine bessere Blutzuckereinstellung, sondern auch ein einfacheres Therapieschema unter Vermeidung von Gewichtszunahme und bei Hypoglykämiesicher-

heit aufgetreten ist, ist aus unserer Sicht die absolute klinische Relevanz, die sie bei der Fragestellung, bezogen auf die Vergleichstherapie, natürlich nicht beantworten können, die aber dennoch bei der Berücksichtigung der gesamten Evidenz und gerade von DUAL V gegeben ist.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Es ist auf den Nüchternwert titriert worden. Dass sie dann die Dosis auf 60, 70, 80 Einheiten verdoppeln – ja. Wenn weitere Dosenerhöhungen

kommen müssen, dann – das sage ich ganz klar – muss man das Therapiekonzept noch einmal neu einstellen, weil man dann dem ganzen Prozess hinterherläuft. Insofern ist das, denke ich, nach unserer Erfahrung eine absolut übliche Dosissteigerung. Dann hören sie in der klinischen Praxis häufig einfach auf, weil ihnen keine weiteren Optionen zur Verfügung stehen. Deswegen ist der Vergleich eigentlich besonders eindrucksvoll.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Frage, die man im Versorgungsalltag stellen muss – vor nichts anderem stehen die behandelnden Ärztinnen und Ärzte –, ist: Die bisherige Therapie ist unzureichend. Ich habe jetzt eine neue Therapieoption. Wie ist die neue Therapieoption im Vergleich zu den Therapieoptionen, die ich bisher hatte? Das ist in der Studie nicht getan worden, im Gegensatz zu der Dulaglutid-Studie.

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

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

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

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

Ihre Frage war nun, wie lange die Patientenpopulation, die unzureichend therapiert war und einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von 8,3 Prozent hat, vorher bereits auf einer BOT-Therapie war. Wie lange sie vorher individuell auf einer BOT waren, wissen wir nicht. Allerdings gab es die Maßgabe,

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

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

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

Ich kann Ihr Konzept natürlich nachvollziehen, zu sagen: Wir haben hier eine einfache Therapie, die eine einmalige Injektion ermöglicht, im Gegensatz zur intensivierten Insulintherapie. Das ist völlig nachvollziehbar, aber das müssen Sie dann auch untersuchen. Genau das haben Sie nicht untersucht. Sie postulieren diesen Vorteil, aber Sie machen überhaupt keinen Vergleich gegenüber der intensivierten Insulintherapie bezüglich der Therapieziele, die die Patienten dann erreichen wollen. Sie haben zunächst einmal nur die Hypothese, das sei einfacher. Okay, man kann vielleicht sagen, dass es einfacher sein wird. Sie brauchen zumindest keine Schulung. Auch für die späteren Blutzuckerkontrollen wird es sicherlich einfacher werden. Aber ob sie die individuellen Ziele gegenüber der intensivierten Insulintherapie besser erreichen, dazu haben Sie im Dossier nichts dargelegt und auch keine Studie durchgeführt. Genau das wäre aber die entscheidende Frage gewesen. Diese ist in der Dulaglutid-Studie untersucht worden. Man kann solche Studien also machen.

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

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

Wir sind damit auch auf Werte gekommen, wo wir in einem pathophysiologischen Bereich einer Basalinsulintherapie sind. Das ist nämlich unser Ziel, einen Nüchternblutzuckerwert um

die 100 mg hinzubekommen, damit die Eigensekretion des Pankreas wieder funktionieren kann. Genau das haben wir dort jetzt gezeigt, auch mit der HbA<sub>1c</sub>-Wert-Absenkung um 1,1 Prozentpunkte, die man nicht bekommt, wenn man nur die Nüchternblutzuckerwerte senkt, sondern wenn man letztlich auch postprandiale Verbesserungen erzielt hat.

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

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

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

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

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

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

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

Zu diesen beiden Punkten wollte ich ausführen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Dr. LangHeinrich:** Ja.

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

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

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

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

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

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

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

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

Deswegen ergibt sich dieser Vorteil. Ansonsten würden wir natürlich nicht sagen, das ist einfach. Dann würden Sie wiederum addieren. Das ist natürlich nicht die Vergleichsstrategie. Aber Sie können natürlich in den anderen Studienprogrammen sehen, dass es in der Kombination von Insulin mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten – mit Liraglutid im Falle des Studienprogramms von Xultophy<sup>®</sup> – immer zu einer geringeren Gewichtszunahme und weniger Hypoglykämien bei einer vergleichbaren HbA<sub>1c</sub>-Wert-Einstellung kommt.

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

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

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

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

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

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

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

Vielen Dank.

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

Diese Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 13.02 Uhr

## 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: 2015-05-01-D-165 Insulin degludec / Liraglutid**

Stand: September 2014

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

## Inhalt

<a href="#">Indikation für die Recherche bei Insulin Degludec degludec + Liraglutid: .....</a>	<a href="#">167</a>
<a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....</a>	<a href="#">167</a>
<a href="#">Systematische Recherche: .....</a>	<a href="#">177</a>
<a href="#">IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....</a>	<a href="#">179</a>
<a href="#">Cochrane Reviews .....</a>	<a href="#">190</a>
<a href="#">Systematische Reviews .....</a>	<a href="#">199</a>
<a href="#">Leitlinien.....</a>	<a href="#">223</a>
<a href="#">Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....</a>	<a href="#">239</a>

### **Indikation für die Recherche bei Insulin degludec + Liraglutid:**

Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.

### **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s.: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

### Insulin degludec/Liraglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

#### In Kombination mit oralen Antidiabetika

Sulfonylharnstoffe (SH)  
Metformin  
Gliptine  
Nateglinid  
Inkretinmimetika  
  
Acarbose  
  
Insulin  
SGLT-2-Inhibitoren

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
  - o Saxagliptin/Metformin vom 2. Mai 2013 sowie Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) vom 1. Oktober 2013

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

**Insulin degludec/Liraglutid  
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

- 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
  - Dapagliflozin/Metformin vom 7. August 2014
  - Canagliflozin vom 4. September 2014; Canagliflozin/Metformin vom 5. Februar 2015
  - Insulin degludec vom 16. Oktober 2014 sowie Insulin degludec (neues AWG) vom 4. Dezember 2014
  - Empagliflozin vom 5. Februar 2015
  - Albiglutid vom 19. März 2015
  - Vildagliptin (erneute Nutzenbewertung) vom 21. Mai 2015
- Verordnungs Ausschluss 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 1-3 Stufe 1

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## I. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	- Anwendungsgebiet - (Text aus Fachinformation/Beratungsanforderung)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Insulin degludec/Liraglutid	wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren“.
<b>Metformin</b> 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.
<b>Sulfonylharnstoffe</b>	
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**

	<b>Als Monotherapie</b>	<b>In Kombination mit</b>				
Linagliptin <sup>64</sup> A10BH05 Trajenta®	Linagliptin ist bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: als <b>Monotherapie</b> bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.	in Kombination mit <b>Metformin</b> , wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.			in Kombination mit einem <b>Sulfonylharnstoff und Metformin</b> , wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.	in Kombination mit <b>Insulin mit oder ohne Metformin</b> , wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht.

<p>Sitagliptin A10BH01 z.B. Januvia® / Janumet®</p>	<p>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><b>Metformin</b>, wenn Ernährung und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen.</p>	<p>einem <b>Sulfonylharnstoff</b>, 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.</p>	<p>einem <b>Thiazolidindion</b>, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>	<p>einem <b>Sulfonylharnstoff und Metformin</b>, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>	<p>einem <b>Thiazolidindion und Metformin</b>, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>	<p><b>Insulin</b>, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulin-dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p>
<p>Saxagliptin A10BH03 Onglyza®/ Komboglyze®</p>	<p>bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.</p>	<p><b>Metformin</b>, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.</p>	<p>einem <b>Sulfonylharnstoff</b> bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit</p>	<p><b>Thiazolidindion</b> bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und</p>	<p><b>Insulin</b> (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.</p>		<p><b>Insulin</b> (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend</p>

			einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.			kontrolliert.
Vildagliptin <sup>64</sup> A10BH02/A10BD08 z.B. Jalra <sup>®</sup> / Eurcreas <sup>®</sup>	Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: <b>Monotherapie</b> - bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.	In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit – <b>Metformin</b> bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,	einem <b>Sulfonylharnstoff</b> bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,	inem <b>Thiazolidindion</b> bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.		<b>orale Dreifach-Kombinationstherapie mit:</b> – einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen. -	Vildagliptin ist auch für die Anwendung in <b>Kombination mit Insulin</b> indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

<sup>64</sup> Marktrücknahme bei bestehender Zulassung

Inkretinmimetika		
	Als Monotherapie	In Kombination mit
Exenatide A10BX04 Byetta®/Bydureon®		Byetta® / Bydureon® ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metformin</li> <li>- Sulfonylharnstoffen</li> <li>- Thiazolidindionen</li> <li>- Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat</li> <li>- 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.</li> </ul>
Liraglutid A10BX07 Victoza®		Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen: In Kombination mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff;</li> </ul> In Kombination mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika.</li> </ul>
Lixisenatid <sup>b4</sup> A10BX10 Lyxumia®		Lyxumia wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken
Albiglutid A10BX13 Eperzan®	Zur Behandlung des Typ 2 Diabetes bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.</li> </ul>	Kombinationstherapie in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Dulaglutid Trulicity®	Zur Behandlung des Typ 2 Diabetes bei Erwachsenen, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Monotherapie, sofern bei Patienten, für die die Einnahme von</li> </ul>	Kombinationstherapie: in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit

	Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.	Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.
<b>Glinide</b>		
Nateglinid A10BX03 z.B. Starlix®		Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.
Repaglinid A10BX02	Diabetes mellitus Typ 2, wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 auch in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.	
<b>Glitazone (Thiazolidindione)</b>	<i>Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie</i>	
<b>Alpha-Glukosidaseinhibitoren</b>		
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.	
<b>Insulin</b>		
z.B. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.	
<b>Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)</b>		

<p>Dapagliflozin A10BX09 Forxiga®/Xigduo®</p>	<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> 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> 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>Canagliflozin<sup>64</sup> A10BX11 Invokana/Vokanamet®</p>	<p>Invokana wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als:</p> <p><u>Monotherapie</u> 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.</p> <p><u>Kombinationstherapie</u> Als Kombinationstherapie mit anderen Blutzucker-senkenden 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).</p>
<p>Empagliflozin A10BX12 Jardiance®</p>	<p>Jardiance® ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt alsb:</p> <p><u>Monotherapie</u> Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.</p> <p><u>Add-on-Kombinationstherapie</u> In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.</p>

## 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 01.09.2014 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 1023 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 151 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 68 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZQ	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 [18]</p> <p>Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>Siehe auch:</p> <p>IQWiG, 2008 [36]</p> <p>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 [37]</p> <p>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 [16,17]</p> <p>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"> <li>- Nateglinid</li> <li>- Repaglinid</li> </ul> <p>Ausgenommen ist die Behandlung von nieren-insuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance &lt;25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.“</p>
<p>G-BA, 2008 [12]</p> <p>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 &gt; 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, so dass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme</p>

	und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.“
IQWiG, 2007 [35] Bericht (Rapid Report): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Wirkung von Exenatide als Blutzucker-senkende Therapie ist belegt, allerdings kein Beleg für eine bessere Wirkung (ähnliche Ergebnisse) von Exenatide gegenüber Insulin. Daten zu einem Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika liegen nicht vor.</li> <li>•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)</li> <li>•Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt.</li> <li>•Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.</li> </ul>
G-BA, 2008 [13] Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Nach diesem Beschluss sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. In den tragenden Gründen zu diesem Beschluss hat der G-BA ausgeführt, in welchen medizinisch begründeten Einzelfällen Insulinanaloga ausnahmsweise weiterhin verordnet werden können.“
IQWiG, 2005 [34] Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>•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).</li> <li>•Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen.</li> <li>•Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-Glulisin und Insulin-Lispro als unter Humaninsulin.</li> </ul>
G-BA, 2010 [19] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse  Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Da das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit lang wirkenden Insulinanaloga ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist, sieht der Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga als erfüllt an.“
IQWiG, 2009 [38] Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	<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 Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend</p>

	untersucht.
G-BA, 2008 [11]  DMP (Stand 2008): Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	<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"> <li>- Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten),</li> <li>- Metformin (beim übergewichtigen Patienten),</li> <li>- Human-Insulin.</li> </ul> <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 Begleit-erkrankungen der Patientin oder des Patienten individuelle Therapieziele anzustreben: a) Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechsel-entgleisungen, b) Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität, c) Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), d) Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.“</p>
G-BA, 2008 [14]  Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu	<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 Blutzucker-kontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.“</p>

Sitagliptin	
<p>G-BA, 2008 [15]</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 [27]</p> <p>Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Vildagliptin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2013 [43,51]</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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimепирid)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimепирid):</b> 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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimепирid) + Metformin</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimепирid) und Metformin:</b> 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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimепирid) (<i>Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin</i>)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimепирid):</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

<p>G-BA, 2013 [24]</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 [44,52]</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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</b> 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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> 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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2011 [20]</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 [39]</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 [21]</p> <p>Beschluss des G-BA die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin</p>	<p>(Erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Absatz 5b SGB V)</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist: - die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin.</p>

<p>Siehe auch: IQWiG, 2012 [41]</p>	<p>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)  <b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:</b> 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  Rapid Report (A05-07):  Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzucker-senkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [40]</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 therapieassoziiierter 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 [28]  Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin</p> <p>Siehe auch  IQWiG, 2013 [46]</p>	<p>a) Zweifachkombination Saxagliptin mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:</b> 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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und</p>

