



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

**Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Insulin degludec

Vom 16. Mai 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	28
4. Verfahrensablauf	28
5. Beschluss	30
6. Anhang	47
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	47
B. Bewertungsverfahren	61
1. Bewertungsgrundlagen	61
2. Bewertungsentscheidung	61
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	61
2.2 Nutzenbewertung	61
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	61
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	61
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
2.2.4 Therapiekosten	61
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	62
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	63
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	67
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	68
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	68
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	70
5.1 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	70
5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	136

5.3	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	173
5.4	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	179
5.5	Stellungnahme der Lilly Pharma GmbH.....	186
5.6	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	196
5.7	Stellungnahme de vfa.....	198
5.8	Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft	205
D.	Anlagen	237
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	237
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	258

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 folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Insulin degludec als Wirkstoff des Arzneimittels Tresiba® wurde erstmals am 1. Mai 2014 in den Verkehr gebracht. Mit Beschluss vom 15. Februar 2018 hat der G-BA auf Antrag seiner Mitglieder eine erneute Nutzenbewertung gemäß 35a Abs. 1 i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfahrensordnung (VerfO) für den Wirkstoff Insulin degludec veranlasst. Die erneute Nutzenbewertung wurde aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus der abgeschlossenen DEVOTE (NCT01959529) - Studie veranlasst. Tresiba® war zwischenzeitlich nicht auf dem deutschen Markt verfügbar und wurde zum 1. Dezember 2018 erneut in Verkehr gebracht.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) ist der Zeitpunkt des erneuten Inverkehrbringens des Wirkstoffs Insulin degludec am 1. Dezember 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 28. November 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Insulin degludec nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Hinweis: die erneute Nutzenbewertung von Insulin degludec bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

In der Mono- oder Kombinationstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin² *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid² *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin² *oder* Liraglutid²)

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 dagegensprechen.

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

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

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

- zu 1. Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga) sind für die Mono- und die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Mono- wie für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika, u.a. Alpha-Glukosidaseinhibitoren, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) und Inkretinmimetika
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in diesem Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen vor:
- Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt, für die Kombination mit Metformin ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 16. Mai 2013 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),
 - Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Juni 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezogen ausschließlich auf die Zweifachkombinationstherapie mit Metformin): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt, für die Kombination mit oralen Antidiabetika gilt der Zusatznutzen als nicht belegt),
 - Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Vildagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Mai 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),

- Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 7. August 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Juni 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt), Beschluss vom 20. August 2015 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin, für andere Therapieregime ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2015: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Insulin (mit oder ohne oralem Antidiabetikum), ansonsten ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Insulin degludec/Liraglutid (Beschluss vom 15. Oktober 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Februar 2016 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Empagliflozin (Beschluss vom 1. September 2016: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung für die Kombination mit Metformin; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Empagliflozin/Metformin (Beschluss vom 1. September 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Saxagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt); Beschluss vom 1. Februar 2018 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Sitagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin; für alle weiteren Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 22. März 2019 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf bezogen ausschließlich auf die Zweifachkombinationstherapie mit Metformin): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen)
- Sitagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Insulin glargin/Lixisenatid (Beschluss vom 16. August 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Ertugliflozin/Sitagliptin (Beschluss vom 1. November 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Semaglutid (Beschluss vom 2. Mai 2019: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die

Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).

- zu 4. Es wird vorausgesetzt, dass für die Patienten, die für Insulin degludec in Frage kommen, eine Insulintherapie angezeigt ist. Die Therapiesituation „wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist“ bzw. „wenn Metformin allein den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend kontrolliert“ wird im Rahmen der Nutzenbewertung nicht betrachtet, da in dieser Therapiesituation eine Insulingabe in der Regel nicht indiziert ist. Es werden allein die Therapiesituationen betrachtet, bei denen eine Insulintherapie angezeigt ist. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass eine Pharmakotherapie erst nach Versagen einer alleinigen Basistherapie (nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Diät, Bewegung etc.) begonnen und stets in Kombination mit dieser durchgeführt wird.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{3,4}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁵.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Insulin als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet anzusehen.

Folglich stellt die Kombination aus Metformin und Humaninsulin nach Versagen von mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) eine Standardtherapie im Anwendungsgebiet dar.

Darüber hinaus liegen dem Beschluss zu Empagliflozin u.a. Daten der Studie EMPA-REG-Outcome zugrunde. Auf Basis der Studie EMPA-REG Outcome wurde Empagliflozin in Kombination mit Humaninsulin hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ausschließlich mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren⁶ als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der EMPA-REG Outcome-Studie operationalisiert als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung, siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis dieser positiven Studienergebnisse bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid zusätzlich zu mind. einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren⁶ als zweckmäßig anzusehen ist. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der

³ 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.

⁴ 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.

⁵ 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

⁶ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

Studie LEADER operationalisiert als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, Koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz (eGFR $\leq$ 60 ml/min/1,73 m²) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III), siehe Studienprotokoll, Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

Somit stellen die Kombinationen von Empagliflozin bzw. Liraglutid mit Humaninsulin für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung weitere Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang Langzeitsicherheitsdaten, diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zu Patientengruppe „a)“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*): eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen kritisch diskutiert, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin, mit Empagliflozin² oder mit Liraglutid² indiziert ist. Sofern Metformin, Empagliflozin² und Liraglutid² gemäß der Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind und eine Kombination mit Insulin nicht infrage kommt, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Laut dem Stand der medizinischen Erkenntnisse wird in der antidiabetischen Therapiesituation der Patientengruppe „b)“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*) die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin² oder Liraglutid²) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Optimierung der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation des Patienten erfolgen. Im Rahmen einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT) gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert.

Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u.a.) eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird.

Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen,

sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.

Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Insulin degludec wie folgt bewertet:

In der Mono- oder Kombinationstherapie

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Studie DEVOTE

Für die erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vom Wirkstoff Insulin degludec in der Mono- und Kombinationstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier u.a. die Studie DEVOTE vor.

Aufgrund des Designs der Studie DEVOTE umfasst die eingeschlossene Studienpopulation sowohl Patienten, die der Patientengruppe a) als auch der Patientengruppe b) zuzuordnen sind. Separate Auswertungen für die relevanten Patientenpopulationen a) und b) entsprechend den Vorgaben der vom G-BA jeweils festgelegten Vergleichstherapien liegen nicht vor. Auch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Unterlagen waren nicht dazu geeignet, die Patientengruppen zu differenzieren. Daher kann eine Beurteilung der Studie DEVOTE für eine Bewertung von Insulin degludec nur patientenübergreifend für beide Patientengruppen a) und b) erfolgen.

Die eingeschlossenen Patienten der Studie DEVOTE hatten neben dem unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷, und erhielten die Studienmedikation im Interventions- bzw. Vergleichsarm, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie. Eine Standardtherapie wurde definiert als Hintergrundtherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risiken gemäß lokalem Standard.

In die Studie wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen der antidiabetischen Therapie eingeschlossen, darunter sind folgende Patientengruppen zu nennen:

⁷ manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der DEVOTE Studie (siehe Studienprotokoll [N Engl J Med.](#) 2017; 377(8):723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1615692) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als ≥ 50 Jahre mit mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung (vorangegangener Herzinfarkt; Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Revaskularisation, $> 50\%$ Stenose, vorangegangene symptomatische koronare Herzerkrankung oder instabile Angina, asymptomatische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen) oder ≥ 60 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion oder Knöchel-Arm-Index $< 0,9$)

- Patienten ohne Insulin-Vorbehandlung,
- Patienten mit einer Vorbehandlung mit Basalinsulin,
- Patienten mit einer Vorbehandlung mit Bolusinsulin sowie
- Patienten mit einer Vorbehandlung mit Basal- und Bolusinsulin (einschließlich Behandlung mit Mischinsulinen).

Bei der Studie DEVOTE handelt es sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte und doppelblinde zweiarmige Studie, die multizentrisch in Afrika, Asien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt wurde. In die Studie DEVOTE wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung eingeschlossen.

Bei Patienten ab 50 Jahren musste eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung mit mindestens einem der folgenden Kriterien vorliegen: vorangegangener Herzinfarkt, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Revaskularisation, > 50 % Stenose, vorangegangene symptomatische koronare Herzerkrankung oder instabile Angina, asymptomatische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA⁸-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen.

Bei Patienten ab 60 Jahren musste mindestens ein Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen, wenn mindestens einer der folgenden Bedingungen erfüllt war: Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion, oder Knöchel-Arm-Index < 0,9. Eine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung hatten ca. 85 % aller Patienten, bei den restlichen 15 % bestand mindestens ein Risikofaktor hierfür⁷.

Bezüglich der antidiabetischen Therapie mussten die Studienteilnehmer zu Studienbeginn mindestens ein oder mehrere orale oder injizierbare Antidiabetika erhalten. Gemäß Einschlusskriterien sollten Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0$ % (bzw. einem HbA1c-Wert < 7,0 %, sofern eine Vorbehandlung mit ≥ 20 Einheiten Basalinsulin pro Tag erfolgte) eingeschlossen werden. Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA1c-Wert bei 8,4 %.

Insgesamt wurden 7637 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Insulin degludec $\pm$ Bolusinsulin + Standardtherapie (N = 3818) und Insulin glargin $\pm$ Bolusinsulin + Standardtherapie (N = 3819) randomisiert. Außer Insulin wurden alle bereits vor Studieneinschluss bestehenden antidiabetischen Therapien in unveränderter Dosierung beibehalten.

Eine bereits vor Studieneinschluss bestehende Insulintherapie wurde zu Studienbeginn abgesetzt und auf die jeweilige Studienmedikation (Insulin degludec im Interventionsarm und Insulin glargin im Vergleichsarm) umgestellt. Bei den Studienteilnehmern, die noch keine Insulintherapie zum Studieneinschluss erhielten, wurde mit der jeweiligen Studienmedikation (Insulin degludec oder Insulin glargin) und entsprechend mit einem Insulinregime neu begonnen.

In der Studie DEVOTE erfolgte eine zielwertgerichtete Therapie ausschließlich auf Basis der Nüchternplasmaglukosewerte (NPG). Hierbei sollte die Dosis des Studienmedikaments in beiden Studienarmen anhand der NPG-Werte auf einen Zielwert von 4.0 bis 5.0 mmol/l (71 bis 90 mg/dl) titriert werden. Alternativ konnte nach Einschätzung des Prüfarztes ein Zielwert von 5,0 bis 7,0 mmol/l (90 bis 125 mg/dl) für bestimmte Patienten festgelegt werden, sofern für diese Patienten eine solche stringente Blutzuckereinstellung nicht geeignet war. Die HbA1c-Werte, die eine Aussage über die längerfristige Blutzuckereinstellung erlauben, wurden bei der Titrationsentscheidung nicht berücksichtigt.

Bei Patienten, die zu Studieneinschluss eine Therapie mit einem Bolusinsulin (ggf. in Kombination mit einem Basalinsulin) erhielten, konnte nach Ermessen des Prüfarztes eine

⁸ NYHA: New York Heart Association

Umstellung aus Insulin aspart erfolgen. Eine Titration der Dosis des Bolusinsulins erfolgte ebenfalls anhand selbst gemessener NPG-Werte, welche vor den jeweiligen Mahlzeiten zu bestimmen war. Als Therapieziel war laut Studienprotokoll ein Wert von 71 bis 126 mg/dl vorgegeben.

Eine Intensivierung der antidiabetischen Behandlung mit Bolusinsulin oder anderen Antidiabetika war nach Maßgabe des Prüfarztes im Verlauf der Studie erlaubt. Auch eine adäquate Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren war in beiden Behandlungsarmen vorgesehen. Zur Sicherstellung einer Behandlung entsprechend regionaler Leitlinienempfehlungen sollten erforderliche Begleitmedikationen nach Einschätzung des Arztes eingesetzt werden.

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse des kombinierten Endpunkts MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall. Die Studiendauer war ereignisgesteuert geplant bis 633 Studienteilnehmer den primären kombinierten Endpunkt erreicht hatten. Es wurde angenommen, dass dies nach ca. 5 Jahren Studiendauer erreicht würde.

Vor Studieneinschluss waren etwa 16 % der Patienten nicht auf Insulin eingestellt. Eine antidiabetische Therapie mit Insulin bestand bei 84 % der Patienten, die gemäß unterschiedlichen Therapiestrategien erfolgte. Hiervon hatten etwa 38 % der Patienten zu Studienbeginn eine Insulintherapie, die ausschließlich Basalinsulin umfasste und bei 46 % bestand zu Studienbeginn die antidiabetische Therapie aus einer Basal-Bolus-Insulintherapie. Im Studienverlauf betrug der Anteil der Patienten, die eine Basalinsulintherapie hatten, ca. 38 % und ca. 62 % erhielten eine Basal-Bolus-Insulintherapie.

Eignung der Studie für die Nutzenbewertung

Nach Prüfung der Daten weist die Studie in unterschiedlichen Aspekten methodische Limitationen auf:

Zielwertbasierte Titration anhand der Nüchternplasmaglukose-Werte:

Die im Studienprotokoll empfohlenen Zielwerte von 4.0 bis 5.0 mmol/l (71 bis 90 mg/dl) bzw. alternativ nach Einschätzung des Prüfarztes von 5,0 bis 7,0 mmol/l (90 bis 125 mg/dl) liegen unterhalb des in der zuletzt gültigen Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 als Orientierungsgröße empfohlenen Intervalls von 100 bis 125 mg/dl für die Nüchternplasmaglukose-Werte⁹. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass für die in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung gemäß Leitlinien medizinisch begründete, patientenindividuell vereinbarte Zielwerte für die Blutzuckereinstellung empfohlen werden, wird das angestrebte Therapieziel (insbesondere das niedrigere Intervall – 71 bis 90 mg/dl) als zu stringent eingestuft. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde bei der Mehrheit der Studienteilnehmer das Titrationsziel von 71 bis 90 mg/dl angestrebt. Es ist unsicher, für welchen Anteil dieser Patienten eine strenge normnahe Blutzuckereinstellung anzustreben gewesen wäre oder inwiefern der Zielwert für die Blutzuckereinstellung eher an der oberen Grenze des Zielkorridors zu wählen gewesen wäre. Darüber hinaus wäre aus Sicht des G-BA jedoch nicht nur der NPG-Wert, sondern auch der HbA1c-Wert für die Titrationsentscheidung zu berücksichtigen, da letzterer Aussagen über die langfristige Blutzuckereinstellung erlaubt. Dieses Vorgehen wird auch seitens der klinischen Experten empfohlen.

⁹ 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.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie DEVOTE wird Insulin degludec in der Mono- und Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung hinsichtlich der Fragestellung der kardiovaskulären Sicherheit im Vergleich zu anderen Insulinanaloga untersucht.

Zwar handelt es sich bei dem Vergleich gegenüber Insulin glargin um ein Insulinanalogon, das nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.

Aufgrund des Studiendesigns (zusätzliche Gabe von Insulin degludec bzw. Insulin glargin zu der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie bzw. Umstellung der Insulintherapie auf diese Insulinanaloga) wurden neben den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten antidiabetischen Wirkstoffen weitere Wirkstoffe in Kombination eingesetzt. So wurden z. B. in beiden Behandlungsarmen beträchtliche Anteile an Patienten mit Sulfonylharnstoffen (ca. 29 %) bzw. DPP-IV-Inhibitoren (ca. 12 %) zusätzlich zur Insulintherapie behandelt. Weder Sulfonylharnstoffe noch DPP-IV-Inhibitoren sind von der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Kombination mit der Insulintherapie umfasst. Zudem ist unklar für welchen Anteil der Patienten die gewählte Therapiestrategie einer adäquaten Therapieanpassung entsprach. Beispielsweise fehlen detaillierte Daten zur Fragestellung der Patientengruppe b), die mit ihrer bisherigen Insulintherapie zu Studienbeginn keine ausreichende Blutzuckereinstellung hatten und während der Studie eine Optimierung des Humaninsulinregimes erfahren haben. Weder im Dossier noch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer diese Daten vorgelegt. Zwar wurden nach der mündlichen Anhörung zusätzliche Daten übermittelt, diese aber waren nicht entsprechend den Dossievorlagen adäquat aufbereitet. Allerdings wurde in der Gesamtpopulation in beiden Studienarmen der HbA1c-Wert von ca. 8,4 % auf 7,5 % gesenkt.

Trotz der methodischen Limitationen wird die Studie DEVOTE aufgrund der Dauer und Größe mit etwa 7.600 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Nutzenbewertung von Insulin degludec als relevant erachtet, um Aussagen zu Langzeitdaten, zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil zu treffen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie für die Gesamtpopulation, also patientenübergreifend für die Patientengruppen a) und b) bewertet.

Ergebnisse der Studie DEVOTE

Mortalität und Morbidität

Gesamtmortalität / kardiovaskulärer Tod

Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität und des Endpunktes „kardiovaskulärer Tod“ vor.

Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) / Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Der kombinierte Endpunkt „Major adverse cardiovascular events (MACE)“ erfasst die Endpunkte „kardiovaskulären Tod“, „nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ sowie „nicht tödlichen Schlaganfall“. Es ergeben sich weder im kombinierten Endpunkt MACE, noch in den Einzelkomponenten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch im Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigen sich keine statistisch signifikanten Differenzen.

Lebensqualität

In der Studie DEVOTE wurden keine relevanten Daten für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Therapieabbruch wegen UE zeigen sich, basierend auf den Gesamtraten, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien

In der Studie DEVOTE wurden keine relevanten Daten zum Endpunkt „nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ erhoben.

Schwere Hypoglykämien

In der Studie DEVOTE wurde der Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ zu unterschiedlichen Operationalisierungen erhoben. Zum einen wurden „schwere Hypoglykämien“ erhoben, die als SUE dokumentiert wurden. Zum anderen wurden „schwere Hypoglykämien“ erfasst, die entweder als SUE dokumentiert wurden, oder durch die Gabe von intravenöser Glukose bzw. Glukagon behandelt wurden, oder mit schweren neuroglykopenischen Symptomen (z. B. veränderter Geisteszustand, Bewusstlosigkeit, Koma) assoziiert waren. Je nach Operationalisierung ergaben sich für die Gesamtpopulation der Studie DEVOTE unterschiedliche Ergebnisse. Bei der Operationalisierung der „schweren Hypoglykämien“, die sich ausschließlich auf das Kriterium SUE beschränkte, lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei der zweiten Operationalisierung der „schweren Hypoglykämien“ hingegen, die neben SUE auch Fremdhilfe in Form intravenöser Gaben von Glukose bzw. Glukagon sowie schweren neuroglykopenischen Symptomen einschließen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle.

Allerdings lassen sich aufgrund beachtlicher methodischer Mängel angesichts einer viel zu stringenten Titration der Insulindosis bei der Durchführung der Studie diese Ergebnisse nicht uneingeschränkt bewerten. Der in der Studie DEVOTE verwendete Zielkorridor der Nüchternplasmaglukose von 71 bis 90 mg/dl lag deutlich unterhalb des von der zuletzt gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie⁹ empfohlenen Intervalls von 100 bis 125 mg/dl zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Laut Leitlinie hängt das spezifische Therapieziel von Faktoren ab, wie z.B. Alter, Komorbidität und den individuell vereinbarten Therapiezielen des Patienten ab⁹. Vor dem Hintergrund der viel zu niedrig gewählten und nicht patientenindividuell festgelegten Zielwerte für die Nüchternplasmaglukose in der Studie DEVOTE sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die festgestellten Ereignisse in diesem Endpunkt eine Folge der viel zu strengen Titration der Insulindosis gewesen sein könnten. Zudem hatte ein erheblicher Anteil der Patienten zu der Insulintherapie zusätzlich Sulfonylharnstoffe erhalten, die ein hypoglykämisches Potential aufweisen. Dies erschwert zusätzlich die Interpretation der Ergebnisse in diesem Endpunkt.

Nierenfunktionsstörung

Für den Endpunkt liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c-Änderung, Änderung des Körpergewichts

Für den Endpunkt „HbA1c-Änderung“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Die Endpunkte „HbA1c-Änderung“ und „Änderung des Körpergewichts“ stellen in der Behandlung des Diabetes mellitus Surrogatparameter dar und sind nicht *per se* patientenrelevant.

Fazit zur Studie DEVOTE:

Die vorgelegten Daten der Studie DEVOTE adressieren Aspekte im Hinblick auf das Gesamtüberleben von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und das generelle Sicherheitsprofil von Insulin degludec bei der Behandlung dieser Patientengruppe.

Aufgrund des Studiendesigns und des Fehlens von detaillierten Daten zur Fragestellung der jeweiligen Patientengruppen erfolgt im vorliegenden Fall die Bewertung der Studie DEVOTE patientenübergreifend für beide Patientengruppen a) und b) gemeinsam. Hinsichtlich der durchgeführten antidiabetischen Therapieanpassungen, insbesondere zum Studienbeginn und im Studienverlauf, kann angenommen werden, dass ein Großteil der Patienten eine adäquate Therapie-Optimierung erfahren haben.

Bei den erfassten Endpunkten der Studie DEVOTE zeigen sich bis auf die Ergebnisse zu den schweren Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ lag ein positives Ergebnis für Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle, das aber von der Art der gewählten Operationalisierung abhängig war. Vor dem Hintergrund, dass bei der Titrationsentscheidung für die Mehrheit der Patienten die Zielwerte ausschließlich anhand der NPG-Werte erfolgten und diese viel zu niedrig gewählt und nicht patientenindividuell festgelegt wurden, sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die festgestellten Ereignisse in diesem Endpunkt eine Folge der viel zu strengen Titration der Insulindosis gewesen sein könnten.

In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der Daten der Studie DEVOTE aus den oben genannten Gründen kein Zusatznutzen ableiten.

Zu den einzelnen Therapieregimen

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Studien NN1250-3579 (mit der Extensionsstudie 3579Ext), NN1250-3587 und NN1250-3672 sowie eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien NN1250-3579, NN1250-3587 und NN1250-3672 (ohne Extensionsstudie) zugrunde. In diesen offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien mit einer Dauer von 52 Wochen (NN1250-3579, weitere 52 Wochen 3579Ext) bzw. 26 Wochen (NN1250-3587 und NN1250-3672) wurde der Vergleich von Insulin degludec versus Insulin glargin bei Diabetes mellitus Typ 2-Patienten untersucht.

Die Studienteilnehmer in allen Studien waren insulinnaiv und hatten bei einer vorherigen mindestens dreimonatigen Behandlung mit Metformin allein oder in Kombination mit weiteren Antibiotika (Sulfonylharnstoffe, Glinide, DPP-IV-Inhibitoren oder Alphaglukosidase-Inhibitoren) in unveränderten Dosierung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht. Des Weiteren wiesen die Patienten einen HbA1c-Wert von $\geq 7,0\%$ und $\leq 10\%$ auf. Bis auf Metformin (NN1250-3587) bzw. Metformin in Kombination mit DPP-IV-Inhibitoren (NN1250-3579 und NN1250-3672) sollten in allen Studien alle Antidiabetika zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden.

In der Studie NN1250-3579 wurden insgesamt 1030 Patienten Verhältnis 3:1 in die Studienarme Insulin degludec (773 Patienten) und Insulin glargin (257 Patienten), jeweils in Kombination mit Metformin $\pm$ DPP-IV-Inhibitor, randomisiert. An der Extensionsstudie 3579Ext nahmen 551 Patienten im Insulin degludec-Arm (entspricht einem Anteil von 71,3 %) bzw. 174 Patienten im Insulin glargin-Arm (entspricht einem Anteil von 67,7 %) teil. Der Übergang in die

Extensionsstudie erfolgte ohne erneute Randomisierung.

In der Studie NN1250-3672 wurden insgesamt 460 eingeschlossene Patienten im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme randomisiert (Insulin degludec und Insulin glargin jeweils 230 Patienten).

In der Studie NN1250-3587 wurden insgesamt 833 Patienten im Verhältnis 2:1 nach Region (China / nicht China) stratifiziert in die Studienarme Insulin degludec (555 Patienten) und Insulin glargin (278 Patienten), jeweils in Kombination mit Metformin, randomisiert.

Primärer Endpunkt aller drei Studien war die Änderung des HbA1c-Werts von Studienbeginn zu Woche 52 (NN1250-3579 mit der Extensionsstudie 3579Ext) bzw. zu Woche 26 (NN1250-3587 und NN1250-3672). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu unerwünschten Ereignissen (UE) einschließlich Hypoglykämien.

In der bewertungsrelevanten Teilpopulation, die in den Studien 60 bis 67 % der jeweiligen Gesamtpopulation umfasste, waren die Patienten im Durchschnitt 60 Jahre alt. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns hatten die Patienten in beiden Studienarmen der drei Studien im Mittel einen HbA1c-Wert von 8,3 % und bei etwa 40 % der Patienten unter 8 %. Informationen zum Therapieabbruch liegen weder für die relevante Teilpopulation noch für die Gesamtpopulation aller Studien vor.

Während der Studien erfolgte in den Behandlungsarmen eine Titration der Dosis von Insulin degludec bzw. Insulin glargin anhand des selbst gemessenen Nüchternplasmaglukosewerts (NPG). Anstatt die Therapieziele patientenindividuell festzulegen, sollte jedoch einheitlich ein Wert von 90 bis 125 mg/dl erreicht werden. Somit lag der in den Studien verwendete untere Wert des Zielkorridors der Nüchternplasmaglukose unterhalb der von der Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)⁹ empfohlenen Orientierungsgröße von 100 bis 125 mg/dl zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu ist außerdem unklar, ob die in die Studien NN1250-3579, NN1250-3587 und NN1250-3672 eingeschlossenen Patienten für eine normnahe Einstellung infrage kommen.

Ergebnisse der Studien NN1250-3579, 3579Ext, NN1250-3587 und NN1250-3672

Mortalität

Gesamtmortalität

Insgesamt traten in den Behandlungsarmen der Studien nur wenige Todesfälle auf. Im Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich weder in der Metaanalyse noch in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Für den kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) einschließlich der Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“ zeigt sich jeweils sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt „akutes Koronarsyndrom“ zeigt sich in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Insulin degludec in Kombination Metformin. In der Metaanalyse ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Gesundheitszustand (Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ des TRIM-D)

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mit den Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ des TRIM-D erhoben. In der Extensionsstudie wurde der Endpunkt nicht erfasst. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Metaanalyse für diesen Endpunkt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS) und psychischer Summenscore (MCS)

Für den MCS und PCS des SF-36 wird die mittlere Veränderung zu Studienende gegenüber Studienbeginn betrachtet.

Für den MCS ergeben sich in der Metaanalyse und in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den PCS liegt in der Metaanalyse bei einer homogenen Datenlage ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Änderung gegenüber Baseline vor. Aus der standardisierten Mittelwertdifferenz, geschätzt mit dem Effektmaß Hedges' g ($p < 0,05$), kann kein relevanter Effekt abgeleitet werden. Nur in der Studie NN1250-3579 liegt ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Insulin degludec in Kombination mit Metformin vor, der allerdings über Hedges' g bewertet nicht relevant ist. In der Extensionsstudie zeigt sich zwar auch ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Insulin degludec in Kombination mit Metformin, der aber ebenfalls, gemessen am Konfidenzintervall für Hedges' g , als klinisch nicht relevant eingeschätzt wird. In den Studien NN1250-3587 und NN1250-3672 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit sind die Effekte nicht gleichgerichtet.

Ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin ist für die Kategorie Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch wegen UE und Nierenfunktionsstörung

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich weder in der Metaanalyse noch in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte Therapieabbruch wegen UE und Nierenfunktionsstörung lassen sich sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen feststellen.

Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien

Für die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien in der Operationalisierung eines Plasmaglukosewertes < 56 mg/dl legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Metaanalyse basierend auf dem Rate Ratio vor. Für die Bewertung dieses Endpunktes ist jedoch ausschließlich die Auswertung des relativen Risikos relevant, was konsistent zu den bisherigen Bewertungen im Anwendungsgebiet ist.

liegt sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Darüber hinaus zieht der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich getrennte Auswertungen nach Tageszeiten heran und leitet einen Zusatznutzen von Insulin degludec für nächtliche nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ab. Die Relevanz des Auftretens von Hypoglykämien zu unterschiedlichen Tageszeiten ist derzeit unklar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass für die Gesamtrate in diesem Endpunkt keine Unterschiede vorliegen. Damit lassen sich die Ergebnisse zu Hypoglykämien getrennt nach Tageszeiten nicht eindeutig interpretieren.

Für den Endpunkt nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ist somit ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin ist für die Kategorie Lebensqualität nicht belegt.

Schwere Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien wurden in den Studien als Hypoglykämien operationalisiert, die als SUE dokumentiert wurden. Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien (SUE) zeigen sich sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Für den Endpunkt Erbrechen (PT¹⁰) liegt in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen vor. In der Extensionsstudie zeigt sich für diesen Endpunkt hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Insulin degludec.

Für den Endpunkt Depressionen (PT¹⁰) liegt in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen vor. In der Extensionsstudie zeigt sich für diesen Endpunkt hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Insulin degludec.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c-Änderung

Für den Endpunkt „HbA1c-Änderung“ liegt sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Der Endpunkt „HbA1c-Änderung“ stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar und ist nicht *per se* patientenrelevant.

Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung von Insulin degludec in Kombination mit Metformin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, liegen die Studien NN1250-3587 und NN1250-3672, jeweils mit einer Dauer von 26 Wochen, sowie die 52-Wochen-lange Studie NN1250-3579 mit der Extensionsstudie 3579Ext (weitere 52 Wochen) vor.

In den Studien wurde die Gabe von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin verglichen.

Für die bewertungsrelevante Teilpopulation sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte kardiovaskuläre Ereignisse (kombinierter Endpunkt MACE einschließlich der Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“) und Gesundheitszustand (TRIM-D) in der Kategorie Morbidität keine Vorteile für Insulin degludec gegenüber der Kontrolle. Auch in der Kategorie Nebenwirkungen bei den Endpunkten SUE, Therapieabbruch wegen UE, Hypoglykämien und Nierenfunktionsstörungen lassen sich anhand der Ergebnisse der Metaanalyse und der Extensionsstudie keine positiven Effekte für Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle ableiten.

Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich nur in der Extensionsstudie, jeweils zum Nachteil von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin für den Endpunkt akutes Koronarsyndrom in der Kategorie Morbidität und bei den Nebenwirkungen im PT Depression. Andererseits lag für den PT Erbrechen bei den Nebenwirkungen in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec vor. In der Metaanalyse ließen sich keine statistisch signifikanten Differenzen für diese Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle erhobenen Endpunkte der Extensionsstudie als hoch bewertet. Daher lassen sich die beobachteten positiven bzw. negativen Effekte in dieser Studie nicht uneingeschränkt interpretieren.

¹⁰ PT: Preferred Term

Im Rahmen des Periodic Safety Update Report (PSUR)-Bewertungsverfahrens der EMA auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Insulin degludec ergeben sich keine Anhaltspunkte für negative Effekte von Insulin degludec zu akutem Koronarsyndrom.

Insgesamt ist die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext mit großen Unsicherheiten behaftet. So wurden entgegen den Leitlinienempfehlungen die Zielwerte für die Nüchternplasmaglukose in den vorgelegten Studien nicht patientenindividuell festgelegt. Auch lagen diese unter dem empfohlenen Zielkorridor zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2⁹.

In der Gesamtbetrachtung ist ein Zusatznutzen für Insulin degludec in der vorliegenden Patientengruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die erneute Nutzenbewertung von Insulin degludec wurden die RCTs NN1250-3582 (inklusive der zugehörige Extensionsstudie NN1250-3667), NN1250-3668 und NN1250-3998 vorgelegt. Lediglich die Studie NN1250-3582 mit der dazugehörigen Extensionsstudie ist für die Nutzenbewertung von Bedeutung und wird herangezogen, da ausschließlich in dieser Studie von einer ausreichenden Eskalation der antidiabetischen Therapie bei den eingeschlossenen Patienten auszugehen ist.

Bei der Studie NN1250-3582 handelt es sich um eine 2-armige, offene Phase-III-Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Die Patienten konnten nach einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase für weitere 26 Wochen an einer Extensionsstudie (NN1250-3667) teilnehmen.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die seit mindestens drei Monaten eine Insulintherapie mit oder ohne oralen Antidiabetika (OAD) erhalten haben.

Untersucht wurde der Vergleich einer Kombinationstherapie von Insulin degludec und Insulin aspart mit oder ohne OAD gegenüber einer Kombinationstherapie von Insulin glargin und Insulin aspart mit oder ohne OAD. Insgesamt wurden 1006 Patienten im Zuteilungsverhältnis 3:1 auf die Studienarme Insulin degludec plus Insulin aspart (755 Patienten) und Insulin glargin plus Insulin aspart (251 Patienten), jeweils in Kombination mit Metformin und / oder Pioglitazon, randomisiert. Von diesen nahmen ohne erneute Randomisierung 75,0 % der Patienten aus dem Interventionsarm (entspricht 566 Patienten) bzw. 76,1 % Patienten aus dem Kontrollarm (entspricht 191 Patienten) an der Extensionsstudie NN1250-3667 teil.

Für die Studie ist nur eine Teilpopulation der Patienten relevant. Patienten, die Metformin erhalten, entsprechen nur dann der Fragestellung, wenn dies in zulassungskonformer Dosierung (1000 bis 3000 mg/Tag) erfolgte. Patienten, die Pioglitazon erhielten, sind für die vorliegende Fragestellung nicht relevant. Auswertungen für die relevante Teilpopulation lagen im Dossier jedoch nicht vor. Da allerdings der überwiegende Teil der eingeschlossenen Patienten für die vorliegende Fragestellung relevant ist, werden die Daten der Gesamtpopulation hilfsweise herangezogen.