	<p>einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> 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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2013 [29]</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 [47]</p> <p>Und: (neues Anwendungsgebiet)</p> <p>G-BA, 2013 [22]</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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):</b> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Metformin + Humaninsulin (<i>ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin):</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>IQWiG, 2013 [48]</p>	<p>(neues Anwendungsgebiet)</p> <p>Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

<p>G-BA, 2013 [23]</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 [49]</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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</b> 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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:</b> 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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (<i>Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin</i>)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</b> 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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> 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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>).</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber</b></p>
---	--

	<p><b>Humaninsulin und Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [26] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin + Metformin  Siehe auch: IQWiG, 2013 [50]</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: <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):</b> 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: <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>) <b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> 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: <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist</i>) <b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2013 [25] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin  Siehe auch: IQWiG, 2013 [42,45]</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: <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) <b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):</b> 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: <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin <b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin:</b> Ein</p>

	<p>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:  <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (<i>Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen</i>)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):</b> 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:  <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Metformin + Humaninsulin (<i>ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [30]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p> <p>Dapagliflozin/Metformin</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2014 [53]</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b></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"> <li>- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird</li> <li>- in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird</li> <li>- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.</li> </ul> <p><b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert:  <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie::</b> Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin  <b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (Hin-</p>

	<p>weis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird:</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
--	---

## Cochrane Reviews

<p>Hemmingsen, 2013 [33]</p> <p>Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus</p>	<p><b>Fragestellung</b></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><b>Methodik</b></p> <p>Population: Participants with type 2 diabetes mellitus</p> <p>Intervention/ Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• First-, second- or third-generation sulphonylureas versus placebo, diet, metformin, thiazolidinediones, insulin or any other antidiabetic comparator.</li> <li>• Second- or third-generation sulphonylureas versus first-generation sulphonylureas.</li> </ul> <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>
--	---

### Ergebnisdarstellung

#### First-generation sulphonylureas compared with controls for DM type 2

Outcomes	Relative effect (95%CI)	Anzahl Studien (n=)	Quality of Evidence (GRADE)	Comments
<b>All-cause mortality</b>				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	<b>RR 1.46</b> (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]	<b>RR 1.18</b> (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
<b>Cardiovascular mortality</b>				
Intervention vs placebo [30 weeks to 4.75 years]	<b>RR 2.63</b> (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]	<b>RR 1.36</b> (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
<b>Non-fatal macrovascular outcomes</b>				
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]	<b>RR 1.08</b> (0.81 to 1.45)	2 (n=1944)	low	
<b>Cancer</b>				
Intervention vs insulin [4.75 to 10.0 years]	<b>RR 0.81</b> (0.29 to 2.27)	2 (n=1944)	low	One study reported any cancer and the other death due to cancer
<b>Second-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus</b>				
<b>Outcomes</b>	<b>Relative effect (95%CI)</b>	<b>Anzahl Studien (n= )</b>	<b>Quality of Evidence (GRADE)</b>	<b>Comments</b>
<b>All-cause mortality</b>				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	<b>RR 0.98</b> (0.61 to 1.58)	6 (n=3528)	low	Trial sequential analysis showed that 2.3% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	<b>RR 0.92</b> (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]	<b>RR 0.96</b> (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 incretin-based control [52 weeks to 104 weeks]	<b>RR 1.39</b> (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]	<b>RR 1.44</b> (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.
<b>Cardiovascular mortality</b>				
Intervention vs metformin [24 weeks to 4 years]	<b>RR 1.47</b> (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]	<b>RR 1.30</b> (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]	<b>RR 0.96</b> (0.73 to 1.28)	4 (n=1642)	low	Trial sequential analysis showed that 6.6% of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
Intervention vs meglitinide [12 to 17 months]	<b>RR 0.97</b> (0.27 to 3.53)	7 (n=2038)		Trial sequential analysis showed that only a minor fraction of the required information size to detect or reject a 10% RRR was accrued
<b>Non-fatal macrovascular outcomes</b>				
<i>Composite</i>				
Intervention vs metformin [6 months to 4 years]	<b>RR 0.67</b> (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]	<b>RR 0.91</b> (0.62 to 1.33)	6 (n=4600)		
Intervention vs meglitinide [12 to 15 months]	<b>RR 0.50</b> (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]	<b>RR 1.02</b> (0.37 to 2.85)	4 (n=3061)	low	
Intervention vs thiazolidinediones [24 weeks to 4 years]	<b>RR 0.68</b> (0.41 to 1.14)	7 (n=4956)		
Intervention vs meglitinide [2c. 12 months to 17 months]	<b>RR 1.03</b> (0.26 to 4.08)	3 (n=726)		
<b>Third-generation sulphonylureas compared with controls for type 2 diabetes mellitus</b>				
<b>Outcomes</b>	<b>Relative effect (95%CI)</b>	<b>Anzahl Studien (n= )</b>	<b>Quality of Evidence (GRADE)</b>	<b>Comments</b>
<b>All-cause mortality</b>	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
<b>Cardiovascular mortality</b>	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
<b>Macrovascular outcomes</b>	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
<b>Microvascular outcomes</b>	Not estimable	See comment	See comment	No meta-analysis possible
<b>Adverse events</b>				
All adverse events [6 to 12 months]	<b>RR 0.88</b> (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	<b>RR 0.54</b> (0.15 to 1.97)	2 (n=423)		

Interventions vs thiazolidinediones [24 to 52 weeks]				
Conclusions when all sulphonylurea groups (first-, second- and third-generation) were analysed together were similar to those of second-generation sulphonylurea.				
Fortsetzung  Hemmingsen, 2013	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Several of the included trials had an open-label design, which might have influenced the reporting from both the participants and the investigators.</li> <li>• Diagnostic criteria and definitions of outcomes differed among trials and were not always well defined.</li> <li>• The way sulphonylurea monotherapy or another comparator was applied to the participants varied among the trials.</li> <li>• In trial sequential analysis, none of the analyses of mortality outcomes, vascular outcomes or severe hypoglycaemia met the criteria for firm evidence of a RRR of 10% between interventions.</li> </ul>			
Shyangdan, 2011 [62]  Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus	<p>Fragestellung To assess the effects of glucagon-like peptide analogues in patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <hr/> <p>Methodik Population: Pat (&gt;18 J) mit DM Typ 2  Intervention GLP-1 analogue (auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff)  Komparator: placebo, insulin, an oral anti-diabetic agent, or another GLP-1 analogue  Endpunkt: HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht, HRQoL, Adverse events  Studiendauer: mind. 8 Wochen  Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis März 2011  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=6899)</p> <hr/> <p>Ergebnisdarstellung</p>			

(Darstellung nur für Exenatide und Liraglutid)

### **Exenatide**

Exenatide versus thiazolidinedione (pioglitazone), 1 trial:

HbA1c: slightly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with pioglitazone 45 mg once daily (-1.5% versus -1.2%,  $P = 0.02$ ).

Weight change: Participants taking exenatide once weekly lost weight while those taking pioglitazone gained weight (-2.3 kg versus + 2.8 kg,  $P < 0.00001$ ).

Exenatide versus DPP-4 inhibitors (sitagliptin), 1 trail

HbA1c: significantly greater reduction in HbA1c with once weekly exenatide than with sitagliptin 100 mg daily (-1.5% versus -0.9%,  $P < 0.00001$ ).

Weight change: once weekly exenatide led to a significantly greater weight loss than sitagliptin 100 mg daily (-2.3 versus -0.8 kg,  $P = 0.0009$ ).

Exenatide versus insulin (glargine) 1 trial

HbA1c: Once weekly exenatide led to a slightly greater reduction in HbA1c than with insulin glargine (-1.5% versus -1.3%).

### **Liraglutide**

Liraglutide (0.9 mg) versus placebo, 1 trial

HbA1c: The reduction in HbA1c level at end of the study was significantly greater with 0.9 mg liraglutide than with 0.6 mg liraglutide (-1.56% versus -1.46%) or placebo (-1.56% versus -0.4%).

Liraglutide (1.2 mg) versus placebo, 3 trials

HbA1c: The overall mean difference was -1.15 (95% CI -1.33 to -0.96,  $P < 0.00001$ )

Liraglutide (1.8 mg) versus placebo, 4 trials

HbA1C: difference of -1.15 (95% CI -1.31 to -0.99,  $P < 0.00001$ )

Liraglutide (1.8 mg) versus insulin (glargine) 1 trial

HbA1c: significantly more reduced with 1.8 mg liraglutide than with insulin glargine (mean difference -0.24%, 95%CI -0.39 to -0.08,  $P = 0.0015$  according to the original analysis).

	<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), 1 trial</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 &lt; 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 [63]</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: &gt;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, I<sup>2</sup> = 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</p>

	<p>with some statistical heterogeneity [P = 0.11, I<sup>2</sup> = 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, I<sup>2</sup>=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, I<sup>2</sup>= 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>
	<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 [60]</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> <p>Methodik</p> <p>Population: Pat mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/ Komparator</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitagliptin oder Vildagliptin vs. Placebo;</li> <li>• Sitagliptin oder Vildagliptin vs. einzelne Antidiabetika;</li> <li>• Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika vs. andere Kombinationen der Antidiabetika;</li> <li>• Sitagliptin oder Vildagliptin vs. intensive Lifestyle Interventionen</li> </ul> <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; Ran-</p>

	<p>ge: 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"> <li>○ <u>Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) versus Placebo:</u> Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine hohe Heterogenität (<math>I^2= 65%</math> und <math>95%</math>) aufgrund japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien sag <math>I^2</math> auf <math>25%</math>. Stat. signifikanter Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin (<math>\emptyset</math>-Difference: <math>-0.7</math> (95%: <math>-0.8, -0.6</math>); <math>p&lt;0.00001</math> / <math>-0.6</math> (95%KI: <math>-0.07, -0.05</math>); <math>p&lt;0.00001</math>). - Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil.</li> <li>○ <u>Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika:</u> Stat. signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin [<math>\emptyset</math>-Differenz: <math>0.33</math> (95%KI: <math>0.18-0.48</math>; <math>p= 0.000020</math>) / <math>0.30</math> (95%KI: <math>0.14-0.46</math>; <math>p&lt;0.00001</math>)].</li> <li>○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika:</u> Nur Sitagliptin zeigt einen stat. signifikanten Vorteil (<math>\emptyset</math>-Differenz: <math>-0.40</math>; 95%KI: <math>-0.47;-0.33</math>; <math>p&lt;0.00001</math>); Vildagliptin zeigt keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen.</li> </ul> <p><u>Nebenwirkungen:</u> Statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Infektionen unter Sitagliptin (RR: <math>1.15</math>; 95%KI: <math>1.02-1.31</math>, <math>P=0.03</math>) 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"> <li>○ <u>Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo:</u> Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin (<math>\emptyset</math> -Difference: <math>0.7</math> kg; 95%KI: <math>0.3-1.1</math>; <math>p= 0.0002</math> / <math>0.8</math> kg; 95%KI: <math>0.2-1.3</math>; <math>p=0.009</math>).</li> <li>○ <u>Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie):</u> In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine statistisch signifikante oder</li> </ul>
--	--

	<p>gleichwertige Gewichtsreduktion auf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin (Ø-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>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• Daten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität fehlen.</li> <li>• Die Aussagen basieren teilweise auf wenigen RCTs.</li> </ul>

## 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><b>Fragestellung</b> 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"> <li>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?</li> <li>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?</li> <li>3. Adverse effects: How do the various treatment options compare with regard to risks of adverse events and side effects?</li> <li>4. Differences in subgroups: Do the safety and effectiveness of treatment options differ across patient subgroups, especially for adults aged 65 or older?</li> </ol>
	<p><b>Methodik</b> (Die ausführliche Darstellung der Methodik findet sich in der Publikation.) 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) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 166 (davon 71 Studien schon im Report aus 2007)</p>
	<p><b>Ergebnisdarstellung</b> (An dieser Stelle nur eine kurze Zusammenfassung der ausführlichen Ergebnisse gegeben.)</p> <p><b>Key Question 1.</b> In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options (see list of comparisons) for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of HbA1c), weight, or lipids? Intermediate clinical outcomes were the most frequently evaluated outcomes. We identified 121 relevant articles with data from</p>

	<p>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><b>HbA1c.</b> 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.</p> <p>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><b>Weight.</b> 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><b>Lipids.</b> 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 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.</p>
--	---

**Key Question 2.** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of the treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes? (All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy)

Although we identified 41 new studies in addition to the 25 studies included in the 2007 evidence report, the new studies were generally of short duration (less than 1 year) and had few long-term events (such as deaths and cardiovascular disease), making any estimates of risk difference very imprecise. Therefore, most comparisons for this key question had a low strength of evidence.

Metformin was associated with slightly lower all-cause mortality and cardiovascular disease mortality than were sulfonylureas. However, the evidence was limited by inconsistency between the trials and observational studies and the overall low precision of the results, due to the rarity of events. Data from the 2007 evidence report also showed that treatment with metformin was associated with a decreased risk of cardiovascular mortality when compared with any other oral diabetes agent or placebo, although the results for all-cause mortality and cardiovascular morbidity were not significant.

We found few studies with the newer DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists, but overall the evidence on these newer agents was insufficient to allow us to make any meaningful conclusions. Few studies included insulin added to oral medications or compared other two-drug combination therapies.

Few studies addressed microvascular outcomes of nephropathy, retinopathy, or neuropathy. We found moderate strength of evidence that pioglitazone is better than metformin at reducing short-term nephropathy, based on two short-duration RCTs. Only three comparisons were included for the outcome of neuropathy, and these studies were limited by their small sample sizes and poorly defined outcomes. We did not identify any studies for the outcome of retinopathy.