Während der Studie erfolgte in den Behandlungsarmen eine Titration der Dosis von Insulin degludec bzw. Insulin glargin anhand des selbst gemessenen Nüchternplasmaglukosewerts (NPG). Anstatt die Therapieziele patientenindividuell festzulegen, sollte jedoch einheitlich ein Wert von 90 bis 125 mg/dl erreicht werden. Somit lag der untere Wert des verwendeten Zielkorridors der Nüchternplasmaglukose unterhalb der von der Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)⁹ empfohlenen Orientierungsgröße von 100 bis 125 mg/dl zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu ist außerdem unklar, ob die in die Studien NN1250-3579, NN1250-3587

und NN1250-3672 eingeschlossenen Patienten für eine normnahe Einstellung infrage kommen.

Primärer Endpunkt war die HbA1c-Änderung von Studienbeginn zu Woche 52. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu unerwünschten Ereignissen.

Ergebnisse der Studien NN1250-3582 und der Extensionsstudie

Mortalität

Gesamtmortalität

Insgesamt traten in den Behandlungsarmen nur wenige Todesfälle auf. Im Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Bei dem Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) sowie den zugehörigen Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall und akutes Koronarsyndrom zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand (Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ des TRIM-D)

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mit den Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ des TRIM-D erhoben. In der Hauptstudie NN1250-3582 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Extensionsstudie wurde der Endpunkt nicht erfasst.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS) und psychischer Summenscore (MCS)

Für den MCS und PCS des SF-36 wird die mittlere Veränderung zu Studienende gegenüber Studienbeginn betrachtet.

Weder für den MCS noch für den PCS ergeben sich in der Hauptstudie NN1250-3582 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Extensionsstudie wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch wegen UE und Nierenfunktionsstörung

Für den Endpunkt SUE zeigt sich weder in der Hauptstudie noch in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte Therapieabbruch wegen UE und Nierenfunktionsstörung lassen sich sowohl Hauptstudie als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen feststellen.

Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien

Für die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien in der Operationalisierung eines Plasmaglukosewertes < 56 mg/dl liegt sowohl Hauptstudie als auch in der Extensionsstudie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Schwere Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien wurden als Hypoglykämien operationalisiert, die als SUE dokumentiert wurden. Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien (SUE) zeigen sich sowohl in der Hauptstudie als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung von Insulin degludec bei erwachsenen Diabetes mellitus Typ 2-Patienten, die trotz Diät und Bewegung und der Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) keine ausreichende Blutzuckereinstellung aufweisen, wird die zweiarmige, offene Phase-III-Studie NN1250-3582 mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen sowie die dazugehörige Extensionsstudie NN1250-3667 (weitere 26 Wochen) herangezogen. Untersucht wurde der Vergleich von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin aspart mit oder ohne OAD.

Es liegen Daten zu verschiedenen Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Für die erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auf dieser Grundlage können weder positive noch negative Effekte für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin abgeleitet werden.

In der Gesamtbetrachtung ist ein Zusatznutzen für Insulin degludec in der vorliegenden Patientengruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Tresiba® mit dem Wirkstoff Insulin degludec aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, der in der Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus angezeigt ist. Die erneute Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin² *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid² *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Es wurde die randomisierte, aktivkontrollierte und doppelblinde Studie DEVOTE vorgelegt. In dieser Studie wurden Diabetes Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und Risikofaktoren für manifeste kardiovaskuläre Erkrankung untersucht. Es erfolgte ein Vergleich gegenüber Insulin glargin.

In der Studie fand eine zielwertbasierte Titration anhand von NPG-Werten statt, die für die Mehrheit der Patienten nicht patientenindividuell, sondern viel zu niedrig gewählt wurde. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“, die einen

statistisch signifikanten Unterschied zeigen, mit großen Unsicherheiten behaftet. Bei den anderen Endpunkten ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

Außerdem wurden die offenen, randomisierten und aktiv kontrollierten Studien NN1250-3579 (52 Wochen) mit der Extensionsstudie 3579Ext (weitere 52 Wochen) sowie NN1250 3587 und NN1250 3672 (je 26 Wochen) vorgelegt, die einen Vergleich von Insulin degludec versus Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin untersuchen. Insgesamt ist bei den Ergebnissen der Metaanalyse der einzelnen Studien sowie der Extensionsstudie davon auszugehen, dass weder Vor- noch Nachteile für Insulin degludec bei den erhobenen Endpunkten bestehen.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin² *oder* Liraglutid²)

Es wurde die randomisierte, aktivkontrollierte und doppelblinde Studie DEVOTE vorgelegt. In dieser Studie wurden Diabetes Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und Risikofaktoren für manifeste kardiovaskuläre Erkrankung untersucht. Es erfolgte ein Vergleich gegenüber Insulin glargin.

In der Studie fand eine zielwertbasierte Titration anhand von NPG-Werten statt, die für die Mehrheit der Patienten nicht patientenindividuell, sondern viel zu niedrig gewählt wurde. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“, die einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen, mit großen Unsicherheiten behaftet. Bei den anderen Endpunkten ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

Außerdem wurden drei RCTs vorgelegt, von denen nur die RCT NN1250-3582 (inklusive der zugehörigen Extensionsstudie) relevant ist. Die relevante Studie hatte eine Behandlungsdauer von 52 Wochen plus weitere 26 Wochen in der zugehörigen Extensionsstudie. Verglichen wurde Insulin degludec gegenüber Insulin glargin. Für die erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

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

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

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

Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

Bezüglich der Anteile an Patienten mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷ liegen keine validen Angaben vor. Dies trägt zu einer weiteren Unsicherheit hinsichtlich der Patientenzahlen bei. Daher erfolgt im Beschluss eine Angabe der Patientengruppen ohne

separate Darstellungen der Patientenzahlen mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2019).

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. Einzeldosen 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 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 zugrunde gelegt.

Für Empagliflozin wird eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden daher beide Wirkstärken berücksichtigt.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertipen).

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 „1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation¹¹ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Eine Einheit (E) Insulin degludec entspricht 1 I.E. Humaninsulin. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt.

¹¹ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: April 2018.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen¹².

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 77,0 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Patientenpopulationen a) und b))				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ggf. Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
ggf. + Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
ggf. + Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
ggf. + Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ggf. + Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>				
Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365

¹² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 02.08.2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 13.09.2018].
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
ggf. + Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
ggf. + Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ggf. + Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Insulin degludec	0,5 -	38,5 E -	1 x 38,5 E. -	365	14.052,5 E. -
	1 E. pro kg/KG	77 E.	1 x 77 E.		28.105 E.
Insulin degludec (in Kombination mit Bolusinsulin)	0,2 -	15,4 E. -	1 x 15,4 E. ¹³ -	365	5.621 E. -
	0,6 E. pro kg/KG	46,2 E.	1 x 46,2 E. ⁴		16.863 E.
ggf. + Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 -	15,4 I.E. -	1 x 15,4 I.E. ⁴ -	365	5.621 I.E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 I.E. ⁴		16.863 I.E.
ggf.+ Metformin	500 mg -	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg - -
	1.000 mg	3000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Humaninsulin (NPH)	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14.052,5 I.E. -
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28.105 I.E.
ggf. + Metformin oder	500 mg -	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg -
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
ggf. + Empagliflozin	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
oder	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
ggf. + Liraglutid	1,2 mg ¹⁴ -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg

¹³ 40 – 60 % des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt: 0,5 - 1,0 I.E./kg Körpergewicht/Tag; Bezug: 77 kg Körpergewicht („Mikrozensus 2017“); zusätzlich wird schnell wirkendes Insulin (Bolusinsulin) zu den Hauptmalzeiten gegeben.

¹⁴ Jeder Fertigpen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 – 15 Einzeldosen. Es sind Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigpens erhältlich.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Patientenpopulation b)					
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie¹³</u>					
Humaninsulin (NPH-Insulin) +	0,2 - 0,6 I.E. pro kg/KG	15,4 - 46,2 I.E.	1 x 15,4 - 1 x 46,2 I.E.	365	5.621 I.E. - 16.863 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 - 0,6 I.E. pro kg/KG	15,4 - 46,2 I.E.	1 x 15,4 -- 1 x 46,2 I.E.	365	5.621 I.E. - 16.863 I.E.
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>					
Mischinsulin	0,5 - 1 I.E. pro kg/KG	38,5 - 77 I.E.	1 x 38,5 I.E. - 1 x 77 I.E.	365	14.052,5 I.E. - 28.105 I.E.
ggf. + Metformin	500 mg -	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg -
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
ggf. + Empagliflozin	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
ggf. + Liraglutid	1,2 mg ¹⁶ -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid und Glimepirid, Humaninsulin und Mischinsulin 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.

Im Fall einer konventionellen Insulintherapie wurden die Kosten für Mischinsulin (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Insulin degludec	3000 E.	103,54 €	1,77 €	5,12 €	96,65 €
ggf. + Metformin ¹⁵ 1.000 mg	180 FTA	18,78 €	1,77 €	0,62 €	16,39 €
ggf. + Humaninsulin (Bulusinsulin) ¹⁵	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	192,34 €	1,77 €	10,04 €	180,53 €
Empagliflozin 25 mg	100 FTA	192,34 €	1,77 €	10,04 €	180,53 €
Humaninsulin (Bulusinsulin) ¹⁵	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁵	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Liraglutid 18 mg	100 – 150 ED	570,64 €	1,77 €	30,99 €	537,88 €
ggf. + Metformin ¹⁵ 1.000 mg	180 FTA	18,78 €	1,77 €	0,62 €	16,39 €
Mischinsulin ¹⁵	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Abkürzungen: E = Einheiten; ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten, I.E. = Internationale Einheiten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der

¹⁵ Festbetrag

notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

keine

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 4. Juli 2017, eingegangen am 5. Juli 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. September 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 21. September 2017 statt.

Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie überprüft und der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Oktober 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 28. November 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Insulin degludec beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. November 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Insulin degludec beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2019 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Oktober 2017 18. Oktober 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. April 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. April 2019 30. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 16. Mai 2019

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

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

1. Die Angaben unter „Insulin degludec“ werden wie folgt geändert:
 - a. Unter „Beschluss vom:“ wird die Angabe „16. Oktober 2014“ durch die folgenden Angaben ersetzt: „16. Oktober 2014 / 16. Mai 2019“.
 - b. Unter „In Kraft getreten am:“ wird die Angabe „16. Oktober 2014“ durch die folgenden Angaben ersetzt: „16. Oktober 2014 / 16. Mai 2019“.

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

„Anwendungsgebiet (laut Fachinformation November 2018):

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

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

3. Nummer 1. wird wie folgt geändert:

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

„In der Mono- oder Kombinationstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin¹⁶ *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid¹ *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin² *oder* Liraglutid¹)

¹⁶ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.“

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

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

„Studienergebnisse nach Endpunkten¹⁷ der Studie DEVOTE für die Patientengruppen a) und b) bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung:

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

¹⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-84) vom 27.02.2019 sofern nicht anders indiziert.

neuroglykopenische Symptome)					
Nierenfunktionsstörung (SUE, SOC)	3818	144 (3,8)	3819	172 (4,5)	RR: 0,84 [0,67; 1,04]; 0,129 ^c
a: sofern nicht abweichend gekennzeichnet b: berücksichtigt auch 75 Todesfälle mit unbekannter Ursache c: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés)					
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MACE: Major adverse cardiovascular Events; n: Anzahl Patienten mit (mindestens ein) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Ergänzend dargestellte Endpunkte der DEVOTE Studie

	<u>Intervention</u> Insulin degludec			<u>Kontrolle</u> Insulin glargin			<u>Intervention vs. Kontrolle</u>
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^b (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
HbA1c (%)	3818	8,35 (1,59)	-0,86 (0,02)	3819	8,31 (1,62)	-0,87 (0,02)	0,01 [-0,05; 0,07]; 0,779 ^c
Körpergewicht	3818	96,1 (22,9)	2,2 (7,3)	3819	96,1 (22,9)	1,9 (7,3)	
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der ITT-Population. c: MMRM mit Interaktionen zwischen Visite und Behandlung und zwischen Visite und Baselinewert als feste Effekte.							
Abkürzungen: HbA1c: Glykohämoglobin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

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

Studienergebnisse nach Endpunkten der Studien NN1250-3579 (52 Wochen) mit der Extensionsstudie 3579Ext (weitere 52 Wochen) sowie NN1250-3587 und NN1250-3672 (je 26 Wochen), dichotom¹⁷

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	<u>Intervention</u> Insulin degludec + Metformin		<u>Kontrolle</u> Insulin glargin + Metformin		<u>Intervention vs. Kontrolle</u>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					

NN1250-3579 (52 W)	519	0 (0)	151	1 (0,7)	n. b.; 0,225
NN1250-3587 (26 W)	366	0 (0)	191	1 (0,5)	n. b.; 0,343
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	1 (0,7)	n. b.; > 0,999
Gesamt					0,18 [0,03; 1,13]; 0,067
3579Ext ^a (104 W)	519	2 (0,4)	151	1 (0,7)	0,58 [0,05; 6,37]; 0,536
Morbidität					
kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)					
NN1250-3579 (52 W)	518	9 (1,7)	151	1 (0,7)	2,62 [0,34; 20,54]; 0,470
NN1250-3587 (26 W)	364	0 (0)	191	2 (1,0)	0,11 [0,01; 2,18]; 0,052 ^b
NN1250-3672 (26 W)	139	3 (2,2)	139	2 (1,4)	1,50 [0,25; 8,84]; > 0,999
Gesamt					1,18 [0,35; 4,04]; 0,788
3579Ext ^a (104 W)	518	24 (4,6)	151	3 (2,0)	2,33 [0,71; 7,64]; 0,166
kardiovaskulärer Tod					
NN1250-3579 (52 W)	518	1 (0,2)	151	0 (0)	0,88 [0,04; 21,46] ^c ; 0,734 ^b
NN1250-3587 (26 W)	364	0 (0)	191	0 (0)	n. b.
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	1 (0,7)	0,33 [0,01; 8,11] ^c ; 0,409 ^b
Gesamt					0,52 [0,06; 4,69]; 0,559 ^d
3579Ext ^a (104 W)	518	2 (0,4)	151	1 (0,7)	0,58 [0,05; 6,39]; 0,536
nicht tödlicher Schlaganfall					
NN1250-3579 (52 W)	518	1 (0,2)	151	1 (0,7)	0,29 [0,02; 4,63]; 0,401
NN1250-3587 (26 W)	364	0 (0)	191	2 (1,0)	0,11 [0,01; 2,18] ^c ; 0,052 ^b
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	1 (0,7)	0,33 [0,01; 8,11] ^c ; 0,409 ^b
Gesamt					0,20 [0,04; 1,11]; 0,066 ^d
3579Ext ^a (104 W)	518	6 (1,2)	151	2 (1,3)	0,87 [0,18; 4,29]; > 0,999
akutes Koronarsyndrom					
NN1250-3579 (52 W)	518	7 (1,4)	151	0 (0)	4,39 [0,25; 76,48] ^c ; 0,158 ^b
NN1250-3587 (26 W)	364	0 (0)	191	0 (0)	n. b.
NN1250-3672 (26 W)	139	3 (2,2)	139	0 (0)	7,00 [0,36; 134,27] ^c ; 0,087 ^b
Gesamt					5,42 [0,70; 41,85]; 0,105 ^d
3579Ext ^a (104 W)	518	17 (3,3)	151	0 (0)	OR: 7,21 [1,54; ∞]; 0,012 ^e
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
NN1250-3579 (52 W)	519	392 (75,5)	151	110 (72,8)	–
NN1250-3587 (26 W)	366	204 (55,7)	191	113 (59,2)	–
NN1250-3672 (26 W)	139	86 (61,9)	139	95 (68,3)	–
3579Ext ^a (104 W)	519	421 (81,1)	151	121 (80,1)	–

SUEs					
NN1250-3579 (52 W)	519	40 (7,7)	151	18 (11,9)	0,65 [0,38; 1,09]; 0,137
NN1250-3587 (26 W)	366	10 (2,7)	191	9 (4,7)	0,58 [0,24; 1,40]; 0,228
NN1250-3672 (26 W)	139	10 (7,2)	139	8 (5,8)	1,25 [0,51; 3,07]; 0,808
Gesamt					0,72 [0,48; 1,08]; 0,114
3579Ext ^a (104 W)	519	80 (15,4)	151	25 (16,6)	0,93 [0,62; 1,40]; 0,705
Abbruch wegen UEs					
NN1250-3579 (52 W)	519	14 (2,7)	151	2 (1,3)	2,04 [0,47; 8,86]; 0,544
NN1250-3587 (26 W)	366	2 (0,5)	191	2 (1,0)	0,52 [0,07; 3,68]; 0,610
NN1250-3672 (26 W)	139	2 (1,4)	139	2 (1,4)	1,00 [0,14; 7,00]; > 0,999
Gesamt					1,17 [0,43; 3,21]; 0,755
3579Ext ^a (104 W)	519	21 (4,0)	151	4 (2,6)	1,53 [0,53; 4,38]; 0,625
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (PG < 56 mg/dl)					
NN1250-3579 (52 W)	519	175 (33,7)	151	57 (37,7)	0,89 [0,70; 1,13]; 0,382
NN1250-3587 (26 W)	366	97 (26,5)	191	55 (28,8)	0,92 [0,70; 1,22]; 0,617
NN1250-3672 (26 W)	139	23 (16,5)	139	29 (20,9)	0,79 [0,48; 1,30]; 0,442
Gesamt					0,89 [0,75; 1,06]; 0,182
3579Ext ^a (104 W)	519	237 (45,7)	151	71 (47,0)	0,97 [0,80; 1,18]; 0,781
schwere Hypoglykämien (SUE)					
NN1250-3579 (52 W)	519	1 (0,2)	151	1 (0,7)	0,29 [0,02; 4,62]; 0,400
NN1250-3587 (26 W)	366	2 (0,5)	191	2 (1,0)	0,52 [0,07; 3,68]; 0,610
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	0 (0)	n. b.
Gesamt					0,43 [0,09; 2,12]; 0,299
3579Ext ^a (104 W)	519	3 (0,6)	151	1 (0,7)	0,87 [0,09; 8,33]; > 0,999
Nierenfunktionsstörung (SUE, SOC)					
NN1250-3579 (52 W)	518	1 (0,2)	151	1 (0,7)	0,29 [0,02; 4,63] ^c ; 0,474 ^b
NN1250-3587 (26 W)	364	0 (0)	191	0 (0)	n. b.
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	1 (0,7)	0,33 [0,01; 8,11] ^c ; 0,409 ^b
Gesamt					0,24 [0,02; 2,60]; 0,238 ^f
3579Ext ^a (104 W)	518	3 (0,6)	151	3 (2,0)	0,29 [0,06; 1,43] ^c ; 0,108 ^b
Erbrechen (UE, PT)					
NN1250-3579 (52 W)	518	15 (2,9)	151	9 (6,0)	0,49 [0,22; 1,09] ^c ; 0,108 ^b
NN1250-3587 (26 W)	364	3 (0,8)	191	2 (1,0)	0,79 [0,13; 4,67] ^c ; 0,851 ^b
NN1250-3672 (26 W)	139	4 (2,9)	139	3 (2,2)	1,33 [0,30; 5,85] ^c ; 0,793 ^b
Gesamt					0,66 [0,34; 1,25]; 0,201 ^d
3579Ext ^a (104 W)	518	18 (3,5)	151	12 (7,9)	0,44 [0,22; 0,89] ^c ; 0,023 ^b
Depression (UE, PT)					
NN1250-3579 (52 W)	518	6 (1,2)	151	0 (0)	3,81 [0,22; 67,20] ^c ; 0,189 ^b

NN1250-3587 (26 W)	364	2 (0,5)	191	0 (0)	2,63 [0,13; 54,51] ^c ; 0,407 ^b
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	1 (0,7)	0,33 [0,01; 8,11] ^c ; 0,409 ^b
Gesamt					1,76 [0,37; 8,39]; 0,475 ^d
3579Ext ^a (104 W)	518	15 (2,9)	151	0 (0)	OR: 6,30 [1,35; ∞]; 0,020 ^e
a: Extensionsstudie zur Studie NN1250-3579 b: Berechnung des IQWiG, p-Wert aus unbedingtem exaktem Test (CSZ-Methode nach Andrés) c: Berechnung des IQWiG, bei Nullzellen mit Stetigkeitskorrektur 0,5 für alle Zellen d: Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt, Mantel-Haenszel-Methodik e: Berechnung des IQWiG, exakte bedingte logistische Regression nach Hirji; einseitiger p-Wert f: Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt, Beta-Binomial-Modell nach Kuss Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major adverse cardiovascular Events; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechnet; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; PG: Plasmaglukose; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen					

Studienergebnisse nach Endpunkten der Studien NN1250-3579 (52 Wochen) mit der Extensionsstudie 3579Ext (weitere 52 Wochen) sowie NN1250-3587 und NN1250-3672 (je 26 Wochen), stetig¹⁷

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Intervention Insulin degludec + Metformin			Kontrolle Insulin glargin + Metformin			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Gesundheitszustand							
TRIM-D ^c							
tägliches Leben							
NN1250-3579 (52 W)	519	77,79 (18,9)	3,57 (0,80)	151	76,14 (20,1)	2,70 (1,51)	0,87 [-2,49; 4,23]; 0,611
NN1250-3587 (26 W)	366	75,22 (17,8)	3,17 (0,84)	191	76,65 (16,1)	2,85 (1,19)	0,33 [-2,55; 3,20]; 0,824
NN1250-3672 (26 W)	139	76,08 (19,6)	3,50 (1,31)	139	77,78 (19,3)	3,81 (1,31)	-0,31 [-3,98; 3,35]; 0,867
Gesamt							0,33 [-1,55; 2,21]; 0,730
3579Ext ^d (104 W)	Endpunkt nicht erhoben						
psychische Gesundheit							
NN1250-3579 (52 W)	519	77,51 (17,3)	8,69 (0,69)	151	75,66 (18,5)	8,86 (1,30)	-0,17 [-3,06; 2,72]; 0,906
NN1250-3587 (26 W)	366	73,21 (19,2)	7,45 (0,79)	191	73,7 (18,6)	6,26 (1,12)	1,19 [-1,51; 3,89]; 0,388
NN1250-3672 (26 W)	139	76,01 (17,6)	8,87 (1,24)	139	77,95 (17,3)	5,76 (1,24)	3,11 [-0,36; 6,59]; 0,079
Gesamt							1,18 [-0,54; 2,89]; 0,178
3579Ext ^d (104 W)	Endpunkt nicht erhoben						
HbA1c [%] (ergänzend dargestellt)							
NN1250-3579 (52 W)	519	8,18 (0,8)	-1,16 (0,03)	151	8,31 (0,8)	-1,33 (0,06)	0,17 [0,03; 0,31]; 0,019
NN1250-3587 (26 W)	366	8,32 (0,83)	-1,25 (0,04)	191	8,28 (0,81)	-1,24 (0,06)	-0,01 [-0,16; 0,14]; 0,901
NN1250-3672 (26 W)	139	8,35 (0,99)	-1,25 (0,08)	139	8,33 (0,82)	-1,27 (0,08)	0,02 [-0,19; 0,23]; 0,877
Gesamt							0,07 [-0,02; 0,17]; 0,117
3579Ext ^d (104 W)	519	8,14 (0,78)	-1,13 (0,04)	151	8,27 (0,79)	-1,26 (0,07)	0,12 [-0,03; 0,28]; 0,127
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 ^e							
körperlicher Summenscore (PCS)							
NN1250-3579 (52 W)	519	46,3 (8,7)	1,10 (0,32)	151	44,9 (9,22)	-0,78 (0,60)	1,88 [0,56; 3,21]; 0,006 Hedges' g: 0,31 [0,11; 0,52]

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

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

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

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

Studienergebnisse nach Endpunkten der Studie NN1250-3582 (52 Wochen) und der Extensionsstudie zur Studie NN1250-3582 (78 Wochen), dichotom¹⁷

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Intervention Insulin degludec + Metformin + Insulin aspart		Kontrolle Insulin glargin + Metformin + Insulin aspart		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					
52 Wochen	744	8 (1,1)	248	2 (0,8)	1,33 [0,29; 6,24]; > 0,999
78 Wochen	744	11 (1,5)	248	2 (0,8)	1,83 [0,41; 8,21]; 0,536
Morbidität					
kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)					
52 Wochen	742	18 (2,4)	248	4 (1,6)	1,50 [0,51; 4,40]; 0,620
78 Wochen	742	29 (3,9)	248	7 (2,8)	1,38 [0,61; 3,12]; 0,557
kardiovaskulärer Tod					
52 Wochen	742	4 (0,5)	248	1 (0,4)	1,34 [0,15; 11,91]; > 0,999
78 Wochen	742	5 (0,7)	248	1 (0,4)	1,67 [0,20; 14,24]; > 0,999
nicht tödlicher Schlaganfall					
52 Wochen	742	3 (0,4)	248	0 (0)	k. A.; 0,577
78 Wochen	742	7 (0,9)	248	0 (0)	k. A.; 0,202
akutes Koronarsyndrom					
52 Wochen	742	11 (1,5)	248	3 (1,2)	1,23 [0,34; 4,36]; > 0,999
78 Wochen	742	17 (2,3)	248	6 (2,4)	0,95 [0,38; 2,38]; > 0,999
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
52 Wochen	744	605 (81,3)	248	199 (80,2)	-
78 Wochen	744	625 (84,0)	248	208 (83,9)	-
SUEs					
52 Wochen	744	111 (14,9)	248	40 (16,1)	0,93 [0,66; 1,29]; 0,683
78 Wochen	744	138 (18,5)	248	53 (21,4)	0,87 [0,65; 1,15]; 0,353
Abbruch wegen UEs					
52 Wochen	744	31 (4,2)	248	9 (3,6)	1,15 [0,55; 2,38]; 0,853
78 Wochen	744	35 (4,7)	248	9 (3,6)	1,30 [0,63; 2,66]; 0,594
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (PG < 56 mg/dl)					
52 Wochen	744	556 (74,7)	248	188 (75,8)	0,99 [0,91; 1,07]; 0,800
78 Wochen	744	581 (78,1)	248	192 (77,4)	1,01 [0,93 1,09]; 0,860
schwere Hypoglykämien (SUE)					
52 Wochen	744	19 (2,6)	248	3 (1,2)	2,11 [0,63; 7,07]; 0,319
78 Wochen	744	20 (2,7)	248	3 (1,2)	2,22 [0,67; 7,41]; 0,228
Nierenfunktionsstörung (SUE, SOC)					
52 Wochen	753	2 (0,3)	251	2 (0,8)	0,33 [0,05; 2,35]; 0,257 ^b
78 Wochen	753	2 (0,3)	251	3 (1,2)	0,22 [0,04; 1,32]; 0,071 ^b
a: Extensionsstudie zur Studie NN1250-3582					
b: Berechnung des IQWiG, p-Wert aus unbedingtem exaktem Test (CSZ-Methode nach Andrés)					

Abkürzungen:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten der Studie NN1250-3582 (52 Wochen) und der Extensionsstudie zur Studie NN1250-3582 (78 Wochen), stetig¹⁷

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt Zeitpunkt	Intervention Insulin degludec + Metformin + Insulin aspart			Kontrolle Insulin glargin + Metformin + Insulin aspart			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Gesundheitszustand							
TRIM-D ^b							
tägliches Leben							
52 Wochen	744	72,05 (18,2)	3,02 (0,67)	248	72,43 (17,5)	2,88 (1,15)	0,14 [-2,48; 2,75]; 0,919
78 Wochen	Endpunkt nicht erhoben						
psychische Gesundheit							
52 Wochen	744	75,87 (17,3)	5,14 (0,61)	248	73,67 (18,7)	5,26 (1,06)	-0,12 [-2,52; 2,29]; 0,924
78 Wochen	Endpunkt nicht erhoben						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 ^b							
PCS							
52 Wochen	744	45,25 (9,25)	-0,35 (0,28)	248	44,53 (8,89)	-0,64 (0,48)	0,28 [-0,80; 1,37]; 0,609
78 Wochen	Endpunkt nicht erhoben						
MCS							
52 Wochen	744	47,89 (11,2)	1,21 (0,34)	248	48,72 (10,6)	0,29 (0,59)	0,92 [-0,42; 2,26]; 0,176
78 Wochen	Endpunkt nicht erhoben						
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; eine positive Differenz bedeutet einen Vorteil für die Intervention							
Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TRIM-D: Treatment-related Impact Measure for Diabetes; vs.: versus							

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

Extensionsstudie zur Studie NN1250-3582 (78 Wochen)

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

“

4. Nummer 2. wird wie folgt geändert:

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

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

ca. 326 100 – 341 100 Patienten

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

ca. 450 000 – 650 000 Patienten“

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

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

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

“

6. Nummer 4. wird wie folgt geändert:

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

„Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec allein oder in Kombination mit einem oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel ¹⁸)	
Insulin degludec	452,72 € - 905,45 €
Metformin	33,24 € - 99,71 €
Summe:	
Insulin degludec + Metformin	485,96 € - 1005,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 € - 99,71 €
Empagliflozin ¹	658,93 €
Liraglutid ¹	1.308,84 € - 1.963,26 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,46 € - 764,92 €
Summe:	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	415,70 € - 864,63 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin ¹	1.041,40 € - 1.423,86 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid ¹	1.691,30 € - 2.728,19 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin ¹ und Liraglutid ¹ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	382,46 € - 764,92 €

¹⁸ Beispielhaft für die Kombination mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) ist die Kombination mit Metformin aufgeführt.

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ¹⁹ und Bolusinsulin)	
Insulin degludec	452,72 € - 905,45 €
Insulin degludec	181,09 € - 543,27 €
Bolusinsulin	152,98 € - 458,95 €
Gesamt:	410,57 € - 849,24 €
ggf. Metformin	33,24 € - 99,71 €
Summe:	
Insulin degludec + Metformin oder	485,96 € - 1005,16 €
Insulin degludec + Bolusinsulin oder	410,57 € - 849,24 €
Insulin degludec + Bolusinsulin + Metformin	443,80 € - 948,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Empagliflozin ¹	658,93 €
Liraglutid ¹	1.308,84 € - 1.963,26 €
Metformin	33,24 € - 99,71 €
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	152,98 € - 458,95 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	152,98 € - 458,95 €
	Summe:
	382,46 € - 764,92 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)</u>	
	382,46 € - 764,92 €

¹⁹ Beispielhaft für die Kombination mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ist Metformin aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin oder Empagliflozin¹ oder Liraglutid¹</u>	Summe:
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Empagliflozin ¹	1.041,40 € - 1.423,86 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Liraglutid ¹	1.691,30 € - 2.728,19 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Metformin	415,70 € - 864,63 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.“

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

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

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

d. Die bisherige Fußnote 1 wird die Fußnote 8.

e. Die bisherige Fußnote 2 wird die Fußnote 9.

f. Die bisherige Fußnote 3 wird die Fußnote 10.

g. Die bisherige Fußnote 4 wird die Fußnote 12.

h. Die bisherige Fußnote 5 wird die Fußnote 13.

i. Die bisherige Fußnote 6 wird die Fußnote 14.

j. Die bisherige Fußnote 8 wird die Fußnote 16.

k. Die bisherige Fußnote 14 wird die Fußnote 5.

l. Die bisherige Fußnote 15 wird die Fußnote 7.

m. Die bisherige Fußnote 17 wird die Fußnote 11.

n. Die bisherige Fußnote 19 wird die Fußnote 6.

o. Die bisherige Fußnote 20 wird die Fußnote 15.

p. Die bisherigen Fußnoten 7, 9, 10, 11, 12, 13, 16 und 18 entfallen.

7. Die Bestimmung zum Inkrafttreten in II. wird aufgehoben.

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

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

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 16. Mai 2019

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

I.