**Key Question 3** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of the treatment options in terms of the following adverse events and side effects? (Hypoglycemia, Liver injury, Congestive heart failure, Severe lactic acidosis, Cancer, Severe allergic reactions, Hip and non-hip fractures, Pancreatitis, Cholecystitis, Macular edema or decreased vision, Gastrointestinal side effects)

This Key Question was addressed by 107 studies.

Hypoglycemia. Hypoglycemic episodes were three to seven times as frequent in people taking sulfonylureas as in those taking metformin, thiazolidinediones, or DPP-4 inhibitors. Combination therapies that included a sulfonylurea plus metformin also had an excess hypoglycemia risk when compared to metformin plus a thiazolidinedione.

Congestive heart failure. Based on a single RCT with moderate risk of bias, we found low strength of evidence that the risk of congestive heart failure (CHF) was higher with combination therapy containing rosiglitazone than with a combination of metformin and a sulfonylurea (relative risk [RR] 2.1). We also found a higher risk of CHF with thiazolidinedione monotherapy than with sulfonylurea monotherapy. We were unable to draw any useful conclusions about CHF risk from other drug comparisons of interest, either because of an absence of evidence, conflicting results, or the low quality of the studies.

Gastrointestinal side effects. Metformin was associated with higher risk of gastrointestinal side effects than were all other medications, regardless of whether the metformin was used as monotherapy or as part of combination therapy.

Other adverse events. We found reports of four types of adverse events that were not addressed in our previous evidence report: macular edema, cholecystitis, pancreatitis, and fractures. Except for fractures, the majority of the evidence was graded as low strength because the availability of only a few studies and events limited the assessment of consistency and precision of the results.

We did find a high strength of evidence showing that thiazolidinediones, either in combination with another medication or as monotherapy, were associated with a 1.5-fold higher risk of bone fractures than was metformin alone or in combination with sulfonylurea.

We also found little evidence regarding liver injury and cancer, outcomes included in the 2007 evidence report. However, in agreement with other reviews, we found a moderate strength of evidence for a lack of increased risk of lactic acidosis with metformin treatment, as compared to a sulfonylurea or a combination of metformin and sulfonylurea.

**Key Question 4** Do the safety and effectiveness of these treatment options

(see list of comparisons) differ across subgroups of adults with type 2

diabetes, in particular for adults age 65 or older, in terms of mortality,

hypoglycemia, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes?

Twenty-eight studies applied to Key Question 4.

We found that when compared to men, women taking rosiglitazone either as monotherapy or in combination were at higher risk for bone fractures than were those taking metformin alone or in combination with sulfonylureas.

However, for the majority of comparisons, the available studies did not have sufficient power to allow for subgroup analyses, and few studies occurred exclusively in a subpopulation. We found no conclusive information to predict which subgroups of patients might differentially respond to alternative treatments.

	<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"> <li>1. We identified few published studies on long-term clinical outcomes such as cardiovascular disease, stroke, nephropathy, and neuropathy.</li> <li>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.</li> <li>3. We identified few observational studies that examined macular edema, cancer, and fractures as related to thiazolidinediones, insulin, and other medications.</li> </ol>
<p>Monami, 2010 [55]</p> <p>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> <p>Methodik Population: Patienten mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Placebo oder einer anderen aktiven Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin) Endpunkt: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen Beobachtungsdauer &gt;12 Wochen Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien) Suchzeitraum: systemtische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):41 (9 unveröffentlichte und 32 veröffentlichte) (n=k.A.)</p> <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&lt;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 In-</p>

hibitoren einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion.

Sulfonylharnstoffe und Metformin hingegen waren den DPP-4 Inhibitoren in ihrer Wirksamkeit überlegen. Zu Acarbose konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da nur eine Studie verfügbar war.

#### Körpergewicht

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/m<sup>2</sup>; p=0.008).

Aufgrund unzureichender Datenlage zu diesem Endpunkt, waren keine Analysen mit anderen oralen Antidiabetika möglich.

#### Hypoglykämie

Vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien unter DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin), wenn verglichen wird mit Placebo oder diese in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin gegeben werden.

Bei einem direkten Vergleich zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffen, zeigten DPP-4 Inhibitoren ein stat. signifikant geringeres hypoglykämisches Risiko (keine Signifikanzangabe); nicht aber gegenüber Thiazolidinedion.

Alle Studien berichteten schwere Hypoglykämien unter Sitagliptin (N=6) und Vildagliptin (N=4). Drei weitere Studien berichteten schwer Hypoglykämien bei 5 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. 9 Patienten in der Vergleichsgruppe (alle behandelt mit Sulfonylharnstoffen). Keine schweren Hypoglykämien unter Vildagliptin vs. 5 unter den Vergleichstherapien (alle Placebo).

Schwere hypoglykämische Ereignisse unter Vildagliptin traten nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf.

#### Andere Nebenwirkungen

DPP-4 Inhibitoren zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko auf andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit Placebo oder Thiazolidinedion.

Gegenüber Sulfonylharnstoff und Alpha-Glukosidase Inhibitoren zeigten die DPP-4 Inhibitoren eine stat. signifikant geringere Inzidenz (Sulfonylharnstoff: 0.64; 95%KI: 0.51-0.80; p<0.001; N= 2 Studien / Alpha-Glukosidase Inhibitor: 0.51; 95%KI: 0.39-0.67; p<0.001; N= 2 Studien).

Bei Metformin zeigte sich ein grenzwertiges Ergebnis (0.78; 95%KI: 0.61-1.00; p= 0.050).

Keine Unterschiede hinsichtlich des Mortalitätsrisikos zwischen

	<p>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 [56]</p> <p>Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>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> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Patienten mit DM Typ 2</p> <p>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</p> <p>Beobachtungsdauer &gt;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> <hr/> <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="488 1686 1318 1921"> <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 &lt; 0.05; **p &lt; 0.001.</p> <p>Effects on Other Metabolic Parameters</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>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 [59]</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> <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> <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"> <li>○ <u>Baseline HbA1c Wert &lt; 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und DPP-4 Inhibitoren.</li> <li>○ <u>Baseline HbA1c Wert &gt; 8%:</u> Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten.</li> <li>○ <u>Dauer 12-14 Wochen:</u> Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und Dpp-4 Inhibitoren.</li> <li>○ <u>Dauer &gt; 24 Wochen:</u> Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4</li> </ul>

	<p style="text-align: center;">Inhibitoren, 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 [64]</p> <p>Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?</p>	<p><b>Fragestellung</b> To systematically review the literature regarding insulin use in patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <hr/> <p><b>Methodik</b> 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><b>Ergebnisdarstellung</b> (Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Langwirksame Insulin Analoga in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika sind mit gleichwertiger glykämischer Kontrolle und weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden, wenn verglichen wird mit NHP Insulin.</li> <li>• 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</li> </ul>

	<p>unter Premix Insulin Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen.</li> <li>• Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.</li> </ul>
<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: Prim.: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität; Sek.: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen</p> <p>Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche bis Juli 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=13.110)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemein: 9.560 Patienten bekamen Metformin; 3.550 Patienten bekamen eine konventionelle Behandlung oder Placebo.</li> <li>• Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität</li> <li>• Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin.</li> <li>• Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante Heterogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I<sup>2</sup> = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie, zeigte sich weiterhin keine Signifikanz.</li> </ul> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenige Studien in der Metaanalyse</li> <li>• Allgemein wenige Ereignisse</li> </ul>
<p>Deacon, 2012 [9]</p> <p>Glycaemic effica-</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The aim of this study was to compare improvements in glycaemic</p>

<p>cy 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>	<p>control and changes in body weight, as well as adverse events, in comparable studies with incretin-based therapy as add-on to metformin.</p> <p><b>Methodik</b>  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  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 21 (n=k.A.)</p> <p><b>Ergebnisdarstellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemein: 7 Studien mit kurzwirksamen GLP-1 Agonisten; 7 Studien mit langwirksamen GLP-1 Agonisten; 14 Studien mit DPP-4 Inhibitoren</li> <li>• 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 &lt;0.001).</li> <li>• Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Exenatid BID und DPP-4 Inhibitoren.</li> <li>• 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 &lt;0.001).</li> <li>• Hinsichtlich des Körpergewichtes, zeigte sich eine vergleichbare Reduktion unter den beiden GLP-1 Agonisten Behandlungsgruppen; bei gleichzeitig keiner Gewichtszunahme unter einer DPP4-Gabe.</li> <li>• Nebenwirkungen traten, bis auf vermehrte Ereignisse von Übelkeit und Erbrechen unter GLP-1 Agonisten, selten auf.</li> </ul> <p><b>Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine detaillierte Evaluation der Nebenwirkungen, da diese nicht standardisiert in den Studien erfasst wurden.</li> <li>• Keine einheitliche Erhebung und daher unzureichende Information zu anderen Endpunkten wie: Blutdruck, Lipidwerte etc.</li> </ul>
<p>Goossen, 2012 [31]</p> <p>Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis</p>	<p>Fragestellung: A systematic review of randomized, controlled trials was undertaken to comprehensively profile the safety of chronic treatment of type 2 diabetes mellitus with DPP-4 inhibitors.</p> <p><b>Methodik</b>  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 &gt;18 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Okt. 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 67 (davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin) (n=k.A.)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Infektionen unter einer Gliptintherapie im Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen Antidiabetikum.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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).</li> </ul> <p>Hinweise durch FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt.</li> <li>• Allgemein wenige Ereignisse in den Studien.</li> <li>• Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).</li> </ul>
<p>Hemmingsen, 2012 [32]</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> <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"> <li>• Keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin und Insulin vs. Insulin alleine hinsichtlich der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Mortalität.</li> <li>• 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).</li> <li>• Eine Kombination aus Metformin und Insulin führte zu einer stat.</li> </ul>

	<p>signifikanten Reduktion des HbA1c Wertes (-0,60%, 95% KI: -0,89; -0,31, p&lt;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&lt;0,001), wenn verglichen wurde gegen Insulin alleine; bei jedoch hoher Heterogenität zwischen den Studien.</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential.</li> <li>• Hohe Heterogenität zwischen den Studien.</li> <li>• Wenige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten.</li> <li>• Studien teilweise von kurzer Dauer.</li> <li>• Metabolische Wirksamkeit meist der primäre Endpunkt in den Studien.</li> </ul>
<p>Karagiannis, 2012 [54]</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 Population: Erwachsene Pat. mit DM Typ 2 Intervention: DPP-4 Inhibitoren Komparator: Metformin Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes; Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von &lt;7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien, Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche 1980-2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n=7136)</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Als Zweitlinientherapie, zeigte sich eine Unterlegenheit der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den GLP-1 Agonisten (0.49, 0.31-0.67) und eine Vergleichbarkeit gegenüber Pioglitazon (0.09, -0.07 - 0.24) Es zeigten sich keine Vorteile der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich dem Erreichen eines HbA1c-Wertes von &lt;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).</li> <li>• Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hypoglykämierate, wenn kombiniert wurde mit Sulfonylharnstoffen.</li> <li>• Das Auftreten von ernsten Nebenwirkungen war niedriger unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie, wenn verglichen wurde mit Piog-</li> </ul>

	<p>litazon.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Auftreten von Übelkeit, Durchfällen und Erbrechen war höher unter einer Metformin oder GLP-1 Agonist Therapie, wenn verglichen wurde gegen DPP-4 Inhibitoren.</li> <li>• Keine Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Risikos auf Nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, oder Harnwegsinfektionen</li> </ul>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine separaten Analysen zu den jeweiligen DPP-4 Inhibitoren.</li> <li>• Variabilität des Verzerrungspotentials der Studien.</li> <li>• Keine Sensitivitätsanalysen bzw. Metaregression um den Einfluss der Ausgangscharakteristiken zu untersuchen.</li> </ul>
<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 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"> <li>• 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.</li> <li>• Unter der höchsten Erhaltungstherapie-Dosierung von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen vorteilhafte Veränderungen hinsichtlich des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zwischen -1.1% bis -1.6% (GLP-1 Agonisten) und -0.6% bis -1.1% (DPP-4 Inhibitoren).</li> <li>• 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.</li> <li>• Die durchschnittliche Gewichtsabnahme mit GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren lagen bei &gt;-2.0 (GLP-1 Agonisten) und -0.2 bis -0.6 kg (DPP-4 Inhibitoren).</li> </ul> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht</li> <li>• Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien</li> </ul>