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

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

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

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

„Anwendungsgebiet (laut Fachinformation November 2018):

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

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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



3. Nummer 1 wird wie folgt geändert:

- a) Die Angaben zu den Buchstaben a, b und c werden durch die folgenden Angaben ersetzt:

„In der Mono- oder Kombinationstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die Optimierung des Humaninsulinregimes (gegebenenfalls + Metformin *oder* Empagliflozin¹ *oder* Liraglutid¹)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.“

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

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

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Insulin degludec		Kontrolle Insulin glargin		Intervention vs. Kontrolle HR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität	3818	202 (5,3)	3819	221 (5,8)	0,91 [0,76; 1,11]; 0,352
Morbidität					
kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	3818	325 (8,5)	3819	356 (9,3)	0,91 [0,78; 1,06]; 0,209
kardiovaskulärer Tod ^b	3818	136 (3,6)	3819	142 (3,7)	0,96 [0,76; 1,21]; 0,714
nicht tödlicher Schlaganfall	3818	71 (1,9)	3819	79 (2,1)	0,90 [0,65; 1,23]; 0,502
nicht tödlicher Myokardinfarkt	3818	144 (3,8)	3819	169 (4,4)	0,85 [0,68; 1,06]; 0,150

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

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-84) vom 27. Februar 2019 sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Insulin degludec		Kontrolle Insulin glargin		Intervention vs. Kontrolle HR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	3818	296 (7,8)	3819	322 (8,4)	0,91 [0,78; 1,07]; 0,251
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	3818	1832 (48,0)	3819	1845 (48,3)	–
SUEs	3818	1473 (38,6)	3819	1517 (39,7)	RR: 0,97 [0,92; 1,03]; 0,313
Abbruch wegen UEs	3818	200 (5,2)	3819	222 (5,8)	RR: 0,90 [0,75; 1,09]; 0,293
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien	Endpunkt nicht erhoben				
schwere Hypoglykämien gesamt (SUE)	3818	84 (2,2)	3819	78 (2,0)	RR: 1,08 [0,79; 1,46]; 0,635
schwere Hypoglykämien gesamt (SUE; i. v. Glukose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)	3818	157 (4,1)	3819	210 (5,5)	RR: 0,75 [0,61; 0,92]; 0,005
Nierenfunktionsstörung (SUE, SOC)	3818	144 (3,8)	3819	172 (4,5)	RR: 0,84 [0,67; 1,04]; 0,129 ^c

a: sofern nicht abweichend gekennzeichnet

b: berücksichtigt auch 75 Todesfälle mit unbekannter Ursache

c: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés)

Abkürzungen:

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

Ergänzend dargestellte Endpunkte der DEVOTE-Studie

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

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

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

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

Abkürzungen:

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



Zu Buchstabe a:

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
Studienergebnisse nach Endpunkten der Studien NN1250-3579 (52 Wochen) mit der Extensionsstudie 3579Ext (weitere 52 Wochen) sowie NN1250-3587 und NN1250-3672 (je 26 Wochen), dichotom²

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Intervention Insulin degludec + Metformin		Kontrolle Insulin glargin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
NN1250-3579 (52 W)	519	0 (0)	151	1 (0,7)	n. b.; 0,225
NN1250-3587 (26 W)	366	0 (0)	191	1 (0,5)	n. b.; 0,343
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	1 (0,7)	n. b.; > 0,999
Gesamt					0,18 [0,03; 1,13]; 0,067
3579Ext ^a (104 W)	519	2 (0,4)	151	1 (0,7)	0,58 [0,05; 6,37]; 0,536
Morbidität					
kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)					
NN1250-3579 (52 W)	518	9 (1,7)	151	1 (0,7)	2,62 [0,34; 20,54]; 0,470
NN1250-3587 (26 W)	364	0 (0)	191	2 (1,0)	0,11 [0,01; 2,18]; 0,052 ^b
NN1250-3672 (26 W)	139	3 (2,2)	139	2 (1,4)	1,50 [0,25; 8,84]; > 0,999
Gesamt					1,18 [0,35; 4,04]; 0,788
3579Ext ^a (104 W)	518	24 (4,6)	151	3 (2,0)	2,33 [0,71; 7,64]; 0,166
kardiovaskulärer Tod					
NN1250-3579 (52 W)	518	1 (0,2)	151	0 (0)	0,88 [0,04; 21,46] ^c ; 0,734 ^b
NN1250-3587 (26 W)	364	0 (0)	191	0 (0)	n. b.
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	1 (0,7)	0,33 [0,01; 8,11] ^c ; 0,409 ^b
Gesamt					0,52 [0,06; 4,69]; 0,559 ^d
3579Ext ^a (104 W)	518	2 (0,4)	151	1 (0,7)	0,58 [0,05; 6,39]; 0,536
nicht tödlicher Schlaganfall					
NN1250-3579 (52 W)	518	1 (0,2)	151	1 (0,7)	0,29 [0,02; 4,63]; 0,401
NN1250-3587 (26 W)	364	0 (0)	191	2 (1,0)	0,11 [0,01; 2,18] ^c ; 0,052 ^b
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	1 (0,7)	0,33 [0,01; 8,11] ^c ; 0,409 ^b
Gesamt					0,20 [0,04; 1,11]; 0,066 ^d
3579Ext ^a (104 W)	518	6 (1,2)	151	2 (1,3)	0,87 [0,18; 4,29]; > 0,999
akutes Koronarsyndrom					
NN1250-3579 (52 W)	518	7 (1,4)	151	0 (0)	4,39 [0,25; 76,48] ^c ; 0,158 ^b



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Intervention Insulin degludec + Metformin		Kontrolle Insulin glargin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
NN1250-3587 (26 W)	364	0 (0)	191	0 (0)	n. b.
NN1250-3672 (26 W)	139	3 (2,2)	139	0 (0)	7,00 [0,36; 134,27] ^c ; 0,087 ^b
Gesamt					5,42 [0,70; 41,85]; 0,105 ^d
3579Ext ^a (104 W)	518	17 (3,3)	151	0 (0)	OR: 7,21 [1,54; ∞]; 0,012 ^e
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
NN1250-3579 (52 W)	519	392 (75,5)	151	110 (72,8)	–
NN1250-3587 (26 W)	366	204 (55,7)	191	113 (59,2)	–
NN1250-3672 (26 W)	139	86 (61,9)	139	95 (68,3)	–
3579Ext ^a (104 W)	519	421 (81,1)	151	121 (80,1)	–
SUEs					
NN1250-3579 (52 W)	519	40 (7,7)	151	18 (11,9)	0,65 [0,38; 1,09]; 0,137
NN1250-3587 (26 W)	366	10 (2,7)	191	9 (4,7)	0,58 [0,24; 1,40]; 0,228
NN1250-3672 (26 W)	139	10 (7,2)	139	8 (5,8)	1,25 [0,51; 3,07]; 0,808
Gesamt					0,72 [0,48; 1,08]; 0,114
3579Ext ^a (104 W)	519	80 (15,4)	151	25 (16,6)	0,93 [0,62; 1,40]; 0,705
Abbruch wegen UEs					
NN1250-3579 (52 W)	519	14 (2,7)	151	2 (1,3)	2,04 [0,47; 8,86]; 0,544
NN1250-3587 (26 W)	366	2 (0,5)	191	2 (1,0)	0,52 [0,07; 3,68]; 0,610
NN1250-3672 (26 W)	139	2 (1,4)	139	2 (1,4)	1,00 [0,14; 7,00]; > 0,999
Gesamt					1,17 [0,43; 3,21]; 0,755
3579Ext ^a (104 W)	519	21 (4,0)	151	4 (2,6)	1,53 [0,53; 4,38]; 0,625
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (PG < 56 mg/dl)					
NN1250-3579 (52 W)	519	175 (33,7)	151	57 (37,7)	0,89 [0,70; 1,13]; 0,382
NN1250-3587 (26 W)	366	97 (26,5)	191	55 (28,8)	0,92 [0,70; 1,22]; 0,617
NN1250-3672 (26 W)	139	23 (16,5)	139	29 (20,9)	0,79 [0,48; 1,30]; 0,442
Gesamt					0,89 [0,75; 1,06]; 0,182
3579Ext ^a (104 W)	519	237 (45,7)	151	71 (47,0)	0,97 [0,80; 1,18]; 0,781
schwere Hypoglykämien (SUE)					
NN1250-3579 (52 W)	519	1 (0,2)	151	1 (0,7)	0,29 [0,02; 4,62]; 0,400



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Intervention Insulin degludec + Metformin		Kontrolle Insulin glargin + Metformin		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
NN1250-3587 (26 W)	366	2 (0,5)	191	2 (1,0)	0,52 [0,07; 3,68]; 0,610
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	0 (0)	n. b.
Gesamt					0,43 [0,09; 2,12]; 0,299
3579Ext ^a (104 W)	519	3 (0,6)	151	1 (0,7)	0,87 [0,09; 8,33]; > 0,999
Nierenfunktionsstörung (SUE, SOC)					
NN1250-3579 (52 W)	518	1 (0,2)	151	1 (0,7)	0,29 [0,02; 4,63] ^c ; 0,474 ^b
NN1250-3587 (26 W)	364	0 (0)	191	0 (0)	n. b.
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	1 (0,7)	0,33 [0,01; 8,11] ^c ; 0,409 ^b
Gesamt					0,24 [0,02; 2,60]; 0,238 ^f
3579Ext ^a (104 W)	518	3 (0,6)	151	3 (2,0)	0,29 [0,06; 1,43] ^c ; 0,108 ^b
Erbrechen (UE, PT)					
NN1250-3579 (52 W)	518	15 (2,9)	151	9 (6,0)	0,49 [0,22; 1,09] ^c ; 0,108 ^b
NN1250-3587 (26 W)	364	3 (0,8)	191	2 (1,0)	0,79 [0,13; 4,67] ^c ; 0,851 ^b
NN1250-3672 (26 W)	139	4 (2,9)	139	3 (2,2)	1,33 [0,30; 5,85] ^c ; 0,793 ^b
Gesamt					0,66 [0,34; 1,25]; 0,201 ^d
3579Ext ^a (104 W)	518	18 (3,5)	151	12 (7,9)	0,44 [0,22; 0,89] ^c ; 0,023 ^b
Depression (UE, PT)					
NN1250-3579 (52 W)	518	6 (1,2)	151	0 (0)	3,81 [0,22; 67,20] ^c ; 0,189 ^b
NN1250-3587 (26 W)	364	2 (0,5)	191	0 (0)	2,63 [0,13; 54,51] ^c ; 0,407 ^b
NN1250-3672 (26 W)	139	0 (0)	139	1 (0,7)	0,33 [0,01; 8,11] ^c ; 0,409 ^b
Gesamt					1,76 [0,37; 8,39]; 0,475 ^d
3579Ext ^a (104 W)	518	15 (2,9)	151	0 (0)	OR: 6,30 [1,35; ∞]; 0,020 ^e

a: Extensionsstudie zur Studie NN1250-3579

b: Berechnung des IQWiG, p-Wert aus unbedingtem exaktem Test (CSZ-Methode nach Andrés)

c: Berechnung des IQWiG, bei Nullzellen mit Stetigkeitskorrektur 0,5 für alle Zellen

d: Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt, Mantel-Haenszel-Methodik

e: Berechnung des IQWiG, exakte bedingte logistische Regression nach Hirji; einseitiger p-Wert

f: Berechnung des IQWiG, Metaanalyse mit festem Effekt, Beta-Binomial-Modell nach Kuss

Abkürzungen:

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



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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Intervention Insulin degludec + Metformin			Kontrolle Insulin glargin + Metformin			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Gesundheitszustand							
TRIM-D ^c							
tägliches Leben							
NN1250-3579 (52 W)	519	77,79 (18,9)	3,57 (0,80)	151	76,14 (20,1)	2,70 (1,51)	0,87 [-2,49; 4,23]; 0,611
NN1250-3587 (26 W)	366	75,22 (17,8)	3,17 (0,84)	191	76,65 (16,1)	2,85 (1,19)	0,33 [-2,55; 3,20]; 0,824
NN1250-3672 (26 W)	139	76,08 (19,6)	3,50 (1,31)	139	77,78 (19,3)	3,81 (1,31)	-0,31 [-3,98; 3,35]; 0,867
Gesamt							0,33 [-1,55; 2,21]; 0,730
3579Ext ^d (104 W)	Endpunkt nicht erhoben						
psychische Gesundheit							
NN1250-3579 (52 W)	519	77,51 (17,3)	8,69 (0,69)	151	75,66 (18,5)	8,86 (1,30)	-0,17 [-3,06; 2,72]; 0,906
NN1250-3587 (26 W)	366	73,21 (19,2)	7,45 (0,79)	191	73,7 (18,6)	6,26 (1,12)	1,19 [-1,51; 3,89]; 0,388
NN1250-3672 (26 W)	139	76,01 (17,6)	8,87 (1,24)	139	77,95 (17,3)	5,76 (1,24)	3,11 [-0,36; 6,59]; 0,079
Gesamt							1,18 [-0,54; 2,89]; 0,178
3579Ext ^d (104 W)	Endpunkt nicht erhoben						
HbA1c [%] (ergänzend dargestellt)							
NN1250-3579 (52 W)	519	8,18 (0,8)	-1,16 (0,03)	151	8,31 (0,8)	-1,33 (0,06)	0,17 [0,03; 0,31]; 0,019
NN1250-3587 (26 W)	366	8,32 (0,83)	-1,25 (0,04)	191	8,28 (0,81)	-1,24 (0,06)	-0,01 [-0,16; 0,14]; 0,901
NN1250-3672 (26 W)	139	8,35 (0,99)	-1,25 (0,08)	139	8,33 (0,82)	-1,27 (0,08)	0,02 [-0,19; 0,23]; 0,877
Gesamt							0,07 [-0,02; 0,17]; 0,117
3579Ext ^d (104 W)	519	8,14 (0,78)	-1,13 (0,04)	151	8,27 (0,79)	-1,26 (0,07)	0,12 [-0,03; 0,28]; 0,127
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 ^e							
körperlicher Summenscore (PCS)							
NN1250-3579 (52 W)	519	46,3 (8,7)	1,10 (0,32)	151	44,9 (9,22)	-0,78 (0,60)	1,88 [0,56; 3,21]; 0,006 Hedges' g: 0,31 [0,11; 0,52]
NN1250-3587 (26 W)	366	48,13 (7,62)	1,01 (0,33)	191	47,69 (7,39)	0,63 (0,46)	0,38 [-0,74; 1,50]; 0,503
NN1250-3672 (26 W)	139	44,62 (9,23)	1,84 (0,58)	139	45,91 (8,24)	1,42 (0,59)	0,42 [-1,21; 2,06]; 0,611
Gesamt							0,88 [0,12; 1,64]; 0,023



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Intervention Insulin degludec + Metformin			Kontrolle Insulin glargin + Metformin			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	
<i>Heterogenität für Hedges' g:</i>							Q = 6,45, df = 2, p = 0,040, I ² = 69,0 %
3579Ext ^d (104 W)	519	46,78 (8,73)	-0,14 (0,38)	151	46,28 (9,13)	-2,02 (0,74)	1,88 [0,25; 3,52]; 0,024 Hedges' g: 0,26 [0,00; 0,51]
psychischer Summenscore (MCS)							
NN1250-3579 (52 W)	519	48,76 (11,3)	1,05 (0,41)	151	48,33 (11,4)	1,46 (0,77)	-0,40 [-2,12; 1,32]; 0,645
NN1250-3587 (26 W)	366	47,38 (10,7)	0,92 (0,44)	191	47,82 (10,0)	0,74 (0,62)	0,19 [-1,31; 1,68]; 0,806
NN1250-3672 (26 W)	139	47,52 (11,7)	2,37 (0,77)	139	47,49 (10,7)	0,67 (0,78)	1,71 [-0,47; 3,88]; 0,125
Gesamt							0,31 [-0,69; 1,31]; 0,541
3579Ext ^d (104 W)	519	50,06 (10,9)	0,70 (0,48)	151	50,26 (9,92)	0,05 (0,95)	0,65 [-1,43; 2,73]; 0,541
einzelne Domänen des SF-36	keine Ergebnisse für die relevanten Teilpopulationen vorhanden						

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

Abkürzungen:

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

Zu Buchstabe b:

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. Studienergebnisse nach Endpunkten der Studie NN1250-3582 (52 Wochen) und der Extensionsstudie zur Studie NN1250-3582 (78 Wochen), dichotom²

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Intervention Insulin degludec + Metformin + Insulin aspart		Kontrolle Insulin glargin + Metformin + Insulin aspart		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
52 Wochen	744	8 (1,1)	248	2 (0,8)	1,33 [0,29; 6,24]; > 0,999
78 Wochen	744	11 (1,5)	248	2 (0,8)	1,83 [0,41; 8,21]; 0,536



Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Intervention Insulin degludec + Metformin + Insulin aspart		Kontrolle Insulin glargin + Metformin + Insulin aspart		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)					
52 Wochen	742	18 (2,4)	248	4 (1,6)	1,50 [0,51; 4,40]; 0,620
78 Wochen	742	29 (3,9)	248	7 (2,8)	1,38 [0,61; 3,12]; 0,557
kardiovaskulärer Tod					
52 Wochen	742	4 (0,5)	248	1 (0,4)	1,34 [0,15; 11,91]; > 0,999
78 Wochen	742	5 (0,7)	248	1 (0,4)	1,67 [0,20; 14,24]; > 0,999
nicht tödlicher Schlaganfall					
52 Wochen	742	3 (0,4)	248	0 (0)	k. A.; 0,577
78 Wochen	742	7 (0,9)	248	0 (0)	k. A.; 0,202
akutes Koronarsyndrom					
52 Wochen	742	11 (1,5)	248	3 (1,2)	1,23 [0,34; 4,36]; > 0,999
78 Wochen	742	17 (2,3)	248	6 (2,4)	0,95 [0,38; 2,38]; > 0,999
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
52 Wochen	744	605 (81,3)	248	199 (80,2)	–
78 Wochen	744	625 (84,0)	248	208 (83,9)	–
SUEs					
52 Wochen	744	111 (14,9)	248	40 (16,1)	0,93 [0,66; 1,29]; 0,683
78 Wochen	744	138 (18,5)	248	53 (21,4)	0,87 [0,65; 1,15]; 0,353
Abbruch wegen UEs					
52 Wochen	744	31 (4,2)	248	9 (3,6)	1,15 [0,55; 2,38]; 0,853
78 Wochen	744	35 (4,7)	248	9 (3,6)	1,30 [0,63; 2,66]; 0,594
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (PG < 56 mg/dl)					
52 Wochen	744	556 (74,7)	248	188 (75,8)	0,99 [0,91; 1,07]; 0,800
78 Wochen	744	581 (78,1)	248	192 (77,4)	1,01 [0,93; 1,09]; 0,860
schwere Hypoglykämien (SUE)					
52 Wochen	744	19 (2,6)	248	3 (1,2)	2,11 [0,63; 7,07]; 0,319
78 Wochen	744	20 (2,7)	248	3 (1,2)	2,22 [0,67; 7,41]; 0,228



Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Intervention Insulin degludec + Metformin + Insulin aspart		Kontrolle Insulin glargin + Metformin + Insulin aspart		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nierenfunktionsstörung (SUE, SOC)					
52 Wochen	753	2 (0,3)	251	2 (0,8)	0,33 [0,05; 2,35]; 0,257 ^b
78 Wochen	753	2 (0,3)	251	3 (1,2)	0,22 [0,04; 1,32]; 0,071 ^b

a: Extensionsstudie zur Studie NN1250-3582

b: Berechnung des IQWiG, p-Wert aus unbedingtem exaktem Test (CSZ-Methode nach Andrés)

Abkürzungen:

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

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Intervention Insulin degludec + Metformin + Insulin aspart			Kontrolle Insulin glargin + Metformin + Insulin aspart			Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Gesundheitszustand							
TRIM-D ^b							
tägliches Leben							
52 Wochen	744	72,05 (18,2)	3,02 (0,67)	248	72,43 (17,5)	2,88 (1,15)	0,14 [-2,48; 2,75]; 0,919
78 Wochen	Endpunkt nicht erhoben						
psychische Gesundheit							
52 Wochen	744	75,87 (17,3)	5,14 (0,61)	248	73,67 (18,7)	5,26 (1,06)	-0,12 [-2,52; 2,29]; 0,924
78 Wochen	Endpunkt nicht erhoben						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 ^b							
PCS							
52 Wochen	744	45,25 (9,25)	-0,35 (0,28)	248	44,53 (8,89)	-0,64 (0,48)	0,28 [-0,80; 1,37]; 0,609
78 Wochen	Endpunkt nicht erhoben						
MCS							
52 Wochen	744	47,89 (11,2)	1,21 (0,34)	248	48,72 (10,6)	0,29 (0,59)	0,92 [-0,42; 2,26]; 0,176
78 Wochen	Endpunkt nicht erhoben						

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

b: Höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; eine positive Differenz bedeutet einen Vorteil für die Intervention.

Abkürzungen:

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TRIM-D: Treatment-related Impact Measure for Diabetes; vs.: versus



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

Studie Endpunkt Zeitpunkt	Intervention Insulin degludec + Metformin + Insulin aspart			Kontrolle Insulin glargin + Metformin + Insulin aspart			Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
HbA1c (%)							
52 Wochen	744	8,25 (0,79)	-1,28 (0,03)	248	8,34 (0,89)	-1,28 (0,05)	0,01 [-0,11; 0,12]; 0,906
78 Wochen	744	8,24 (0,79)	-1,01 (0,03)	248	8,32 (0,89)	-1,14 (0,05)	0,13 [0,00; 0,25]; 0,048
Körpergewicht							
52 Wochen	622	92,6 (17,9)	3,9 (5,0)	211	92,2 (17,2)	4,2 (4,8)	-0,31 [-0,98; 0,37]; k. A.
78 Wochen	544	92,6 (17,9)	4,4 (5,1)	184	92,2 (17,2)	4,7 (4,9)	-0,34 [-1,05; 0,38]; k. A.

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

Abkürzungen:

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

“

4. Nummer 2 wird wie folgt geändert:

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

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

ca. 326 100 bis 341 100 Patienten

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

ca. 450 000 bis 650 000 Patienten“

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

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

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

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

6. Nummer 4 wird wie folgt geändert:

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

„Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec allein oder in Kombination mit einem oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel ³)	
Insulin degludec	452,72 € – 905,45 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Summe:	
Insulin degludec + Metformin	485,96 € – 1 005,16 €

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



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Empagliflozin ¹	658,93 €
Liraglutid ¹	1 308,84 € – 1 963,26 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,46 € – 764,92 €
	Summe:
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	415,70 € – 864,63 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin ¹	1 041,40 € – 1 423,86 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid ¹	1 691,30 € – 2 728,19 €
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin ¹ und Liraglutid ¹ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	382,46 € – 764,92 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ⁴ und Bolusinsulin)	
Insulin degludec	452,72 € – 905,45 €
Insulin degludec	181,09 € – 543,27 €
Bolusinsulin	152,98 € – 458,95 €
Gesamt:	410,57 € – 849,24 €
gegebenenfalls Metformin	33,24 € – 99,71 €
Summe:	
Insulin degludec + Metformin oder	485,96 € – 1 005,16 €
Insulin degludec + Bolusinsulin oder	410,57 € – 849,24 €
Insulin degludec + Bolusinsulin + Metformin	443,80 € – 948,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Empagliflozin ¹	658,93 €
Liraglutid ¹	1 308,84 € – 1 963,26 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	152,98 € – 458,95 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	152,98 € – 458,95 €
	Summe:
	382,46 € – 764,92 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	382,46 € – 764,92 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) gegebenenfalls + Metformin oder Empagliflozin ¹ oder Liraglutid ¹	
	Summe:
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Empagliflozin ¹	1 041,40 € – 1 423,86 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Liraglutid ¹	1 691,30 € – 2 728,19 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Metformin	415,70 € – 864,63 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

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



- b) In der Überschrift „d) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen“ wird der Buchstabe „d“ durch den Buchstaben „c“ ersetzt.
- c) Den unter der Überschrift „c) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen“ stehenden Tabellen „Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen“ und „Jahrestherapiekosten“ wird jeweils folgender Satz angefügt:
- „Kosten nach Abzug gesetzlicher vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2014)“
- d) Die bisherige Fußnote 1 wird die Fußnote 8.
- e) Die bisherige Fußnote 2 wird die Fußnote 9.
- f) Die bisherige Fußnote 3 wird die Fußnote 10.
- g) Die bisherige Fußnote 4 wird die Fußnote 12.
- h) Die bisherige Fußnote 5 wird die Fußnote 13.
- i) Die bisherige Fußnote 6 wird die Fußnote 14.
- j) Die bisherige Fußnote 8 wird die Fußnote 16.
- k) Die bisherige Fußnote 14 wird die Fußnote 5.
- l) Die bisherige Fußnote 15 wird die Fußnote 7.
- m) Die bisherige Fußnote 17 wird die Fußnote 11.
- n) Die bisherige Fußnote 19 wird die Fußnote 6.
- o) Die bisherige Fußnote 20 wird die Fußnote 15.
- p) Die bisherigen Fußnoten 7, 9, 10, 11, 12, 13, 16 und 18 entfallen.
7. Die Bestimmung zum Inkrafttreten in Abschnitt II wird aufgehoben.

II.

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

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

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. November 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Insulin degludec eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

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 (Erneute Nutzenbewertung §13) - Gemeinsamer Bundesausschuss Seite 1 von 4
Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Insulin degludec (Erneute Nutzenbewertung §13)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Insulin degludec (Erneute Nutzenbewertung §13)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Erneute Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 5 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-405)

- [Modul 1 \(317,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2787/2018-11-28_Modul1_Insulin-degludec.pdf)
- [Modul 2 \(486,7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2788/2018-11-28_Modul2_Insulin-degludec.pdf)
- [Modul 3A \(1,7 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2789/2018-11-28_Modul3A_Insulin_degludec.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/415/>

01.03.2019

- **Modul 3B (1,7 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2790/2018-11-28_Modul3B_Insulin_degludec.pdf)
- **Modul 3C (1,9 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2791/2018-11-28_Modul3C_Insulin_degludec.pdf)
- **Modul 4A (12,1 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2792/2018-11-28_Modul4A_Insulin_degludec.pdf)
- **Modul 4B (13,5 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2793/2018-11-28_Modul4B_Insulin_degludec.pdf)
- **Modul 4C (8,5 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2794/2018-11-28_Modul4C_Insulin_degludec.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (11,1 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2796/2018-12-01_Information-zVT_Insulin-degludec_D-405.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Insulin degludec (Tresiba®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec, zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus ist:

In der Mono- oder Kombinationstherapie

a) für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin* *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid* *oder*
- Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin* und Liraglutid* gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

b) für Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, nicht ausreichend kontrolliert sind:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin* *oder* Liraglutid*)

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

Stand der Information: Oktober 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/415/>

01.03.2019

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2019 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (1,6 MB, PDF)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2795/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Insulin-degludec_D-405.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2019
- Mündliche Anhörung: 08.04.2019
Bitte melden Sie sich bis zum 01.04.2019 per E-Mail
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

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)

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 Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Insulin%20degludec%20-%202018-12-01-D-405>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Insulin degludec - 2018-12-01-D-405*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 08.04.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum
<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/415/> 01.03.2019

(<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 Mai 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 01.05.2014 (Verfahren abgeschlossen)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/109/>)
- Verfahren vom 15.06.2014 (Verfahren abgeschlossen)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/121/>)
- Verfahren vom 01.03.2015 (Verfahren abgeschlossen)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/162/>)

Inhalte drucken Letzte Änderungen (als RSS-Feed)

- Impressum
- Kontakt
- FAQ
- Sitemap
- Datenschutz

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.04.2019 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novo Nordisk Pharma GmbH	22.03.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft - AkdÄ	22.03.2019
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	20.03.2019
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	21.03.2019
Lilly Deutschland GmbH	21.03.2019
MSD SHARP & DOHME GMBH	21.03.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2019
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	22.03.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Thiele, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kienhöfer, Hr. r.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Nicola, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Mathey, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft - AkdÄ						
Wille, Hr. r.	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Klinge, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Bornholdt, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schwenk, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Minarzyk, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Wild, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Röhrig, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Tangermann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Pilz, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Simang, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)						
Kulzer, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Müller-Wieland, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	22.03.2019
Stellungnahme zu	Insulin degludec / Tresiba®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15. Feb. 2018 veranlasste der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Insulin degludec gemäß § 35a Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und 5. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 Verfahrensordnung (VerfO). Unter anderem begründete der G-BA die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung mit den Daten der abgeschlossenen Phase 3-CV (kardiovaskuläre)-Outcome-Studie EX1250-4080 (DEVOTE, Degludec Cardiovascular Outcomes Trial), die als neue wissenschaftliche Erkenntnis bei der Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu werten ist [1]. Dieser Veranlassung folgend hat die Novo Nordisk Pharma GmbH (im Folgenden Novo Nordisk) am 28. Nov. 2018 ein Dossier zur erneuten Nutzenbewertung von Insulin degludec für die Indikation „Erwachsene mit Typ 2 Diabetes mellitus“ eingereicht. Verfahrensstart war der 01. Dez. 2018. Novo Nordisk hat über die Daten zur CV-Outcome-Studie EX1250-4080 hinaus weitere Daten der Studien aus dem BEGIN-Studienprogramm und der Studie NN1250-3998 umfangreich für die Nutzenbewertung aufgearbeitet, um die Fragestellung des G-BA und die Anforderungen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) zu adressieren. In der Gesamtschau der im Dossier dargelegten Evidenz zeigt sich unter Insulin degludec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei vergleichbarer HbA_{1c} (glykiertes Hämoglobin)-Senkung ein Vorteil bei der Vermeidung der bedeutsamen Nebenwirkung Hypoglykämie: Unter Insulin degludec ereigneten sich weniger schwere und nicht-schwere Hypoglykämien sowie nächtliche und rezidivierende Hypoglykämien. Darüber hinaus bestätigen die Ergebnisse der CV-	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Outcome-Studie EX1250-4080 die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec. Mit Insulin degludec steht Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin benötigen, eine wirksame Therapieoption zur Verfügung. Eine Insulintherapie ist zum Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle und damit zur Vermeidung diabetischer Folgeerkrankungen für diese Patienten notwendig, ungeachtet der bekannten möglichen Komplikationen wie Hypoglykämien. Im klinischen Versorgungsalltag trägt jede, auch nicht-schwere Hypoglykämie u. a. zu einer weiteren Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei. Rezidivierende Hypoglykämien stellen ein erhöhtes Risiko für den Patienten dar: Das wiederholte Auftreten von nicht-schweren Hypoglykämien ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Progression zu schweren Hypoglykämien [2] und für die Entwicklung von Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen, durch die sich das Risiko, in Zukunft weitere Hypoglykämien zu erleiden, um ein Vielfaches erhöht [3]. Durch die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Insulin degludec können die Barrieren für das Erreichen einer normnahen Blutzuckerkontrolle, nämlich die Angst vor Hypoglykämien als häufige Komplikation einer Insulintherapie, wenig flexible Injektionszeitpunkte und folglich mangelnde Therapieadhärenz, abgebaut werden. Insulin degludec erlaubt gegenüber Insulin glargin eine größere Flexibilität hinsichtlich des täglichen Injektionszeitpunktes ohne die glykämische Kontrolle zu beeinträchtigen [4]. Insulin degludec lässt sich dadurch einfacher in die Tagesplanung integrieren und bietet auch im	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Rahmen enger Pflegezeitpläne aufgrund der nur 1x täglichen Gabe zu einem flexiblen, nicht jeden Tag notwendigerweise identischen Zeitpunkt, einen großen Zeit- und Kostenvorteil, ohne dass dies zulasten der glykämischen Kontrolle geht. Die Dossierbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 01. Mär. 2019 veröffentlicht (Auftrag A18-84) [5]. In seiner Bewertung kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass kein Zusatznutzen für Insulin degludec festgestellt werden konnte. Darüber hinaus wurde die CV-Outcome-Studie EX1250-4080 aus formalen Gründen nicht zur Bewertung herangezogen. Außerdem sieht das IQWiG in der Teilpopulation vormals insulinnaiver Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 einen Nachteil für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich der Ereignisse „Akutes Koronarsyndrom“ und „Depression (PT)“. Novo Nordisk teilt diese Einschätzungen nicht und nimmt nachfolgend Stellung zu den Ergebnissen der IQWiG-Dossierbewertung. Novo Nordisk plädiert für den in den Anwendungsgebieten (AWG) A, B und C im Dossier abgeleiteten Zusatznutzen aufgrund der Reduktion nicht-schwerer symptomatischer, bestätigter (rezidivierender) bzw. schwerer, insbesondere nächtlicher Hypoglykämien, bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 154 S. 155 (Tabellen 39-41)	<u>Zitat aus der IQWiG-Dossierbewertung</u> <i>„Der pU legt in seinem Dossier für die Studie DEVOTE keine geeigneten Auswertungen vor, die einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ermöglichen:</i> <i>Nur Patientinnen und Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Behandlung mit Basal-Bolus-Insulin erhielten, erfuhren nach Einschluss in die Studie eine angemessene Optimierung ihrer Insulinstrategie. [...]“</i> <u>Anmerkung:</u> In den Tabellen 39 bis 41 der Dossierbewertung führt das IQWiG die Ergebnisse der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 basierend auf der Gesamtpopulation auf. Eine Bewertung der Ergebnisse der Gesamtpopulation der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 und eine Empfehlung zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen durch das IQWiG erfolgt nicht. <u>Position von Novo Nordisk</u>	<u>Studie DEVOTE</u> Für die erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vom Wirkstoff Insulin degludec in der Mono- und Kombinationstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier u.a. die Studie DEVOTE vor. Aufgrund des Designs der Studie DEVOTE umfasst die eingeschlossene Studienpopulation sowohl Patienten, die der Patientengruppe a) als auch der Patientengruppe b) zuzuordnen sind. Separate Auswertungen für die relevanten Patientenpopulationen a) und b) entsprechend den Vorgaben der vom G-BA jeweils festgelegten Vergleichstherapien liegen nicht vor. Auch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Unterlagen waren nicht dazu geeignet, die Patientengruppen zu differenzieren. Daher kann eine Beurteilung der Studie DEVOTE für eine Bewertung von Insulin degludec nur patientenübergreifend für beide Patientengruppen a) und b) erfolgen. Die eingeschlossenen Patienten der Studie DEVOTE hatten neben dem unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung²⁰, und erhielten die

²⁰ manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der DEVOTE Studie (siehe Studienprotokoll [N Engl J Med.](#) 2017; 377(8):723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1615692) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als ≥ 50 Jahre mit mindestens einer kardiovaskulärer Erkrankung (vorangegangener Herzinfarkt; Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Revaskularisation, $> 50\%$ Stenose, vorangegangene symptomatische koronare Herzerkrankung oder instabile Angina,