<p>Zhang, 2014 [67]</p> <p>Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials.</p>	<p>Fragestellung</p> <p>In the present study, a meta-analysis of randomized clinical trials was conducted to evaluate the efficacy and safety of DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas as monotherapy or as add-on therapy especially to metformin, in adult patients with T2DM.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Population: Pat. mit DM Typ 2</p> <p>Intervention/Komparator: DPP-4 inhibitors, sulfonylureas</p> <p>Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht</p> <p>Studiendauer <math>\geq 18</math> Wochen</p> <p>Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Juni 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n=10.982)</p>
	<p><b>HbA1c change, 12 trials (n=6772)</b></p> <p>the mean changes from baseline in HbA1c were significantly smaller with DPP-4 inhibitors compared with sulfonylureas with a difference of mean changes in HbA1c (sulfonylureas–DPP-4 inhibitors) of 0.105 and 95% CI 0.103 to 0.107, <math>p &lt; 0.0001</math>.</p> <p>When comparing the percentage of patients who achieved HbA1c &lt; 7% (Figure 2B), sulfonylureas showed better chances of achieving HbA1c &lt; 7% compared with DPP-4 inhibitors, MH-OR was 0.91 with 95% CI (0.84 to 0.99), <math>p = 0.03</math>.</p> <p><b>Body weight, 12 trials (n=9502)</b></p> <p>Compared with sulfonylureas, the mean decreases from baseline in body weight were significantly greater with DPP-4 inhibitors: (95% CI) changes (kg): -1.652; 95% CI -1.658 to -1.646, <math>p &lt; 0.0001</math>.</p> <p><b>Hypoglycaemia, 12 trials (n=9975)</b></p> <p>MH-ORs (95% CI): 0.13 (0.11 to 0.16), <math>p &lt; 0.0001</math> favouring DPP-4-Inhibitors</p> <p><b>total adverse events, 12 trials (n=9840)</b></p> <p>MH-ORs (95% CI): 0.79 (0.72 to 0.87), <math>p &lt; 0.0001</math> favouring DPP-4-Inhibitors</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Because most of the studies used in our meta-analysis are short in duration and the longest duration is 2 years, therefore, we could not achieve a conclusion on long-term durability and safety (<math>\geq 4</math> years) to see which one is more desirable.</li> <li>• Because the dosage of DPP-4 inhibitors is stable and does not need titration while the dosage of sulfonylureas is changeable and usually needs up-titration, it is difficult to say which dosage</li> </ul>

	of sulfonylureas is comparative to the DPP-4 inhibitors and has less episode of hypoglycaemia than DPP-4 inhibitors.				
Zhang, 2014 [66]  Combinational therapy with metformin and sodium-glucose co-transporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyse	Fragestellung				
	The present study systematically reviews this important aspect of T2DM management and überforms a meta-analysis of RCTs in order to assess various parameters of SGLT-2 inhibitor efficacy and safety when added to ongoing metformin therapy.				
	Methodik				
	Population: Pat. mit DM Typ 2				
	Intervention: SGLT-2 inhibitors in combination with metformin (hereinafter SGLT-2 inhibitor–MET)				
	Komparator: placebo-controlled or metformin-only (hereinafter placebo-MET)				
	Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht				
	Studiendauer ≥12 Wochen				
	Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche: 2000 bis Jan 2014				
	Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=2847)				
Ergebnisse: SGLT-2 inhibition combined with metformin vs Placebo					
HbA1c					
	duration	#studies (n= )	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogeneity (I <sup>2</sup> )
	After 12-24 weeks	7 (n=1542)	-0.47 [-0.66, -0.27]	<0.00001	85%
	After 1 year	3 (n=527)	-0.37 [-0.77, 0.03]	0.07	89%
	After 2 years	2 (n=280)	-0.41 [-1.09, 0.28]	0.28	80%
Body weight					
	duration	#studies (n= )	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogeneity (I <sup>2</sup> )
	After 12-24 weeks	7 (n=1572)	-2.28 [-2.67, -1.88]	<0.00001	35%
	After 1 year	3 (n=659)	-2.60 [-3.17, -2.03]	<0.00001	0%
	After 2 years	2 (n=465)	-3.03 [-3.90, -	<0.00001	0%

		2.16]		
	<p>Adverse event: The prevalence of 'at least one study-related AE' was 13% in the control group and 18% in the treated group</p>			
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>A few long- term trials can help in arriving conclusive evidence required to judge the potentials of this therapeutic intervention.</p>			
<p>CADTH, 2013 [7]</p> <p>Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update</p> <p>Siehe auch CADTH, 2014 [6] Erratum Id 1464</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The objective of this study was to perform an update of CADTH's original systematic review, network meta-analysis, and cost-effectiveness analysis of third-line diabetes pharmacotherapy. The research questions that were addressed in the updated review were the same as in the original:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin and a sulfonylurea?</li> <li>2. What is the cost-effectiveness of third-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin and a sulfonylurea?</li> </ol> <p>Update zu: "Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea"</p>			
	<p>Methodik</p> <p>Population: patients inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy</p> <p>Intervention/ Komparator: Metformin and a sulfonylurea plus any one of the following: placebo/no treatment, GLP-1 analogue, DPP-4 inhibitor, meglitinide, TZD, alpha-glucosidase inhibitor, insulin (basal, bolus, biphasic). Agents within each drug class were included in the review only if they were approved for marketing in one or more of the following countries: Canada, the United States (US), or the European Union (EU).</p> <p>Endpunkt: mortality, diabetes-related complications, A1C, body-weight, hypoglycemia, and serious adverse events</p> <p>Beobachtungszeitraum: mind. 4 Wochen</p> <p>Suchzeitraum: 2009- May 2012 (als Update zur Recherche 1980-2009)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 46 articles describing 40 RCT (n=k.A.)</p>			
	<p>Evidence was available for the following 8 drug classes: alpha-glucosidase inhibitors (5 RCTs), meglitinides (1 RCT), TZDs (10 RCTs), DPP-4 inhibitors (3 RCTs), GLP-1 analogues (7 RCTs), basal insulin (20 RCTs), bolus insulin (1 RCT), and biphasic insulin (12 RCTs).</p> <p><b>Network meta-analyses were conducted for change from base-</b></p>			

**line in A1C and change from baseline in body weight.**

**Hb A1C; 24 RCTs (n = 8,517).**

With the exception of alpha-glucosidase inhibitors and meglitinides, all classes achieved statistically significant reductions in A1C (range -0.72% to -1.15%) relative to metformin and a sulfonylurea alone. The addition of a basal or biphasic insulin resulted in mean differences of -15% (95% credible interval [CrI], -1.49% to -0.83%) and -1.12% (95% CrI: -1.52% to -0.75%) respectively, and resulted in the most favourable rankings for reducing A1C.

*(Anmerkung FBMed: An dieser Stelle werden die korrigierten Ergebnisse dargestellt, siehe Erratum [6])*

Estimates for basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, alpha-glucosidase inhibitors, GLP-1 analogues, and meglitinides were largely unchanged in the revised analysis of A1C, with the effect sizes shifting by no more than -0.07% from the original estimates. The result for biphasic insulin changed from -1.12% to -1.29% and the result for bolus insulin changed from -1.02% to -1.51%. The relatively large change in the bolus insulin estimate is not surprising as the 4T study was the only randomized controlled trial (RCT) that investigated this drug class.

**body weight; 18 RCTs (n = 7,907).**

When added to metformin and a sulfonylurea, basal insulin, biphasic insulin, a rapid-acting insulin analogue, or a thiazolidinedione was associated with a significantly greater increase in body weight than occurred with metformin and a sulfonylurea alone (range 1.9 kg to 5.0 kg). DPP-4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors were weight neutral; whereas, GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss (-1.6 kg, 95% CrI, -2.8 to -0.4). Meglitinides appeared to be trending toward an increase in body weight; however, the wide confidence intervals (CIs) indicate considerable uncertainty in the estimate of effect (2.6 kg [95% CrI, -0.7 to 6.0]).

-----

**Overall Hypoglycemia, 28 RCT (n= 8,553);** An NMA was not performed for this outcome due to the large variation in the control group event rates of overall hypoglycemia

There was a degree of variability in the clinical definitions of this outcome across RCTs. The most common differences were the specific blood glucose threshold for hypoglycemia (range  $\leq 3.0$  mmol/L to  $\leq 4.0$  mmol/L), and whether or not patients were required to validate symptoms of hypoglycemia with self-monitoring of blood glucose. The studies demonstrated that basal insulin, TZDs, DPP-4 inhibitors, and GLP-1 analogues were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with metformin and a sulfonylurea.

**Severe Hypoglycemia; 25 RCTs (n=15,111)**

	<p>Severe hypoglycemia was typically defined as an event requiring third-party assistance.</p> <p>Events of severe hypoglycemia were relatively rare for all drug classes including the insulins, limiting the ability to conduct comparisons across drug classes. Six RCTs compared treatment strategies involving the use of biphasic or basal insulin. The largest was a three-arm trial that randomized patients to treatment with biphasic insulin (BiAsp30), basal insulin (determir), or bolus insulin (aspart), each in addition to continued metformin and sulfonylurea. This RCT reported a statistically significant increase in risk of severe hypoglycemia with bolus insulin versus basal insulin (OR [95% CI], 4.14 (1.36 to 12.59)) and a trend toward more events with biphasic versus basal insulin (OR [95% CI], 2.82 [0.89 to 9.00]).</p> <p><b>Long-term complications of diabetes:</b></p> <p>There were no RCTs designed to assess differences in long-term diabetes-related complications.</p> <p>Anmerkung FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der vorliegende Bericht beinhaltet auch eine Untersuchung der cost-effectiveness. Diese wird hier nicht dargestellt.</li> <li>• An error was identified in the CADTH report <i>Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes —Update</i> published in July 2013. A data entry error occurred in the conduct of CADTH's network meta-analyses for glycated hemoglobin (A1C) for third-line pharmacotherapy. Specifically, the effect size for basal insulin against biphasic insulin from the 4T trial (Holman et al, 2007)<sup>2</sup> was incorrectly entered as -0.5%, when it should have been entered as 0.5%. This document provides a summary of the corrected results for the network meta-analyses. The correction of this error did not alter the overall conclusions regarding the comparative efficacy of the third-line drugs studied with respect to A1C.</li> </ul>
<p>Clar, 2012 [8]</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> <hr/> <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)  7 trials (n= 3398) Dapagliflozin, 6 vs Placebo and 1 vs Glipizide  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&lt;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&lt;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&lt;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 [10]</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% CI -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>

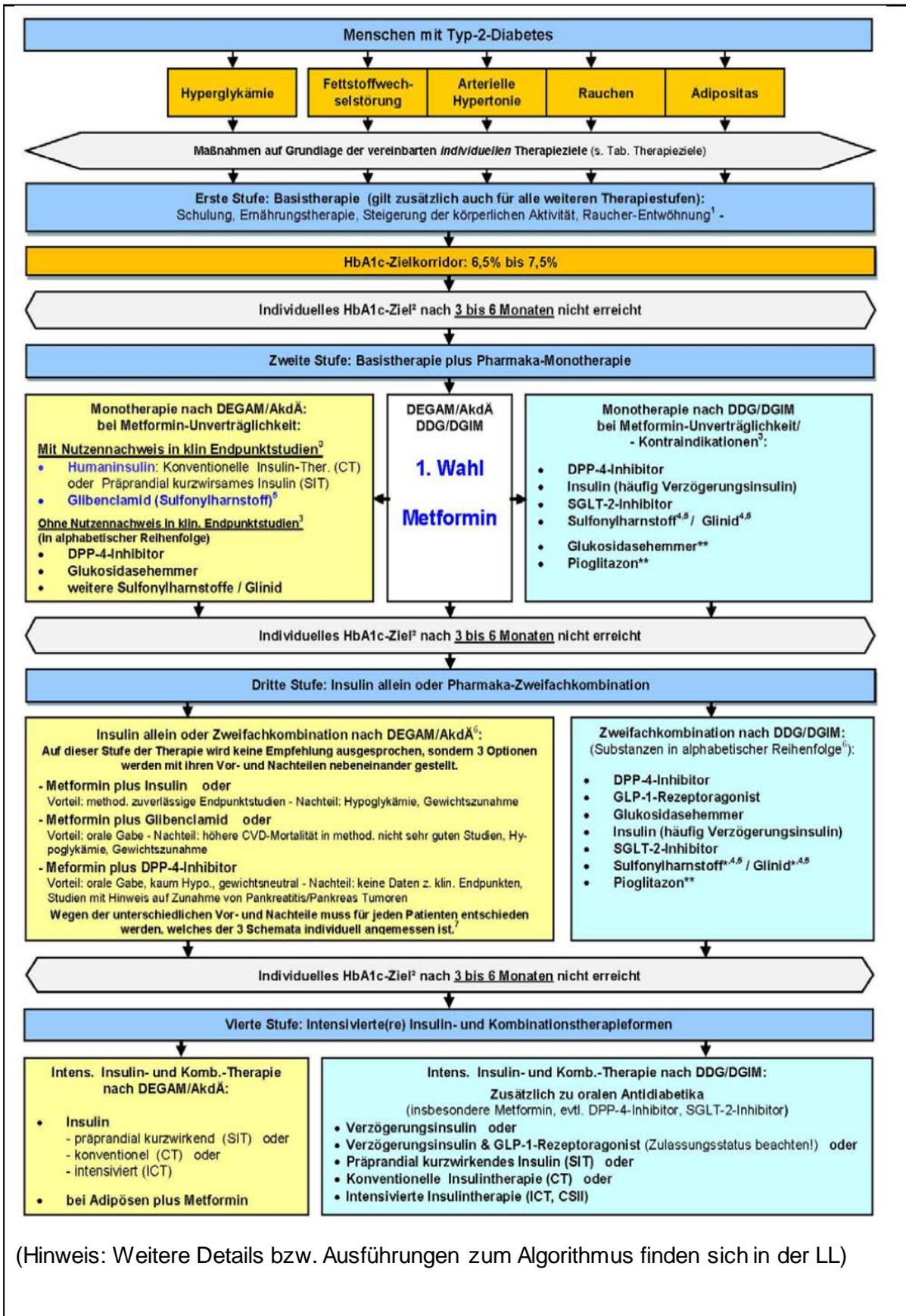
	<p>HOMA-β (4 trials n=1442)</p> <p>HOMA- β (HOMA- β =20 x fasting blood insulin [mIU/L]/[fasting blood glucose (mmol/L)-3.5] %) was used to evaluate the function of islet β cells. No significant difference was observed between sitagliptin and metformin in the influence on HOMA- β (P=0.285, SMD=-0.05, 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 b cells, but sitagliptin is inferior to metformin in improving insulin sensitivity.</p>
<p>Wu, 2013 [65]</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: &gt;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&lt;0.00001] ]</p> <p>FPG: lower reduction in FPG level [MD=0.81, 95% CI (0.60, 1.02), p&lt;0.00001]</p> <p>Weight: lower weight loss [MD=1.51, 95% CI (0.89, 2.13), &lt;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</p>

	<p>(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&lt;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&lt;0.00001]</p> <p>FPG: higher reduction in FPG level [MD=-0.80, 95% CI (-0.87, -0.74), p&lt;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"> <li>• 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.</li> </ul>
<p>Zhuang, 2013 [68]</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: &gt;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 glycosylated 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 (<math>p = 0.21</math>).</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 [58]</p> <p>Langfassung Version 3 (Stand April. 2014)</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><b>Methodik</b></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 (<a href="http://www.versorgungsleitlinien.de">www.versorgungsleitlinien.de</a>), soweit möglich an der Einteilung nach GRADE (<a href="http://www.gradeworkinggroup.org/">http://www.gradeworkinggroup.org/</a>).“</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: 30%;">Formulierung</th> <th style="width: 30%;">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><b>Empfehlungen - Pharmakotherapie</b></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>																				



(Hinweis: Weitere Details bzw. Ausführungen zum Algorithmus finden sich in der LL)

Fortsetzung NVL

Aufgrund unterschiedlicher Konzepte der Experten der die Inhalte der NVL verantwortenden Organisationen – inklusive unterschiedlicher Interpretation und unterschiedlicher

klinischer Gewichtung der berücksichtigten Evidenz – konnte bei einzelnen Schritten der Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes keine Einigung erreicht werden. DDG und DGIM empfehlen ab Stufe 2 des Therapiealgorithmus ein in einigen Punkten vom gemeinsamen Vorschlag der AkdÄ und der DEGAM abweichendes therapeutisches Vorgehen. Die diesbezüglichen Divergenzen der DDG/DGIM und DEGAM/AkdÄ sind transparent in einem Algorithmus getrennt (farblich sichtbar) dargestellt und kommentiert.

---

Orale Antidiabetika

### **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).

Als sehr häufige Nebenwirkungen treten gastrointestinale Beschwerden auf, Geschmacksveränderungen werden als häufige Nebenwirkungen genannt. Kontraindikationen sind wegen des Risikos von letalen Laktatazidosen besonders sorgfältig zu beachten.

- 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. Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen.

### **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. Auf Grund dieses Wirkmechanismus kommt es neben der Blutglukosesenkung (Senkung des HbA1c im Vergleich mit Placebo um 0,54 bis 0,68 %) zu einem Gewichtsverlust (im Mittel um 2 bis 3 kg) sowie zur Reduktion des Blutdrucks (im Mittel 4 mmHg systolisch, 2 mmHg diastolisch).

Die antihyperglykämische Effektivität ist abhängig von der Nierenfunktion (eGFR). Bei Nierenfunktionseinschränkung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wird der Einsatz von Dapagliflozin wegen nachlassender Effektivität nicht mehr empfohlen. Die Gabe von Dapagliflozin wird bei mit Schleifendiuretika therapierten Patienten nicht empfohlen, um eine Volumendepletion zu vermeiden.

Insbesondere danach sowie bei gleichzeitiger Einnahme von Schleifendiuretika können die Patienten durch Flüssigkeitsverlust und Kreatininanstieg (bei über 65-Jährigen in 2,5 % vs. 1,1 % unter Placebo) bedroht werden.

#### Glinide

Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden.

- Glitazone (Thiazolidendione)

Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profiles am 01.11.2010 eingestellt. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses seit April 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden. Die Therapie mit Glitazonen führt zu einer Senkung der prä- und postprandialen Plasmaglukosespiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA1c. In Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums und des unzureichenden Wirksam-

keitsnachweises im Hinblick auf klinische Endpunkte ist Pioglitazon nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) zu empfehlen.

### **Insulintherapie: Indikation und Schemata**

Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bei initialer Stoffwechseldekompensation kann eine primäre Insulintherapie, gegebenenfalls temporär, erforderlich sein.

#### Empfehlungen/Statements

Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die Konsistenz einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb individuell für jeden Patienten gewählt werden.

Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamsten Dosis begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern.

#### Insulintherapieschemata

Es stehen fünf Formen der Insulintherapie zur Wahl:

- BOT: Basalunterstützte orale Therapie = Basalinsulin z. B. vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung oraler Antidiabetika;
- CT: Konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 2 Injektionen eines Mischinsulins (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- SIT: Supplementäre Insulintherapie mit präprandialen Injektionen ohne Basalinsulin (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie mit präprandialen Injektionen mit Basalinsulin, (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika);
- BOT mit GLP-1-Rezeptoragonisten.

Die bei Typ-1-Diabetes eingesetzte kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) kann im Rahmen einer Einzelfallentscheidung eine Rolle spielen.

Vor Einleitung einer Insulintherapie muss der Patient in jedem Fall besonders geschult und die zuverlässige Selbstkontrolle der Plasmaglukose praktiziert und dokumentiert werden.

### **Kombinationstherapie von Insulin und oralen (bzw. pa-**

	<p><b><u>parenteralen) Antidiabetika</u></b></p> <p>Wenn die Möglichkeiten der Basistherapie (körperliche Bewegung, ausgewogene Ernährung, Gewichtsabnahme, Stressbewältigung) für das Individuum ausgeschöpft sind, ist bei entsprechender Verträglichkeit und unter Berücksichtigung der Kontraindikation die Behandlung mit Metformin effektiv und effizient. Wegen der chronischen Progression der Erkrankung ist häufig zur Erreichung des individuellen Therapieziels und zur Minimierung schwerer Nebenwirkungen eine Kombination mit oralen Antidiabetika oder der Injektion plasmaglukosesenkender Pharmaka notwendig. Im Verlauf der Erkrankung benötigen viele Menschen mit Typ-2-Diabetes zur Erreichung ihres Therapieziels Insulin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen plasmaglukosesenkenden Prinzipien. Die Wahl der Therapiekombinationen oder der verschiedenen Insulintherapiemöglichkeiten ist nicht mit klinischen Endpunkten belegt. Daher richtet sich die Auswahl von Kombinationstherapie oder Insulinmonotherapie nach Patientenpräferenzen, individueller Verträglichkeit und Kontraindikationen, Hypoglykämierisiko, Körpergewicht, und der Heterogenität der Erkrankung. Jede Therapieform ist häufig zeitlich begrenzt und bedarf einer Therapieeskalation oder Modifikation im Laufe der Erkrankung und sollte stets die Reduktion des gesamten kardiovaskulären Risikos des Einzelnen berücksichtigen.</p> <p><b><u>Parenterale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte</u></b></p> <p><b>GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga)</b></p> <p>Die plasmaglukosesenkende Wirkung und die Verminderung des HbA1c ist für die GLP-1- Rezeptoragonisten (Exenatide, Exenatide LAR, Liraglutid und Lixisenatide) in klinischen Studien gezeigt worden. GLP-1-Rezeptoragonisten besitzen aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.</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="563 1928 1362 2080"> <tr> <th colspan="2">Kategorien zur Evidenz</th> </tr> <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 kontrollier-</td> </tr> </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 kontrollier-
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 kontrollier-				

		ter 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.
<p>Zusammenfassend lassen sich aus den klinischen Studien folgende Empfehlungen ableiten:</p> <p>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.</p> <p><u>Metformin</u> 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. (↑↑)</p> <p>Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin werden Sulfonylharnstoffe empfohlen.</p> <p><u>Sulfonylharnstoffe (SH)</u>: 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. (↑)</p> <p>Für neuere Antidiabetika konnte bislang im Vergleich zu älteren Wirkstoffen (Metformin, Sulfonylharnstoffe) keine therapeutische Überlegenheit hinsichtlich mikro- oder makrovaskulärer Endpunkte gesichert werden.</p> <p><u>Glinide</u> 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. (↔)</p>		

	<p><u>Glitazone</u> (<i>Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet</i>)</p> <p><u>Gliptine</u> (Dipeptidyl- Peptidase-4-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren)  In 12- bis 24-wöchigen plazebokontrollierten Studien führten Sitagliptin und Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer signifikanten Reduktion von Nüchternblutzucker und HbA1c. (↑↑)  Ergebnisse zu relevanten klinischen Endpunkten wie z. B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/ Mortalität liegen für Gliptine nicht vor. (↔)</p> <p><u>Alpha-Glukosidase-Hemmer</u>: Die dosisabhängige Senkung der postprandialen Hyperglykämie ist gut belegt. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass Acarbose auch den Blutglukosenüchternwert und das HbA1c reduziert. (↑↑)  Die Beeinflussung klinischer Endpunkte wie z. B. die Reduktion von Gesamt- oder diabetesbedingter Mortalität oder diabetesbedingten Komplikationen ist bei Typ-2-Diabetikern für Alpha-Glukosidase-Hemmer nicht belegt. (↔)</p>																
<p>SIGN, 2010 [61]</p> <p>Management of diabetes - A national clinical guideline</p>	<p>SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p>Fragestellung  This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of diabetes.</p> <p>Methodik  Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche  Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite)</p> <table border="1" data-bbox="544 1456 1361 2076"> <thead> <tr> <th colspan="2">LEVELS OF EVIDENCE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1<sup>++</sup></td> <td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1<sup>+</sup></td> <td>Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1<sup>-</sup></td> <td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td>2<sup>++</sup></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<sup>+</sup></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> <tr> <td>2<sup>-</sup></td> <td>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Non-analytic studies, eg case reports, case series</td> </tr> </tbody> </table>	LEVELS OF EVIDENCE		1 <sup>++</sup>	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	1 <sup>+</sup>	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	1 <sup>-</sup>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias	2 <sup>++</sup>	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 <sup>+</sup>	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 <sup>-</sup>	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
LEVELS OF EVIDENCE																	
1 <sup>++</sup>	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias																
1 <sup>+</sup>	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias																
1 <sup>-</sup>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias																
2 <sup>++</sup>	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 <sup>+</sup>	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 <sup>-</sup>	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 <sup>++</sup> , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>++</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies 1 <sup>++</sup> or 1 <sup>+</sup>
C	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>++</sup>
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>+</sup>
Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes	
<u>Metformin:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A)</li> </ul>	
<u>Sulfonylharnstoffe:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>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).</li> </ul>	
<u>(Thiazolidinedione: Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))</u>	
<u>DPP-4 Inhibitoren:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die Blutglukose Kontrolle zu verbessern (Empfehlungsgrad A)</li> </ul>	
<u>Alpha-glukosidase Inhibitoren:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Alpha-Glukosidase Inhibitoren können als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden, wenn sie vertragen werden (Empfehlungsgrad B).</li> </ul>	
<u>Meglitinide: Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.</u>	
<u>Glucagon Like Peptide (GLP)-1:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) die be-</li> </ul>	

	<p>reits 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).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidinedione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup>) zu erzielen (Empfehlungsgrad A).</li> </ul> <p><u>Insulin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffe sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung glykämische Kontrolle) (Empfehlungsgrad A).</li> <li>• 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).</li> <li>• 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).</li> </ul>
<p>NICE, 2009 [57]</p> <p>Type 2 diabetes The management of type 2 diabetes NICE clinical guideline 87</p> <p>Issued: May 2009 last modified: July 2014</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>Teilweise wurden die Empfehlungen in der „clinical guideline Type 2 diabetes newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes“ aktualisiert. (The guideline gives details of the methods and the evidence used to develop the recommendations.)</p> <p>Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung:</p> <p><b>Metformin</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Start metformin treatment in a person who is overweight or obese (tailoring the assessment of body-weight-associated risk according to ethnic group)</li> </ul>

and whose blood glucose is inadequately controlled by lifestyle interventions (nutrition and exercise) alone.

- Consider metformin as an option for first-line glucose-lowering therapy for a person who is not overweight.
- Continue with metformin if blood glucose control remains or becomes inadequate and another oral glucose-lowering medication (usually a sulfonylurea) is added.
- Step up metformin therapy gradually over weeks to minimise risk of gastrointestinal (GI) side effects. Consider a trial of extended-absorption metformin tablets where GI tolerability prevents continuation of metformin therapy.
- The benefits of metformin therapy should be discussed with a person with mild to moderate liver dysfunction or cardiac impairment so that: - due consideration can be given to the cardiovascular-protective effects of the drug; - an informed decision can be made on whether to continue or stop the metformin.

#### **Insulin secretagogues**

- Consider a sulfonylurea as an option for first-line glucose-lowering therapy if:
  - the person is not overweight
  - the person does not tolerate metformin (or it is contraindicated)
  - **or** a rapid response to therapy is required because of hyperglycaemic symptoms.
- Add a sulfonylurea as second-line therapy when blood glucose control remains or becomes inadequate with metformin.
- Continue with a sulfonylurea if blood glucose control remains or becomes inadequate and another oral glucose-lowering medication is added.
- Prescribe a sulfonylurea with a low acquisition cost (but not glibenclamide) when an insulin secretagogue is indicated.
- When drug concordance is a problem, offer a once-daily, long-acting sulfonylurea.
- Educate a person being treated with an insulin secretagogue, particularly if renally impaired, about the risk of hypoglycaemia.

#### **Rapid-acting insulin secretagogues**

- Consider offering a rapid-acting insulin secretagogue to a person with an erratic lifestyle.

#### **Acarbose**

- Consider acarbose for a person unable to use other oral glucose-lowering medications.

#### **DPP-4 inhibitors (sitagliptin, vildagliptin)**

Consider adding a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) instead of a sulfonylurea as second-line therapy to first-line metformin when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c  $\geq$  6.5%, or other higher level agreed with the individual) if:

- the person is at significant risk of hypoglycaemia or its consequences (for example, older people and people in certain jobs [for example, those working at heights or with heavy machinery] or people in certain social circumstances [for example, those living alone]),
- or the person does not tolerate a sulfonylurea or a sulfonylurea is contraindicated.