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Novo Nordisk teilt die Ansicht des IQWiG nicht, dass die Gesamtpopulation der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 (DEVOTE) für die Beantwortung der Fragestellung des G-BA ungeeignet ist. Dies wird nachfolgend begründet: Die CV-Outcome-Studie EX1250-4080 (DEVOTE) ist grundsätzlich für die Nutzenbewertung für Insulin degludec relevant EX1250-4080 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblind durchgeführte, multi-zentrische (438 Studienzentren), multinationale (20 Länder), Phase 3b, Treat-to-target Studie. In dieser Langzeitstudie wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec 100 E/mL (Einheiten/Milliliter) (im Nachfolgenden Insulin degludec) gegenüber Insulin glargin 100 E/mL (im Nachfolgenden Insulin glargin) (beide in Kombination mit Standardtherapie) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufwiesen, untersucht. Die einzuschließenden Patienten hatten einen HbA_{1c}-Wert $\geq 7\%$ bzw. $< 7\%$ bei ≥ 20 E/Tag Basalinsulin und wurden mit einem oder mehreren oralen oder injizierbaren Antidiabetika behandelt. Die	Studienmedikation im Interventions- bzw. Vergleichsarm, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie. Eine Standardtherapie wurde definiert als Hintergrundtherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risiken gemäß lokalem Standard. In die Studie wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen der antidiabetischen Therapie eingeschlossen, darunter sind folgende Patientengruppen zu nennen: • Patienten ohne Insulin-Vorbehandlung, • Patienten mit einer Vorbehandlung mit Basalinsulin, • Patienten mit einer Vorbehandlung mit Bolusinsulin sowie • Patienten mit einer Vorbehandlung mit Basal- und Bolusinsulin (einschließlich Behandlung mit Mischinsulinen). Bei der Studie DEVOTE handelt es sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte und doppelblinde zweiarmige Studie, die

asymptomatische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen) oder ≥ 60 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion oder Knöchel-Arm-Index $< 0,9$)

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie hatte insgesamt 7.637 Studienteilnehmer randomisiert. Die Dauer der Studie war ereignisgesteuert und die mediane Beobachtungsdauer belief sich auf 1,99 Jahre. Damit entspricht diese Studie nach der Verfo des G-BA dem Evidenzgrad Ib [6]. Insbesondere das Vorliegen der abgeschlossenen CV-Outcome-Studie EX1250-4080 hat den G-BA veranlasst, den Wirkstoff Insulin degludec für eine erneute Nutzenbewertung bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aufzurufen. Diese Studie, so der G-BA in den Tragenden Gründen, sei aufgrund der Dauer und Größe mit ca. 7.600 eingeschlossenen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten sowie noch ausstehender Sicherheitsdaten für eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse als relevant einzuschätzen. Dem Vorgehen des G-BA bei vergleichbarer Datenlage (CV-Outcome-Studien) folgend, ist die CV-Outcome-Studie EX1250-4080 als relevant für die Nutzenbewertung von Insulin degludec anzusehen [7-9].	multizentrisch in Afrika, Asien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt wurde. In die Studie DEVOTE wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung eingeschlossen. Bei Patienten ab 50 Jahren musste eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung mit mindestens einem der folgenden Kriterien vorliegen: vorangegangener Herzinfarkt, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Revaskularisation, > 50 % Stenose, vorangegangene symptomatische koronare Herzerkrankung oder instabile Angina, asymptomatische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA²¹-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen. Bei Patienten ab 60 Jahren musste mindestens ein Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen, wenn mindestens einer der folgenden Bedingungen erfüllt war: Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion, oder Knöchel-Arm-Index < 0,9. Eine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung hatten ca. 85 % aller Patienten, bei den restlichen 15 % bestand mindestens ein Risikofaktor hierfür⁷.

²¹ NYHA: New York Heart Association

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Gesamtpopulation der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 (DEVOTE) ist für die Beantwortung der G-BA Fragestellung heranzuziehen Nach Ansicht des IQWiG wurden unter Berücksichtigung der möglichen Behandlungssituationen zu Studienbeginn (siehe Seite 137 der IQWiG-Dossierbewertung [5]) lediglich Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Basal-Bolus Therapie erhielten, adäquat optimiert. Für andere Patientenpopulationen sei dies nicht der Fall gewesen. Dementsprechend unterteilt das IQWiG in seiner Dossierbewertung das gesamte Patientenkollektiv der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 je nach antidiabetischer Vortherapie in verschiedene Strata (siehe Dossierbewertung Seite 137 [5]). In der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 konnte der Prüfarzt zu jederzeit im Laufe der Studie eine Anpassung der antidiabetischen (und kardiovaskulären) Therapie vornehmen. Eine Betrachtung und Auswertung nach Vortherapie lässt Anpassungen im Verlauf der Studie außer Acht: Tabelle 1 im vorliegenden Dokument (Quelle: Tabelle 37 in [5]) kann entnommen werden, dass eine Steigerung des Anteils der Patienten mit Basal-Bolus Therapie um ca. 30 % stattgefunden hat. Es konnten z. B. auch vormals insulin-naive Patienten im Laufe der Studie – sofern angezeigt – eine Basal-Bolus Therapie erhalten. In den Anteilen von Patienten mit „ausschließlich Basalinsulin“ in Tabelle 1	<u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> In der Studie DEVOTE wird Insulin degludec in der Mono- und Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung hinsichtlich der Fragestellung der kardiovaskulären Sicherheit im Vergleich zu anderen Insulinanaloga untersucht. Zwar handelt es sich bei dem Vergleich gegenüber Insulin glargin um ein Insulinanalogon, das nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert. Aufgrund des Studiendesigns (zusätzliche Gabe von Insulin degludec bzw. Insulin glargin zu der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie bzw. Umstellung der Insulintherapie auf diese Insulinanaloga) wurden neben den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten antidiabetischen Wirkstoffen weitere Wirkstoffe in Kombination eingesetzt. So wurden z. B. in beiden Behandlungsarmen beträchtliche Anteile an Patienten mit Sulfonylharnstoffen (ca. 29 %) bzw. DPP-IV-Inhibitoren (ca. 12 %) zusätzlich zur Insulintherapie behandelt. Weder Sulfonylharnstoffe noch DPP-IV-Inhibitoren sind von der

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sind u. a. auch Patienten enthalten, bei denen beispielsweise nach Studienbeginn eine Therapie mit einem GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1) Rezeptor-Agonisten gestartet wurde (s. Tabelle 4-21 in Modul 4C). Ein gleichbleibender Anteil an Patienten mit „ausschließlich Basalinsulin“ sowohl zu Studienbeginn als auch danach bedeutet demnach nicht, dass keine Anpassung der Therapie erfolgte. Sofern Patienten zu Studienbeginn und im Laufe der gesamten Studie ausschließlich Basalinsulin erhielten, muss davon ausgegangen werden, dass der behandelnde Arzt dies patientenindividuell so entschieden hat – dies schließt eine Optimierung der Therapie mittels Dosissteigerung nicht aus. Diese Therapieanpassungen im Verlauf der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 zeigen, dass für eine adäquate Interpretation der Ergebnisse die Betrachtung der Gesamtpopulation, bei dem alle patientenindividuellen Therapieanpassungen berücksichtigt sind, notwendig ist. So erfolgte auch in den Studien LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) und EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) ein Vergleich von Liraglutid bzw. Empagliflozin gegenüber SoC (Standard of Care) (+ Placebo) auf Basis der gesamten Studienpopulation. Weder im Rapid Report zu LEADER [10] noch in der Bewertung des Zusatznutzens von Empagliflozin anhand der Studie EMPA-REG OUTCOME [11] ist eine getrennte Darstellung der Patientenpopulationen nach den vom G-BA definierten AWG	zweckmäßigen Vergleichstherapie in Kombination mit der Insulintherapie umfasst. Zudem ist unklar für welchen Anteil der Patienten die gewählte Therapiestrategie einer adäquaten Therapieanpassung entsprach. Beispielsweise fehlen detaillierte Daten zur Fragestellung der Patientengruppe b), die mit ihrer bisherigen Insulintherapie zu Studienbeginn keine ausreichende Blutzuckereinstellung hatten und während der Studie eine Optimierung des Humaninsulinregimes erfahren haben. Weder im Dossier noch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer diese Daten vorgelegt. Zwar wurden nach der mündlichen Anhörung zusätzliche Daten übermittelt, diese aber waren nicht entsprechend den Dossievorlagen adäquat aufbereitet. Allerdings wurde in der Gesamtpopulation in beiden Studienarmen der HbA1c-Wert von ca. 8,4 % auf 7,5 % gesenkt. Trotz der methodischen Limitationen wird die Studie DEVOTE aufgrund der Dauer und Größe mit etwa 7.600 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Nutzenbewertung von Insulin degludec als relevant erachtet, um Aussagen zu Langzeitdaten, zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil zu treffen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie für die Gesamtpopulation, also patientenübergreifend für die Patientengruppen a) und b) bewertet.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erfolgt. In CV-Outcome-Studien erfolgt die Therapie nicht in einem über die ganze Studie festgelegten Behandlungsregime, sondern kann im Studienverlauf nach Ermessen des Prüfarztes und individuellen Patientenbedürfnissen angepasst oder verändert werden. In diesem Sinne folgt das Studiendesign der Versorgungsrealität, bei der gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) eine antidiabetische Therapie bei Bedarf anzupassen ist. Dies wurde in den CV-Outcome-Studien, wie LEADER und EMPA-REG OUTCOME und auch in der hier diskutierten EX1250-4080 umgesetzt. Somit kann in der vorliegenden Bewertungssituation nur die Betrachtung der Ergebnisse der Gesamtpopulation als adäquat gelten, da nur so die fortwährenden Therapieanpassungen für alle möglichen Patientengruppen und deren Einfluss auf die Endpunkte berücksichtigt werden können.	<u>Antidiabetische Therapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf</u> Insgesamt wurden 7637 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Insulin degludec ± Bolusinsulin + Standardtherapie (N = 3818) und Insulin glargin ± Bolusinsulin + Standardtherapie (N = 3819) randomisiert. Außer Insulin wurden alle bereits vor Studieneinschluss bestehenden antidiabetischen Therapien in unveränderter Dosierung beibehalten. Eine bereits vor Studieneinschluss bestehende Insulintherapie wurde zu Studienbeginn abgesetzt und auf die jeweilige Studienmedikation (Insulin degludec im Interventionsarm und Insulin glargin im Vergleichsarm) umgestellt. Bei den Studienteilnehmern, die noch keine Insulintherapie zum Studieneinschluss erhielten, wurde mit der jeweiligen Studienmedikation (Insulin degludec oder Insulin glargin) und entsprechend mit einem Insulinregime neu begonnen. In der Studie DEVOTE erfolgte eine zielwertgerichtete Therapie ausschließlich auf Basis der Nüchternplasmaglukosewerte (NPG). Hierbei sollte die Dosis des Studienmedikaments in beiden Studienarmen anhand der NPG-Werte auf einen Zielwert von 4.0 bis 5.0 mmol/l (71 bis 90 mg/dl) titriert werden. Alternativ konnte nach Einschätzung des Prüfarztes ein Zielwert von 5,0 bis 7,0 mmol/l (90 bis 125 mg/dl) für bestimmte Patienten festgelegt werden, sofern für diese Patienten eine solche stringente Blutzuckereinstellung nicht

Tabelle 1: Insulintherapie der Studienpopulation in der CV-Outcome-Studie EX1250-4080

Studie Zeitpunkt Insulintherapie	IDeg ± Bolusinsulin + Standardtherapie	IGlar ± Bolusinsulin + Standardtherapie
EX1250-4080	N ^a = 3818	N ^a = 3819
Studienbeginn, n (%)		
kein Insulin	604 (15,8)	624 (16,3)
ausschließlich Basalinsulin	1454 (38,1)	1440 (37,7)
Basal-Bolus-Insulin	1760 (46,1)	1755 (46,0)
Mischinsulin	408 (10,7)	374 (9,8)
nach Studienbeginn, n (%)		
ausschließlich Basalinsulin	1456 (38,1 ^b)	1427 (37,4 ^b)
Basal-Bolus-Insulin	2362 (61,9 ^b)	2392 (62,6 ^b)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: eigene Berechnung IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten;		

Quelle: [5]

HbA_{1c}-Reduktion und Dosisanpassung zeigen eine angemessene Optimierung der Insulintherapie

Die zu Studienbeginn nicht ausreichende glykämische Kontrolle in der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 zeigt sich an dem mittleren HbA_{1c}-Wert in Höhe von 8,4 %. Dies entspricht auch nach deutschen Leitlinien einer nicht ausreichenden Blutzuckerkontrolle. Die notwendige Intensivierung der antidiabetischen Therapie erfolgte durch Einstellung/Umstellung auf Insulin degludec bzw. Insulin glargin und im weiteren Studienverlauf mit entsprechender Dosisanpassung sowie ggf. der weiteren antidiabetischen Begleittherapie.

Die erreichten HbA_{1c}-Werte (gleichmäßige Reduktion in beiden Studienarmen um 0,9 %-Punkte, siehe Modul 4C, Abschnitt 4.3.1.3.1.3) zeigen, dass eine Optimierung der Therapie, sofern nach Maßgabe des Arztes angezeigt, über die gesamte Studienpopulation

geeignet war. Die HbA_{1c}-Werte, die eine Aussage über die längerfristige Blutzuckereinstellung erlauben, wurden bei der Titrationsentscheidung nicht berücksichtigt.

Bei Patienten, die zu Studieneinschluss eine Therapie mit einem Bolusinsulin (ggf. in Kombination mit einem Basalinsulin) erhielten, konnte nach Ermessen des Prüfarztes eine Umstellung aus Insulin aspart erfolgen. Eine Titration der Dosis des Bolusinsulins erfolgte ebenfalls anhand selbst gemessener NPG-Werte, welche vor den jeweiligen Mahlzeiten zu bestimmen war. Als Therapieziel war laut Studienprotokoll ein Wert von 71 bis 126 mg/dl vorgegeben.

Eine Intensivierung der antidiabetischen Behandlung mit Bolusinsulin oder anderen Antidiabetika war nach Maßgabe des Prüfarztes im Verlauf der Studie erlaubt. Auch eine adäquate Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren war in beiden Behandlungsarmen vorgesehen. Zur Sicherstellung einer Behandlung entsprechend regionaler Leitlinienempfehlungen sollten erforderliche Begleitmedikationen nach Einschätzung des Arztes eingesetzt werden.

Vor Studieneinschluss waren etwa 16 % der Patienten nicht auf Insulin eingestellt. Eine antidiabetische Therapie mit Insulin bestand bei 84 % der Patienten, die gemäß unterschiedlichen Therapiestrategien erfolgte. Hiervon hatten etwa 38 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Insulintherapie, die ausschließlich Basalinsulin umfasste und bei 46 % bestand zu Studienbeginn die antidiabetische Therapie aus einer Basal-Bolus-Insulintherapie. Im Studienverlauf betrug der Anteil der Patienten, die eine Basal-insulintherapie hatten, ca. 38 % und ca. 62 % erhielten eine Basal-Bolus-Insulintherapie.

Eignung der Studie für die Nutzenbewertung

Nach Prüfung der Daten weist die Studie in unterschiedlichen Aspekten methodische Limitationen auf:

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tatsächlich stattgefunden hat. Die zum Studienende erreichten mittleren HbA_{1c}-Werte lagen bei 7,5 % (siehe Modul 4C, Abschnitt 4.3.1.3.1.3) und damit im empfohlenen Zielkorridor der NVL (6,5 bis 7,5 %). Die durchgeführte Optimierung der blutzuckersenkenden Therapie war also, sofern nach Maßgabe des Prüfarztes angezeigt, adäquat. Die Veränderungen der antidiabetischen Medikation (ohne Insulin) im Laufe der Studie (Tabelle 4-21 und Tabelle 4-22, Modul 4C) und der Anstieg der Anzahl Patienten, die im Laufe der Studie ein Bolusinsulin erhielten, zeigen ebenso, dass Optimierungen der antidiabetischen Therapie stattgefunden haben: In Woche 1 wurde für 3.428 Patienten eine Bolusinsulin-Dosis erfasst, bei der letzten geplanten Visite wurde für 4.769 Patienten eine Bolusinsulin-Dosis verzeichnet - bei jeweils vergleichbaren Werten zwischen den Studienarmen (siehe Abschnitt 14.2.202 in [12]). Die durchschnittliche Dosis des Basalinsulins wurde für die Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert > 7,5 % zu Studienbeginn von 41 auf 66 Einheiten im Verlauf erhöht. Ein Fortführen der vor Studieneinschluss verfolgten Insulinstrategie hat somit nicht stattgefunden, sondern die Therapie wurde patientenindividuell optimiert.	<u>Zielwertbasierte Titration anhand der Nüchternplasmaglukose-Werte:</u> Die im Studienprotokoll empfohlenen Zielwerte von 4.0 bis 5.0 mmol/l (71 bis 90 mg/dl) bzw. alternativ nach Einschätzung des Prüfarztes von 5,0 bis 7,0 mmol/l (90 bis 125 mg/dl) liegen unterhalb des in der zuletzt gültigen Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 als Orientierungsgröße empfohlenen Intervalls von 100 bis 125 mg/dl für die Nüchternplasmaglukose-Werte²². Insbesondere vor dem Hintergrund, dass für die in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung gemäß Leitlinien medizinisch begründete, patientenindividuell vereinbarte Zielwerte für die Blutzuckereinstellung empfohlen werden, wird das angestrebte Therapieziel (insbesondere das niedrigere Intervall – 71 bis 90 mg/dl) als zu stringent eingestuft. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde bei der Mehrheit der Studienteilnehmer das Titrationsziel von 71 bis 90 mg/dl angestrebt. Es ist unsicher, für welchen Anteil dieser Patienten eine strenge normnahe Blutzuckereinstellung anzustreben gewesen wäre oder inwiefern der Zielwert für die Blutzuckereinstellung eher an der oberen Grenze des

²² 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.