Consider adding a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) as second-line therapy to first-line sulfonylurea monotherapy when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c  $\geq$  6.5%, or other higher level agreed with the individual) if:

- the person does not tolerate metformin, or metformin is contraindicated.

Consider adding sitagliptin as third-line therapy to first-line metformin and a second-line sulfonylurea when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c  $\geq$  7.5% or other higher level agreed with the individual) and insulin is unacceptable or inappropriate.

Only continue DPP-4 inhibitor therapy (sitagliptin, vildagliptin) if the person has had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 0.5 percentage points in HbA1c in 6 months).

Discuss the potential benefits and risks of treatment with a DPP-4 inhibitor (sitagliptin, vildagliptin) with the person to enable them to make an informed decision.

#### **GLP-1 mimetic (exenatide)**

Consider adding a GLP-1 mimetic (exenatide) as third-line therapy to first-line metformin and a second-line sulfonylurea when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c  $\geq$  7.5%, or other higher level agreed with the individual), and the person has:

- a body mass index (BMI)  $\geq$  35.0 kg/m<sup>2</sup> in those of

	<p>European descent (with appropriate adjustment for other ethnic groups) and specific psychological</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• or medical problems associated with high body weight, or a BMI &lt; 35.0 kg/m<sup>2</sup>, and therapy with insulin would have significant occupational implications or weight loss would benefit other significant obesity-related comorbidities.</li> </ul> <p>Only continue GLP-1 mimetic (exenatide) therapy if the person has had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 1.0 percentage point in HbA1c and a weight loss of at least 3% of initial body weight at 6 months).</p> <p><b>Glucose control: insulin therapy</b>  <b>Oral agent combination therapy with insulin</b></p> <p>When starting basal insulin therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• continue with metformin and the sulfonylurea (and acarbose, if used)</li> <li>• review the use of the sulfonylurea if hypoglycaemia occurs.</li> </ul> <p>When starting pre-mixed insulin therapy (or mealtime plus basal insulin regimens):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• continue with metformin</li> <li>• continue the sulfonylurea initially, but review and discontinue if hypoglycaemia occurs.</li> </ul> <p><b>Insulin therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discuss the benefits and risks of insulin therapy when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c ≥ 7.5% or other higher level agreed with the individual) with other measures. Start insulin therapy if the person agrees.</li> <li>• For a person on dual therapy who is markedly hyperglycaemic, consider starting insulin therapy in preference to adding other drugs to control blood glucose unless there is strong justification not to.</li> <li>• When starting insulin therapy, use a structured programme employing active insulin dose titration</li> </ul> <p>Initiate insulin therapy from a choice of a number of insulin types and regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Begin with human NPH insulin injected at bed-time or twice daily according to need. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider, as an alternative, using a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insu-</li> </ul> </li> </ul>
--	--

	<p>lin glargine) if:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• the person needs assistance from a carer or healthcare professional to inject insulin, and use of a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) would reduce the frequency of injections from twice to once daily,</li> <li>• or the person's lifestyle is restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes,</li> <li>• or the person would otherwise need twice-daily NPH insulin injections in combination with oral glucose-lowering drugs,</li> <li>• or the person cannot use the device to inject NPH insulin.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider twice-daily pre-mixed (biphasic) human insulin (particularly if HbA1c <math>\geq</math> 9.0%). A once-daily regimen may be an option.</li> <li>• Consider pre-mixed preparations that include short-acting insulin analogues, rather than pre-mixed preparations that include short-acting human insulin preparations, if: a person prefers injecting insulin immediately before a meal, or hypoglycaemia is a problem, or blood glucose levels rise markedly after meals.</li> <li>• Consider switching to a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) from NPH insulin in people: who do not reach their target HbA1c because of significant hypoglycaemia, or who experience significant hypoglycaemia on NPH insulin irrespective of the level of HbA1c reached, or who cannot use the device needed to inject NPH insulin but who could administer their own insulin safely and accurately if a switch to a long-acting insulin analogue were made, or who need help from a carer or healthcare professional to administer insulin injections and for whom switching to a long-acting insulin analogue would reduce the number of daily injections.</li> </ul>
<p>American Diabetes Association, 2014 [1]  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 ge-</p>

sonderten Dokument online)

Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche  
Suchzeitraum bis 2013 (Update einer älteren Version)

GoR: ohne Gewichtung

LoE

ADA evidence grading system for clinical practice recommendation	
A	<p>Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted multicenter trial</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul> <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"> <li>• Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions</li> <li>• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis</li> </ul>
B	<p>Supportive evidence from well-conducted cohort studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry</li> <li>• Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies</li> </ul> <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"> <li>• Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results</li> <li>• Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls)</li> <li>• Evidence from case series or case reports</li> </ul> <p>Conflicting evidence with the weight of evidence supporting recommendation</p>
E	Expert consensus or clinical experience

Pharmacological Therapy for Hyperglycemia in Type 2 Diabetes

Recommendations

- Metformin, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacological agent for type 2 diabetes. (A)
- In newly diagnosed type 2 diabetic patients with markedly symptomatic and/or elevated blood glucose levels or A1C, consider insulin therapy, with or without additional agents, from the outset. (E)
- If noninsulin monotherapy at maximum tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3 months, add a second oral agent, a gluca-

	<p>gon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist, or insulin. (A)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• Due to the progressive nature of type 2 diabetes, insulin therapy is eventually indicated for many patients with type 2 diabetes. (B)</li> </ul> <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>
--	---

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 30.08.2014**

#	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
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: [Insulin] 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 Medline (PubMed) am 30.08.2014**

#	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] OR alpha-Glucosidases[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 ("2009/08/01"[PDAT] : "2014/08/30"[PDAT])

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.08.2014

#	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
24	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title])
25	(#24) AND ("2009/08/01"[PDAT] : "2014/08/30"[PDAT])

## Literatur:

### Reference List

- 1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014; 7 (Suppl 1): 14-80. [http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement\\_1/S14.full.pdf+html](http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full.pdf+html), Zugriff am 02.09.2014.
- 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 (AKDÄ). Diabetes Mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Therapieempfehlungen). Berlin (Ger): AKDÄ 2009; Arzneiverordnung in der Praxis Band 36, Sonderheft 1. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf#page=1&view=fitB>, Zugriff am 23.09.2014.
- 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 [Internet]. Rockville,MD (USA): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011; AHRQ Comparative Effectiveness Reviews (Report No.: 11-EHC038-EF).
- 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 pharmacotherapy for type 2 diabetes erratum. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2014; (3): <http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes%20Update%20-%20Erratum%20-%20Third-line.pdf>, Zugriff am 22.09.2014.
- 7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes - Update. Ottawa (CAN): The Agency 2013; 3 (1b): (CADTH optimal use report). [http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512\\_Diabetes%20Update\\_Third-line\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes%20Update_Third-line_e.pdf), Zugriff am 23.09.2014.
- 8. 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): e001007.
- 9. 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; 14 (8): 762-7.

- 10. 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.
- 11. 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): G-BA 2005; <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-7/2005-08-15-RSAV12.pdf>, Zugriff am 22.09.2014.
- 12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin (Ger): G-BA 2008; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/736/>, Zugriff am 22.09.2014.
- 13. 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): G-BA 2008; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/654/>, Zugriff am 22.09.2014.
- 14. 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):G-BA 2008; [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-588/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-588/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_TrG.pdf), Zugriff am 22.09.2014.
- 15. 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): G-BA 2008; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf), Zugriff am 22.09.2014.
- 16. 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): G-BA 2010; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/>, Zugriff am 22.09.2014.
- 17. 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): G-BA 2010; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1142/>, Zugriff am 22.09.2014.

- 18. 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): G-BA 2010; [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17\\_AM-RL3\\_Glitazone\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf), Zugriff am 22.09.2014.
- 19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): G-BA 2010; [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3\\_Insulinanaloga\\_Typ2\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf), Zugriff am 22.09.2014.
- 20. 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): G-BA 2012; [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Linagliptin\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf), Zugriff am 22.09.2014.
- 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 - Linagliptin (Absatz 5b, erneute Nutzenbewertung). Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1713/>, Zugriff am 22.09.2014.
- 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 - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1827/>, Zugriff am 22.09.2014.
- 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 - Sitagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1822/>, Zugriff am 22.09.2014.
- 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 - Vildagliptin/Metformin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1826/>, Zugriff am 22.09.2014.
- 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 – Dapagliflozin. Berlin (Ger): G-BA 2013;

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/#tab/beschluesse>,  
Zugriff am 22.09.2014.

- 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-Sitagliptin/ Metformin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1823/>, Zugriff am 22.09.2014.
- 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 - Vildagliptin. Berlin (Ger): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1824/>, Zugriff am 22.09.2014.
- 28. 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): G-BA 2013; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1825/>, Zugriff am 22.09.2014.
- 29. 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):G-BA 2013; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1705/>, Zugriff am 22.09.2014.
- 30. 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/ Metformin vom 07.08.2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2043/2014-08-07\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_Metformin\\_2014-02-15-D-097.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2043/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097.pdf), Zugriff am 01.09.2014.
- 31. 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; 14 (12): 1061-72.
- 32. 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; (334): e1771.
- 33. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrøm LH, Almdal T. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 4
- 34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-04 Vers. 1.0. Köln (Ger): IQWiG 2005;

[https://www.iqwig.de/download/A05-04\\_Abschlussbericht\\_Kurzwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Typ\\_2\\_Diabetes\\_mellitus.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf), Zugriff am 01.09.2014.

- 35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report A05-23 Vers.1.0. Köln (Ger): IQWiG 2007; [https://www.iqwig.de/download/A05-23\\_Rapid\\_Report\\_Bewertung\\_des\\_therapeutischen\\_Nutzen\\_von\\_Exenatide.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertung_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf), Zugriff am 22.09.2014.
- 36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-05A Vers. 1.0. Köln (Ger): IQWiG 2008; [https://www.iqwig.de/download/A05-05A\\_AB\\_Glitazone\\_zur\\_Behandlung\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf), Zugriff am 01.09.2014.
- 37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht A05-05C Vers.1.0. Köln (Ger): IQWiG 2009; <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a05-05c-glinide-zur-behandlung-des-diabetes-mellitus-typ-2.1187.html>, Zugriff am 01.09.2014.
- 38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-03 Vers.1.1. Köln (Ger): IQWiG 2009; [https://www.iqwig.de/download/A05-03\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2\\_V1.1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf), Zugriff am 22.09.2014.
- 39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A11-19 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2011; (IQWiG-Berichte - Nr. 111). [https://www.iqwig.de/download/A11-19\\_Linagliptin\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.PDF](https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF), Zugriff am 01.09.2014.
- 40. 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): IQWiG 2011; [https://www.iqwig.de/download/A05-07\\_Rapid-Report\\_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf), Zugriff am 01.09.2014.
- 41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (A12-11 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2012; [https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12\\_11\\_linagliptin\\_erneute\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_absatz\\_5b\\_sgb\\_v\\_dossierbewertung.2694.html](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 01.09.2014.
- 42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A12-18 Dapagliflozin (A13-18). Köln (Ger): IQWiG 2013;

[https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13\\_18\\_addendum\\_zum\\_auftrag\\_a12\\_18\\_dapagliflozin.3660.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_18_addendum_zum_auftrag_a12_18_dapagliflozin.3660.html), Zugriff am 01.09.2014.

- 43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A13-16 Vildagliptin (A13-30). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 188).[https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13\\_30\\_addendum\\_zum\\_auftrag\\_a13\\_16\\_vildagliptin.3743.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_30_addendum_zum_auftrag_a13_16_vildagliptin.3743.html), Zugriff am 01.09.2014.
- 44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A13-17 Vildagliptin/Metformin (A13-31). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 189).[https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13\\_31\\_addendum\\_zum\\_auftrag\\_a13\\_17\\_vildagliptin/metformin.3744.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_31_addendum_zum_auftrag_a13_17_vildagliptin/metformin.3744.html), Zugriff am 01.09.2014.
- 45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-18 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; [https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a12\\_18\\_dapagliflozin\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_sgb\\_v\\_dossierbewertung.3218.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a12_18_dapagliflozin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3218.html), Zugriff am 01.09.2014.
- 46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-01 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 174).[https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13\\_01\\_saxagliptin\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_sgb\\_v\\_dossierbewertung.3644.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_01_saxagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3644.html), Zugriff am 01.09.2014.
- 47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A12-16 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 152).[https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a12\\_16\\_saxagliptin/metformin\\_wirkstoffkombination\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_sgb\\_v\\_dossierbewertung.3049.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a12_16_saxagliptin/metformin_wirkstoffkombination_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3049.html), Zugriff am 01.09.2014.
- 48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-12 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 167).[https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13\\_12\\_saxagliptin/metformin\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_sgb\\_v\\_dossierbewertung.3651.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_12_saxagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3651.html), Zugriff am 01.09.2014.
- 49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-02 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte - Nr. 175).[https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13\\_02\\_sitagliptin\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_sgb\\_v\\_dossierbewertung.3652.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_02_sitagliptin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3652.html), Zugriff am 01.09.2014.

[ung/a13\\_02\\_sitagliptin\\_nutzenbewertung\\_gemass\\_35a\\_sgb\\_v\\_dossierbewertung.3649.html](#), Zugriff am 01.09.2014.

- 50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-03 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 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](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_03_sitagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3650.html), Zugriff am 01.09.2014.
- 51. 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](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.
- 52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vildagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-17 Dossierbewertung). Köln (Ger): IQWiG 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](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a13_17_vildagliptin/metformin_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3639.html), Zugriff am 01.09.2014.
- 53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dapagliflozin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-07). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014; (IQWiG-Berichte Nr. 220): [https://www.iqwig.de/download/A14-07\\_Dapagliflozin-Metformin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-07_Dapagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 01.09.2014.
- 54. 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.
- 55. 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.
- 56. 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* 2014; 16 (5): 457-66.
- 57. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes (CG 87, Issued: May 2009 last modified: July 2014). London (UK): NICE 2009; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg87/resources/guidance-type-2-diabetes-pdf>, Zugriff am 02.09.2014.

- 58. Nationales VersorgungsLeitlinien-Programm der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ - 2 - Diabetes. Langfassung, Version 3.0 Stand: 04/2014 (NVL-001g). Berlin (Ger): AWMF 2014; [http://versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf&Inkname=nvl\\_dm2\\_therapie\\_lang](http://versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf&Inkname=nvl_dm2_therapie_lang), Zugriff am 01.09.2014.
- 59. 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.
- 60. 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.
- 61. 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 02.09.2014.
- 62. 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).
- 63. 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).
- 64. van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Obesity and Metabolism* 2009; 11 (5): 415-32.
- 65. 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.
- 66. Zhang Q, Dou J, Lu J. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; epub.
- 67. Zhang Y, Hong J, Chi J, Gu W, Ning G, Wang W. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30 (3): 241-56.
- 68. 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.

### 3. Addendum des IQWiG



IQWiG-Berichte – Nr. 327

## **Insulin degludec/Liraglutid (Addendum zum Auftrag A15-15)**

### **Addendum**

Auftrag: A15-36  
Version: 1.0  
Stand: 24.09.2015

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Katrin Nink
- Lars Beckmann
- Petra Kohlepp
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Insulin degludec, Liraglutid, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung  
**Keywords:** Insulin degludec, Liraglutide, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	iv
Abbildungsverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der Studie DUAL V.....	2
2.1 Studiendesign.....	2
2.2 Relevanz der Studie für die Fragestellung.....	3
2.3 Tabellarische Darstellung der Ergebnisse.....	9
3 Literatur.....	11

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec/Liraglutid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin .....	9
Tabelle 2: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec/Liraglutid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin .....	10

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf des HbA1c-Wertes in der Studie DUAL V (Full analysis set, LOCF).....	6
Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der symptomatischen Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl) in der Studie DUAL V.....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
E	Einheiten
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Hämoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last observation carried forward
MW	Mittelwert
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	orale Antidiabetika
PG	Plasmaglukose
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standardabweichung

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.09.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-15 (Insulin degludec/Liraglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Das vorliegende Addendum bezieht sich auf Fragestellung A2 der Dossierbewertung: Die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination aus Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen OAD in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend. Der pU hatte in seinem Dossier [2] für diese Fragestellung Ergebnisse der Studie NN9068-3952 (DUAL V, im Folgenden als Studie DUAL V bezeichnet) vorgelegt. Auf Basis der Informationen im Dossier wurde die Studie als nicht geeignet bewertet, um die vorliegende Fragestellung zu beantworten. Dies ist darin begründet, dass die Patienten in der Vergleichsgruppe keine sinnvolle Eskalation ihrer Therapie erhalten haben und dadurch in der Studie DUAL V ein unfairer Vergleich vorliegt [1].

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren sowie im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde hingegen insbesondere von Seiten des pU argumentiert, dass die in der Studie angewendete Intensivierung der bisherigen Therapiestrategie im Vergleichsarm eine angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung darstelle [3].

Unter Berücksichtigung der im schriftlichen Stellungnahmeverfahren sowie der mündlichen Anhörung vorgebrachten Argumente zur Therapieintensivierung im Vergleichsarm der Studie DUAL V hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der durch den pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Daten zur Studie DUAL V beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung der Studie DUAL V

In den folgenden Abschnitten wird auftragsgemäß die Studie DUAL V bewertet. Tabellarische Darstellungen der Studiencharakteristika sowie der Charakterisierungen der Interventionen und der Studienpopulation finden sich in Anhang A der Dossierbewertung A15-15 [1].

### 2.1 Studiendesign

Bei der Studie DUAL V handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle ( $7,0 \% \leq \text{HbA1c} \leq 10 \%$ ) trotz Behandlung mit Insulin glargin + Metformin (Basalinsulin + OAD). Die Behandlung sollte gemäß der Einschlusskriterien der Studie seit mindestens 90 Tagen vor dem Screening bestehen. Insulin glargin sollte dabei während der letzten 56 Tage vor dem Screening bei einer stabilen Tagesdosis von 20-50 Einheiten (E) gelegen haben ( $\pm 10 \%$  individuelle Abweichung), die Metformin-Dosis sollte seit mindestens 90 Tagen stabil gewesen sein ( $\geq 1500$  mg oder maximal tolerierte Dosis).

Insgesamt wurden 557 Patienten randomisiert, davon 278 Patienten in den Insulin degludec/Liraglutid-Arm und 279 Patienten in den Insulin glargin-Arm. Die Studie umfasste eine Screeningphase von 2 Wochen. Die Behandlungsphase betrug 26 Wochen. Patientenrelevante Endpunkte der Studie waren Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen einschließlich Hypoglykämien.

#### Interventionen

Die Patienten in der Studie erhielten nach Randomisierung entweder die fixe Kombination Insulin degludec/Liraglutid oder führten die bisherige Therapie mit Insulin glargin fort. Beide Interventionen wurden 1-mal täglich subkutan verabreicht. Die Startdosis von Insulin degludec/Liraglutid betrug dabei 16 Dosisschritte, was der empfohlenen Startdosis bei Umstellung von einer Basalinsulintherapie entspricht [4]. Im Kontrollarm wurde die Behandlung mit Insulin glargin in der vor Studienbeginn verabreichten Dosis fortgeführt. In beiden Studienarmen wurde die Dosis 2-mal pro Woche anhand der Nüchternplasmaglukose auf einen Zielwert von 4,0-5,0 mmol/l (72-90 mg/dl) titriert. Für Insulin glargin wurde keine maximale Dosis festgelegt, während die Insulin-Dosis für Insulin degludec/Liraglutid gemäß Fachinformation auf 50 Dosisschritte (entsprechen 50 E Insulin degludec und 1,8 mg Liraglutid) begrenzt war. In beiden Studienarmen setzten die Patienten ihre bisherige Behandlung mit dem OAD Metformin mit der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie vor Beginn der Studie fort.

#### Charakterisierung der Studienpopulationen

Die Charakteristika der Studienpopulationen wie Alter, Gewicht und BMI waren im Wesentlichen zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 16 in [1]). Es

waren jeweils etwa zur Hälfte Frauen und Männer in den Studienarmen eingeschlossen. Die Patienten waren im Mittel seit rund 11 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt. Der mittlere HbA1c-Ausgangswert lag zu Studienbeginn in beiden Studienarmen bei rund 8,3 %. Der Anteil der Studienabbrecher war allerdings im Insulin degludec/Liraglutid-Arm mit 10,1 % doppelt so hoch wie im Insulin glargin-Arm (5,0 %).

## 2.2 Relevanz der Studie für die Fragestellung

In der Dossierbewertung A15-15 wurde die Studie DUAL V als nicht geeignet bewertet, um einen Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Die Gründe hierfür lagen darin, dass die Studie DUAL V zwar die Fragestellung der Zulassung untersucht (Wirksamkeit: Eskalation mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Fortführung der unzureichenden Therapie), nicht jedoch die Fragestellung der Nutzenbewertung (Zusatznutzen: Eskalation mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Eskalation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Während die Patienten in der Studie DUAL V im Interventionsarm eine Intensivierung ihrer Therapie durch die zusätzliche Gabe von Liraglutid (zu Basalinsulin und Metformin) erhielten, blieb die Therapiestrategie im Vergleichsarm unverändert. Die Therapie mit Basalinsulin (Insulin glargin) + Metformin wurde fortgeführt, wobei die Dosis des Basalinsulins anhand der Nüchternplasmaglukosewerte analog zum Interventionsarm titriert wurde. Eine Fortführung der bestehenden Therapiestrategie im Vergleichsarm ist in der vorliegenden Situation jedoch nicht sinnvoll und führt zu einem unfairen Vergleich, da diese Therapiestrategie schon zuvor offenbar unzureichend war [1].

In den schriftlichen Stellungnahmen sowie im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde hingegen insbesondere argumentiert, dass:

- das IQWiG in der Bewertung der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin eine Steigerung der Insulindosis ausdrücklich als angemessene Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie anerkannt habe [3],
- die eingeschlossenen Patienten mit bestehender Therapie zwar nicht ausreichend therapiert aber noch nicht austherapiert waren [3] sowie
- nicht für alle Patienten komplexere Therapieformen wie eine intensiviertere Insulintherapie (ICT) geeignet seien [3,5].

Auf die dargestellten Argumente wird im Folgenden näher eingegangen.

### Konsistenter Umgang mit Insulinstudien in der Nutzenbewertung

Der Argumentation des pU, dass eine Steigerung der Insulindosis bereits in einer früheren Dossierbewertung anerkannt worden sei, wird nicht gefolgt. Anders als vom pU dargestellt wurde in der Dossierbewertung A13-03 zu Sitagliptin/Metformin beschrieben, dass für eine patientenindividuelle Optimierung unterschiedliche Insulin-Therapieschemata medizinisch

sinnvoll sein können. Neben einer Insulindosissteigerung werden hier beispielhaft die konventionelle Insulin-Therapie wie auch eine ICT genannt [6]. Für die betreffende Fragestellung der Nutzenbewertung A13-03 wurden vielmehr sogar nur Studien eingeschlossen, in denen die Patienten die Möglichkeit der Therapieoptimierung auf patientenindividueller Basis (inklusive Wechsel des Therapietyps und -regimes) haben. In der Studie DUAL V stand den Patienten im Kontrollarm mit der Dosissteigerung von Insulin glargin jedoch nur eine von mehreren möglichen Optionen zur patientenindividuellen Optimierung der Therapie zur Verfügung.

#### **Angemessene Therapieoptimierung hängt von individueller Situation der Patienten ab**

Um Aussagen zum Zusatznutzen aus der Studie DUAL V ableiten zu können, müsste für alle Patienten in der Studie die Insulindosissteigerung die Therapieoptimierung der Wahl darstellen. Der pU argumentiert hierzu, dass die eingeschlossenen Patienten mit der bestehenden Therapie zwar nicht ausreichend therapiert aber noch nicht austherapiert gewesen seien. Dies lässt sich jedoch weder aus den Einschlusskriterien der Studie noch den vorliegenden Informationen zu Patientencharakteristika ableiten. Vielmehr ist aufgrund der Einschlusskriterien (Basalinsulin seit mindestens 90 Tagen, seit mindestens 56 Tagen stabile Dosis) zu vermuten, dass sehr unterschiedliche Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die in unterschiedlichem Umfang bereits Anpassungen ihrer Therapie mit Basalinsulin erfahren haben. Die Therapiebedürfnisse dieser Patienten dürften sich daher sehr unterscheiden und es ist zu erwarten, dass in relevantem Umfang Patienten eingeschlossen wurden, die von einer weiteren Dosissteigerung innerhalb ihrer bestehenden Therapiestrategie allenfalls kurzfristig profitieren können. Daneben wäre eine Therapieentscheidung auch immer von patientenindividuellen Therapiezielen abhängig [7].

#### **Abgrenzung von Patientengruppen**

Alternativ könnten Aussagen zum Zusatznutzen aus der Studie DUAL V abgeleitet werden, wenn es abgrenzbare Gruppen von Patienten gäbe, für die eine Insulindosissteigerung die Therapieoptimierung der Wahl darstellte. Auf Basis der vorliegenden Informationen lässt sich jedoch keine Patientengruppe abgrenzen, für die aufgrund ihrer Vorbehandlung und Behandlungsbedürftigkeit eine Anpassung der Therapie durch eine Insulindosissteigerung innerhalb der bestehenden Therapie mit Basalinsulin als sinnvoller Vergleich zu einer Intervention mit Insulin degludec/Liraglutid angenommen werden kann. Um eine solche Patientengruppe abzugrenzen, wären insbesondere Informationen zur Dauer der bisherigen Basalinsulintherapie und bereits durchgeführter Anpassungsschritte erforderlich. Diese liegen nach Angaben des pU in der mündlichen Anhörung für die Studie DUAL V nicht vor. Zudem wären auch hier zusätzlich Informationen zu den patientenindividuellen Bedürfnissen und Therapiezielen erforderlich, um abschätzen zu können, ob eine Dosiserhöhung in der bestehenden Therapiestrategie für die jeweiligen Patienten eine sinnvolle Therapieeskalation darstellt.

#### **Therapieziele der Studie DUAL V erfordern Strategiewechsel**

Der pU argumentiert des Weiteren, dass nicht für alle Patienten komplexere Therapieformen wie eine intensivierete Insulintherapie (ICT) geeignet seien. Dieses Argument begründet ebenfalls keine Eignung der Studie DUAL V für die vorliegende Bewertung. Es ist zwar nachvollziehbar, dass die ICT mit mehrfachen Gaben von prandialem Insulin zu den Mahlzeiten zusätzlich zum Basalinsulin für die Patienten einen höheren Aufwand bedeutet, sodass diese für bestimmte, zum Beispiel ältere Patienten, nicht mehr infrage kommt. Dennoch ist zu beachten, dass die ICT nicht die einzige alternative Insulinstrategie zu Basalinsulin darstellt. Beispielsweise wäre eine konventionelle Therapie mit Mischinsulin deutlich weniger komplex als die ICT. Doch auch diese Option stand in der Studie nicht zur Verfügung.