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)				
	Zusammenfassung der Ergebnisse der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 (DEVOTE) Mit der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 konnte die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin für Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko gezeigt werden. Darüber hinaus wurde unter Insulin degludec bei Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowohl das Risiko, mindestens eine schwere Hypoglykämie zu erleiden (Relatives Risiko, RR), als auch die Ereignisrate für rezidivierende schwere Hypoglykämien (Rate Ratio) im Vergleich zur zVT statistisch signifikant verringert. Dieser positive Effekt von Insulin degludec zeigte sich für alle hypoglykämischen Ereignisse unabhängig von der Tageszeit („Schwere Hypoglykämien gesamt“, „Schwere Hypoglykämien tagsüber“ und „Schwere Hypoglykämien nachts“) (Tabelle 2). Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 <table><tr><th>Endpunkt</th><th>Ergebnis Insulin degludec vs. zVT</th></tr><tr><td colspan="2">Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität</td></tr></table>	Endpunkt	Ergebnis Insulin degludec vs. zVT	Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität		Zielkorridors zu wählen gewesen wäre. Darüber hinaus wäre aus Sicht des G-BA jedoch nicht nur der NPG-Wert, sondern auch der HbA1c-Wert für die Titrationsentscheidung zu berücksichtigen, da letzterer Aussagen über die langfristige Blutzuckereinstellung erlaubt. Dieses Vorgehen wird auch seitens der klinischen Experten empfohlen. <u>Fazit zur Studie DEVOTE:</u> Die vorgelegten Daten der Studie DEVOTE adressieren Aspekte im Hinblick auf das Gesamtüberleben von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und das generelle Sicherheitsprofil von Insulin degludec bei der Behandlung dieser Patientengruppe. Aufgrund des Studiendesigns und des Fehlens von detaillierten Daten zur Fragestellung der jeweiligen Patientengruppen erfolgt im vorliegenden Fall die Bewertung der Studie DEVOTE patientenübergreifend für beide Patientengruppen a) und b) gemeinsam. Hinsichtlich der durchgeführten antidiabetischen Therapieanpassungen, insbesondere zum Studienbeginn und im Studienverlauf, kann angenommen werden, dass ein Großteil der Patienten eine adäquate Therapie-Optimierung erfahren haben. Bei den erfassten Endpunkten der Studie DEVOTE zeigen sich bis auf die Ergebnisse zu den schweren Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei
Endpunkt	Ergebnis Insulin degludec vs. zVT					
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität						

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	MACE-3 ^a	HR: 0,91 [0,78;1,06]; p = 0,2091
	Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	HR: 0,95 [0,68;1,31]; p = 0,7369
	Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	HR: 0,91 [0,78;1,07]; p = 0,2510
	Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)	
	tagsüber	RR: 0,74 [0,59;0,94]; p = 0,0133 Rate Ratio: 0,72 [0,55;0,95]; p = 0,0185
	nächtlich	RR: 0,56 [0,36;0,87]; p = 0,0112 Rate Ratio: 0,51 [0,31;0,84]; p = 0,0076
	gesamt	RR: 0,75 [0,61;0,92]; p = 0,0053
dem Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ lag ein positives Ergebnis für Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle, das aber von der Art der gewählten Operationalisierung abhängig war. Vor dem Hintergrund, dass bei der Titrationsentscheidung für die Mehrheit der Patienten die Zielwerte ausschließlich anhand der NPG-Werte erfolgten und diese viel zu niedrig gewählt und nicht patientenindividuell festgelegt wurden, sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die festgestellten Ereignisse in diesem Endpunkt eine Folge der viel zu strengen Titration der Insulindosis gewesen sein könnten. In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der Daten der Studie DEVOTE aus den oben genannten Gründen kein Zusatznutzen ableiten.		

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table><tr><td></td><td>Rate Ratio: 0,70 [0,55;0,89]; p = 0,0042</td></tr><tr><td colspan="2">a: Kombiniertes Endpunkt (MACE-3) mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“. HR: Hazard Ratio; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; RR: Relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Modul 4C (Stand: 28.11.2018)</td></tr></table> Das IQWiG merkt in der Dossierbewertung an, dass sich, je nach Operationalisierung schwerer Hypoglykämien, gegenläufige Ergebnisse ergeben. Diesbezüglich sind allerdings folgende Aspekte zu berücksichtigen: Während in den Studien des BEGIN-Studienprogramms eine spezifische Operationalisierung schwerer Hypoglykämien nur über Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) berichtet wurden, möglich war, standen in der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 aufgrund der breiter gefassten Datenerhebung zu hypoglykämischen Ereignissen weitere Kriterien zur Verfügung: Die Operationalisierung aus den Kriterien „SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome“ deckt ein breiteres Spektrum patientenrelevanter Ereignisse ab, die in ihrer Gesamtheit für die Bewertung der Nebenwirkung (schwere)		Rate Ratio: 0,70 [0,55;0,89]; p = 0,0042	a: Kombiniertes Endpunkt (MACE-3) mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“. HR: Hazard Ratio; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; RR: Relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Modul 4C (Stand: 28.11.2018)		
	Rate Ratio: 0,70 [0,55;0,89]; p = 0,0042					
a: Kombiniertes Endpunkt (MACE-3) mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“. HR: Hazard Ratio; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; RR: Relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Modul 4C (Stand: 28.11.2018)						

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hypoglykämie relevant sind. Diese gewählte Operationalisierung schwerer Hypoglykämien wird in der Dossierbewertung A18-84 vom IQWiG auch als „hinreichend spezifisch“ [5] bezeichnet. Dieses Vorgehen einer umfassenden Auswertung aller aufgetretenen (spezifisch definierten) schweren Hypoglykämien entspricht auch der Forderung des IQWiG: In der IQWiG-Dossierbewertung A16-42 zu Saxagliptin wird zur Operationalisierung schwerer Hypoglykämien kritisch angemerkt: „Jedoch werden mit dieser Operationalisierung nicht alle in der Studie aufgetretenen schweren Hypoglykämien erfasst [...]. Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU keine geeignete Auswertung zur Erfassung aller schweren Hypoglykämien vorlegt.“ Die Operationalisierung schwerer Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) ist laut IQWiG hinreichend spezifisch und erfasst alle in der Studie aufgetretenen schweren Ereignisse. Die Ergebnisse zur Operationalisierung schwere Hypoglykämien (SUE) wurden im Dossier rein aus Transparenzgründen dargestellt. Somit stellt die Auswertung basierend auf der umfassenden Operationalisierung schwerer Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) in der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 die zur Ableitung des Zusatznutzens relevante Analyse dar.	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit In der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 wurden für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 relevante Studienendpunkte, neben kardiovaskulären Ereignissen insbesondere schwere Hypoglykämien, über einen aussagekräftigen Zeitraum (im Median 1,99 Jahre) untersucht. Die Studie ist daher entsprechend der bisherigen Spruchpraxis des G-BA zu CV-Outcome-Studien grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu berücksichtigen. Die Studie sah die Möglichkeit einer fortwährenden patientenindividuellen Therapieanpassung vor, von der nachweislich und im nach Maßgabe des Prüfarztes relevanten Umfang Gebrauch gemacht wurde. Es liegen keine Hinweise vor, dass die Therapie bestimmter Patientengruppen nicht adäquat angepasst wurde. Vielmehr zeigen die Ergebnisse der Gesamtpopulation, dass diese eine Anpassung ihrer antidiabetischen (und kardiovaskulären) Therapie erhalten hat. Somit kann in der vorliegenden Bewertungssituation nur die Betrachtung der Gesamtpopulation der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 als adäquat gelten. In einer Vielzahl von Subgruppenanalysen konnte zudem gezeigt werden, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf den	Es wurde die randomisierte, aktivkontrollierte und doppelblinde Studie DEVOTE vorgelegt. In dieser Studie wurden Diabetes Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und Risikofaktoren für manifeste kardiovaskuläre Erkrankung untersucht. Es erfolgte ein Vergleich gegenüber Insulin glargin. In der Studie fand eine zielwertbasierte Titration anhand von NPG-Werten statt, die für die Mehrheit der Patienten nicht patientenindividuell, sondern viel zu niedrig gewählt wurde. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“, die einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen, mit großen Unsicherheiten behaftet. Bei den anderen Endpunkten ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (siehe Modul 4C). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 sind für die Ableitung des Zusatznutzens hinsichtlich der Reduktion von schweren Hypoglykämien (gesamt, tagsüber und nachts) und zum Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit von Insulin degludec vs. zVT heranzuziehen.	
S. 98	<u>Zitat aus der IQWiG-Dossierbewertung</u> <i>„Entgegen dem Vorgehen des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Erhebung der nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien gesamt herangezogen und die Auswertungen zu den nachts bzw. tagsüber aufgetretenen Hypoglykämien werden ergänzend dargestellt.</i> <i>Unterschiede beim Auftreten von Hypoglykämien zu bestimmten Tageszeiten sind schwer zu interpretieren und ihre Relevanz ist fraglich, wenn sich gleichzeitig für die Gesamtrate kein Effekt zeigt. Auch in den Empfehlungen der ADA und der European Association for the study of Diabetes finden sich keine Angaben, die eine differenzierte Betrachtung nach Tageszeiten empfehlen [19,34]. [...] Zudem traten in allen vorliegenden Studien nur wenige schwere Hypoglykämien auf (insgesamt 8 Patientinnen und Patienten mit Ereignis), sodass sich eine gesonderte Betrachtung nach</i>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Tageszeiten auch nicht aus dem besonderen Risiko für schwere nächtliche Hypoglykämien ableiten lässt.“</i> <u>Position von Novo Nordisk</u> Novo Nordisk teilt die Ansicht des IQWiG nicht, dass eine Ableitung eines Zusatznutzens für ein Insulin nur auf der Gesamtrate der Hypoglykämien erfolgen kann. Dies wird nachfolgend begründet: <u>Patientenrelevanz nächtlicher Hypoglykämien</u> Nächtliche Hypoglykämien stellen ein separat zu betrachtendes patientenrelevantes Ereignis dar. Tritt eine Hypoglykämie tagsüber auf, kann dieser in der Regel mit Gegenmaßnahmen begegnet werden. Dies steht im Gegensatz zu nächtlich auftretenden Hypoglykämien, bei denen der Patient einer Hypoglykämie praktisch ausgeliefert ist und kaum Möglichkeit hat, angemessen zu reagieren. Im Rahmen des Diabetesmanagements nehmen nächtliche Hypoglykämien daher einen besonderen Stellenwert ein [13, 14]. Kontinuierliche Blutglukosemessungen belegen, dass nächtliche Hypoglykämien häufiger auftreten als bisher angenommen [15-17]. Bei einer gleichzeitig vorliegenden gestörten physiologischen Gegenreaktion kann zudem der Aufwachreiz beeinträchtigt sein und der Patient ist einer nächtlichen Hypoglykämie umso länger ausgesetzt [18]. Eine signifikant gesteigerte QT-Dynamik, ein prognostischer Marker, der mit einer erhöhten Mortalität nach	<u>Studie DEVOTE</u> <i>Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien</i> In der Studie DEVOTE wurden keine relevanten Daten zum Endpunkt „nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ erhoben. <i>Schwere Hypoglykämien</i> In der Studie DEVOTE wurde der Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ zu unterschiedlichen Operationalisierungen erhoben. Zum einen wurden „schwere Hypoglykämien“ erhoben, die als SUE dokumentiert wurden. Zum anderen wurden „schwere Hypoglykämien“ erfasst, die entweder als SUE dokumentiert wurden, oder durch die Gabe von intravenöser Glukose bzw. Glukagon behandelt wurden, oder mit schweren neuroglykopenischen Symptomen (z. B. veränderter Geisteszustand, Bewusstlosigkeit, Koma) assoziiert waren. Je nach Operationalisierung ergaben sich für die Gesamtpopulation der Studie DEVOTE unterschiedliche Ergebnisse. Bei der Operationalisierung der „schweren Hypoglykämien“, die sich ausschließlich auf das Kriterium SUE

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Herzinfarkt und bei chronischer Herzinsuffizienz assoziiert ist, wurde signifikant häufiger bei Patienten mit einer stattgefundenen nächtlichen Hypoglykämie als bei Patienten ohne nächtliche Hypoglykämien beobachtet [19]. Nach einer nächtlichen Hypoglykämie ist zudem die Gesamtkalorienaufnahme am nächsten Tag deutlich erhöht [20], was zu einer Gewichtszunahme führen kann. Dies ist bei übergewichtigen Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 von Relevanz, da eine weitere Gewichtszunahme einerseits oft die Therapieadhärenz beeinträchtigt und andererseits wiederum zu einer weiteren Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei den betroffenen Patienten beitragen kann. Nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien wirken sich ausgeprägter auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus als nicht-schwere tagsüber auftretende Hypoglykämien. Auch haben nächtliche Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 einen stärkeren, negativen Einfluss auf die Lebensqualität als bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 [21]. Betroffene können unter Fatigue und Stimmungsschwankungen leiden [16] und viele Patienten geben an, sich am Folgetag in einer emotionalen Tiefstimmung zu befinden [22]. Zudem beeinträchtigen nächtliche Hypoglykämien die Schlafentiefe [23] sowie die Funktionsfähigkeit am Folgetag [22]. Die Konzentrations- und Arbeitsfähigkeit ist bei einer nächtlichen Hypoglykämie länger beeinträchtigt als bei einer Hypoglykämie, die tagsüber auftritt [16]. Nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien mindern daher die Arbeitsproduktivität [24]; der Verlust an Arbeitszeit	beschränkte, lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei der zweiten Operationalisierung der „schweren Hypoglykämien“ hingegen, die neben SUE auch Fremdhilfe in Form intravenöser Gaben von Glukose bzw. Glukagon sowie schweren neuroglykopenischen Symptomen einschließen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle. Allerdings lassen sich aufgrund beachtlicher methodischer Mängel angesichts einer viel zu stringenten Titration der Insulindosis bei der Durchführung der Studie diese Ergebnisse nicht uneingeschränkt bewerten. Der in der Studie DEVOTE verwendete Zielkorridor der Nüchternplasmaglukose von 71 bis 90 mg/dl lag deutlich unterhalb des von der zuletzt gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie⁹ empfohlenen Intervalls von 100 bis 125 mg/dl zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Laut Leitlinie hängt das spezifische Therapieziel von Faktoren ab, wie z.B. Alter, Komorbidität und den individuell vereinbarten Therapiezielen des Patienten ab⁹. Vor dem Hintergrund der viel zu niedrig gewählten und nicht patientenindividuell festgelegten Zielwerte für die Nüchternplasmaglukose in der Studie DEVOTE sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die festgestellten Ereignisse in diesem Endpunkt eine Folge der viel zu strengen Titration der Insulindosis gewesen sein könnten. Zudem hatte ein erheblicher Anteil der Patienten zu der Insulintherapie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pro nächtlichem, nicht-schwerem hypoglykämischen Ereignis wurde auf 3,3 bis 7,5 Stunden beziffert [25]. Aufgrund dieser Aspekte sind nächtliche Hypoglykämien von besonderer Patientenrelevanz und somit gesondert zu betrachten. Substanzspezifische Besonderheiten erfordern Berücksichtigung in der Nutzenbewertung Zwei wichtige Faktoren für die Entstehung von nächtlichen Hypoglykämien sind der physiologische circadiane Insulinbedarf und die Variabilität der Insulinwirkung. In der Nacht sind Schwankungen des Insulinbedarfs ausgeprägter als tagsüber [26] und auch die Variabilität des Wirkmaximums des Basalinsulins kann zu nächtlichen Hypoglykämien beitragen [27, 28]. Gründe für die Variabilität des nächtlichen Insulinbedarfs können körperliche Aktivität im Tagesverlauf (7-11 Stunden nach 45 Minuten körperlicher Aktivität besteht erhöhter Glucosebedarf [29]) sowie der Genuss von Alkohol am Abend sein [30]. Der Einfluss von ggf. zum Abendessen verabreichten Bolusinsulins als Faktor für das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien ist aus folgendem Grund vernachlässigbar: Bereits nach drei bis fünf Stunden klingt [31] die Wirkung von Bolusinsulin ab. Aufgrund der Relevanz des Endpunktes Hypoglykämien für die Nutzenbewertung von Antidiabetika ist es von zentraler Bedeutung,	zusätzlich Sulfonylharnstoffe erhalten, die ein hypoglykämisches Potential aufweisen. Dies erschwert zusätzlich die Interpretation der Ergebnisse in diesem Endpunkt. <u>Ergebnisse der Studien NN1250-3579, 3579Ext, NN1250-3587 und NN