Zudem ist das Design der Studie DUAL V gerade nicht darauf angelegt, eine therapeutische Alternative für Patienten aufzuzeigen, für die eine Therapiestrategie wie die ICT nicht mehr infrage kommt. Bei diesen Patienten ist zu vermuten, dass sie nur noch moderate Verbesserungen ihrer Blutzuckereinstellung mit einfachen therapeutischen Maßnahmen erzielen wollen. Dafür waren in der Studie DUAL V zu straffe Therapieziele vorgegeben: In beiden Studienarmen wurde die Dosis 2-mal pro Woche anhand der Nüchternplasmaglukose auf einen Zielwert von 4,0-5,0 mmol/l (71-90 mg/dl) titriert. Dieser Wert liegt deutlich unter den durch die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapie des Typ-2-Diabetes benannten Orientierungsgrößen (5,6-6,9 mmol/l bzw. 100-125 mg/dl) zum Erreichen eines durch die Leitlinie empfohlenen HbA1c-Zielkorridors von 6,5 % bis 7,5 % [7]. Auch wenn möglicherweise einzelne Patienten in der vorliegenden Studie zunächst von einer weiteren Anpassung ihrer bestehenden Therapie mit Basalinsulin profitieren können, ist es fraglich, ob das in der Studie vorgesehene Titrationsziel mit der bestehenden Therapiestrategie erreicht werden kann. Für einen fairen Vergleich wäre es in dieser Studiensituation mit den vorgegebenen Therapiezielen erforderlich, den Patienten im Vergleichsarm entsprechende Strategiewechsel zu ermöglichen.

#### **Hohe Insulindosen erhöhen das Risiko für Hypoglykämien**

Dass die Weiterführung der bestehenden Strategie im Vergleichsarm mit einer Dosiserhöhung des Basalinsulins als einziger Optimierungsmöglichkeit deutlichen Grenzen unterworfen ist, wird auch aus dem Verlauf der HbA1c-Werte und der Hypoglykämien im Verlauf der Studie DUAL V deutlich. Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt die Veränderung des HbA1c-Wertes im Verlauf der Studie DUAL V.

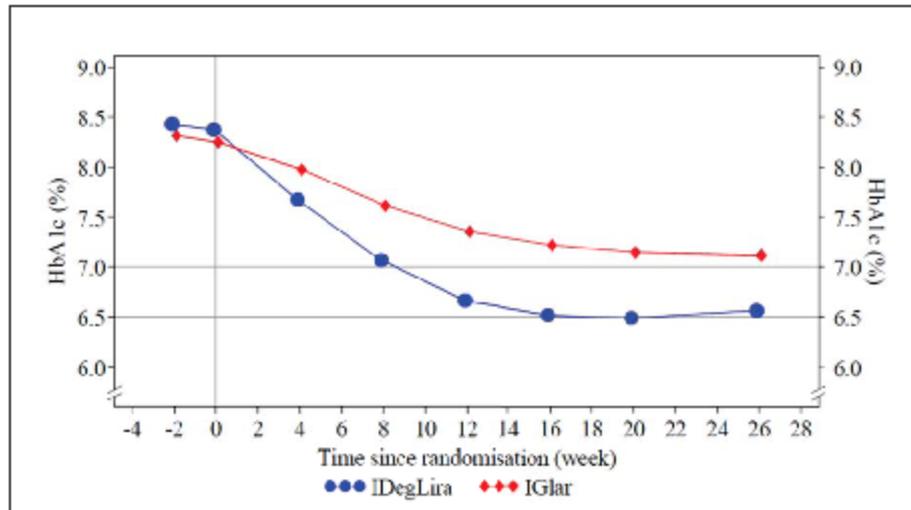


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf des HbA1c-Wertes in der Studie DUAL V (Full analysis set, LOCF)

In beiden Studienarmen zeigt sich eine Senkung des HbA1c-Wertes. Diese ist im Insulin degludec/Liraglutid-Arm mit einer beobachteten mittleren Senkung um 1,81 Prozentpunkte (Standardabweichung [SD]: 1,08) deutlich stärker als im Insulin glargin-Arm (mittlere Senkung um 1,13 Prozentpunkte, SD: 0,98).

Damit wird auch im Vergleichsarm noch eine deutliche HbA1c-Senkung erreicht. Neben einem möglichen Studieneffekt kann dies auch durch die Titration auf den niedrigen Zielwert der Studie (Nüchternplasmaglukose 4,0-5,0 mmol/l; 71-90 mg/dl) begründet sein, die zu entsprechenden Dosiserhöhungen im Vergleichsarm geführt hat. Die mittlere Insulindosis lag in beiden Studienarmen vor Beginn bei 31 (SD: 10) bzw. 32 E (SD: 10). Im Insulin degludec/Liraglutid-Arm betrug dann die Startdosis zulassungskonform für alle Patienten 16 E Insulin, während in der Vergleichsgruppe die Titration der Insulindosis basierend auf der zu Studienbeginn bestehenden Dosis fortgeführt wurde. Am Studienende (Woche 26) hatte sich die mittlere Insulindosis im Vergleichsarm mehr als verdoppelt (MW: 66 E, SD: 30). Im Interventionsarm lag sie mit einem mittleren Wert von 41 E (SD: 10) deutlich niedriger und die Werte zeigten eine deutlich geringere Streuung. Gleichzeitig zeigt der zeitliche Verlauf der Hypoglykämien (symptomatisch, Plasmaglukose [PG] < 56 mg/dl) in Abbildung 2, dass insbesondere im weiteren Studienverlauf (mit steigender Insulindosis im Vergleichsarm) die hypoglykämischen Ereignisse deutlich zunehmen.

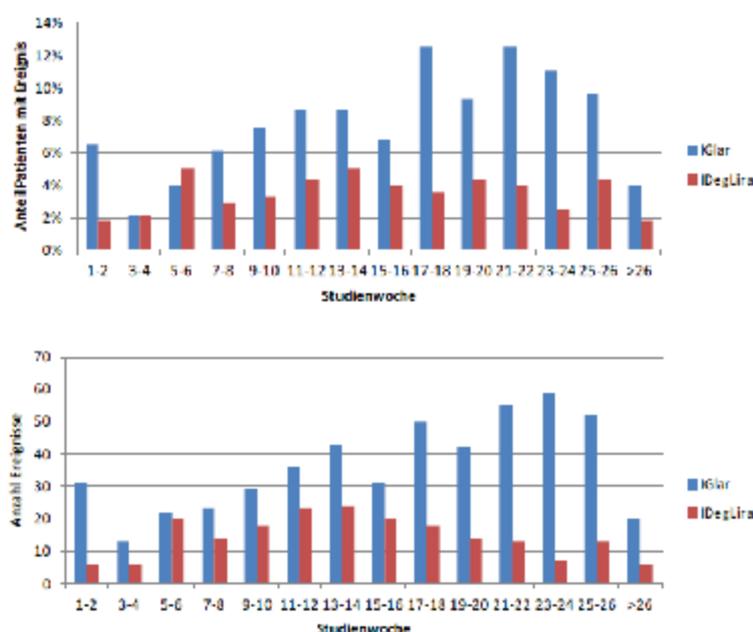


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der symptomatischen Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl) in der Studie DUAL V

Bei der Interpretation des deutlichen Unterschieds der Hypoglykämien zu Studienbeginn muss außerdem berücksichtigt werden, dass in der Interventionsgruppe die Insulindosis zu Studienbeginn mit der Umstellung auf die Startdosis von 16 E deutlich reduziert wurde.

Auch wenn sich für die Interventionsgruppe deutlich weniger hypoglykämische Ereignisse zeigen, bei einer gleichzeitig besseren Blutzuckereinstellung, lassen sich die Ergebnisse der Studie nicht sinnvoll interpretieren.

**Zusammenfassung: Studie DUAL V kann aufgrund des unfairen Vergleichs nicht interpretiert werden**

Es bleibt aufgrund des unfairen Vergleichs – Wechsel der Therapiestrategie im Interventionsarm, Fortführung der bestehenden Strategie im Vergleichsarm (unabhängig von den Bedürfnissen der Patienten) – unklar, in welchem Umfang die beobachteten Effekte hierauf zurückzuführen sind. Die fehlende Möglichkeit der Therapiestrategieänderung im Vergleichsarm ist dabei als so schwerwiegend einzuschätzen, dass sie die gesamten beobachteten Effekte infrage stellen kann. Die Studie DUAL V ist damit nicht zur Bewertung

des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Fragestellung geeignet.

### 2.3 Tabellarische Darstellung der Ergebnisse

Die folgenden Tabellen (Tabelle 1 und Tabelle 2) stellen die Ergebnisse der Studie DUAL V dar.

Tabelle 1: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec/Liraglutid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin degludec/ Liraglutid <sup>a</sup>		Insulin glargin <sup>a</sup>		Insulin degludec/ Liraglutid <sup>a</sup> vs. Insulin glargin <sup>a</sup> RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>DUAL V</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	278	0 (0)	279	1 (0,4)	0,33 [0,01; 8,18]; 0,530 <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>					
symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl) <sup>c</sup>	278	59 (21,2)	279	112 (40,1)	0,53 <sup>d</sup> [0,40; 0,69]; < 0,001 <sup>e</sup>
schwere Hypoglykämien <i>ergänzend: symptomatische nächtliche Hypoglykämien</i> (Plasmaglukose < 56 mg/dl) <sup>f</sup>	278	0 (0)	279	1 (0,4)	1,00 [1,00; 1,01]; 0,530 <sup>e</sup>
	278	14 (5,0)	279	58 (20,8)	0,24 [0,14; 0,42]; < 0,001 <sup>e</sup>
kardiovaskuläre Morbidität (MACE) <sup>g</sup>	278	1 (0,4)	279	1 (0,4 <sup>h</sup> )	1,00 [0,06; 15,97]; > 0,999 <sup>b</sup>
nicht tödlicher Myokardinfarkt	278	0 (0)	279	0 (0)	n. b.
nicht tödlicher Schlaganfall	278	1 (0,4)	279	0 (0)	3,01 [0,12; 73,59]; 0,370 <sup>b</sup>
kardiovaskulärer Tod	278	0 (0)	279	1 (0,4 <sup>h</sup> )	0,33 [0,01; 8,18]; 0,530 <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE	278	160 (57,6)	279	141 (50,5)	
SUE	278	5 (1,8)	279	9 (3,2)	0,56 [0,19; 1,64]; 0,299 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UE	278	7 (2,5)	279	1 (0,4)	7,03 [0,87; 56,72]; 0,034 <sup>h</sup>
a: jeweils in Kombination mit Metformin b: eigene Berechnung c: Hypoglykämische Ereignisse, die allein auf einer Schilderung der Symptome durch den Patienten ohne eine bestätigte erniedrigte Blutzuckermessung beruhen, sind nicht ausreichend valide. Nicht symptomatische Blutzuckerabweichungen entbehren den Aspekt der Patientenrelevanz. Daher wird hier ausschließlich die Operationalisierung der Hypoglykämien dargestellt, die beide Kriterien berücksichtigt. d: RR geschätzt aus Regressionsmodell mit Region als fixen Effekt. e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]) f: schließt die folgenden Ereignisse ein: nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod g: eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. KI: Konfidenzintervall; MACE: major adverse cardiovascular event; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 2: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec/Liraglutid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin degludec/Liraglutid <sup>a</sup>			Insulin glargin <sup>a</sup>			Insulin degludec/ Liraglutid <sup>a</sup> vs. Insulin glargin <sup>a</sup> MD <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>c</sup> (SE)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>c</sup> (SE)	
<b>DUAL V</b>							
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
SF-36 <sup>d</sup>							
körperlicher Summenscore	278	47,4 (9,0)	1,5 (0,4)	277	47,7 (8,4)	-0,5 (0,4)	1,9 [0,8; 3,1]; < 0,001 Hedges'g 0,30 [0,13; 0,47] <sup>e</sup>
psychischer Summenscore	278	46,7 (11,4)	1,3 (0,5)	277	48,1 (9,9)	1,3 (0,5)	-0,1 [-1,5; 1,3]; 0,928
<b>ergänzende Endpunkte</b>							
Körpergewicht (kg)	278	88,3 (17,5)	-1,39 (0,20)	279	87,3 (15,8)	1,81 (0,20)	-3,20 [-3,77; -2,64]; < 0,001
<p>a: jeweils in Kombination mit Metformin</p> <p>b: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der FAS-Population; adjustierte mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn, ANCOVA mit Behandlung und Region als fixe Effekte und Wert zu Studienbeginn als Kovariate</p> <p>d: Ein höherer Wert steht für einen besseren Gesundheitszustand.</p> <p>e: Hedges'g, eigene Berechnung. Das Konfidenzintervall schließt die Irrelevanzschwelle von 0,2 ein [9]. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: full analysis set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF: Health Survey Short Form; vs.: versus</p>							

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec/Liraglutid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-15 [online]. 30.07.2015 [Zugriff: 11.09.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 316). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-15\\_Insulin-degludec-Liraglutid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-15_Insulin-degludec-Liraglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Novo Nordisk. Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit oralen Antidiabetika; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 24.04.2015 [Zugriff: 11.09.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-838/2015-04-24\\_Modul4A\\_Insulindegludec-Liraglutid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-838/2015-04-24_Modul4A_Insulindegludec-Liraglutid.pdf).
3. Novo Nordisk. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 316: Insulin degludec/Liraglutid; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-15. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/168/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Novo Nordisk. Xultophy: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 04.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 316: Insulin degludec/Liraglutid; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-15. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/168/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-03 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 14.09.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 176). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-03\\_Sitagliptin-Metformin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-03_Sitagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
7. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes; Langfassung; Version 4 [online]. 11.2014 [Zugriff: 04.05.2015]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-001gl\\_S3\\_Typ-2-Diabetes-Therapie\\_2014-11.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11.pdf)
8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf)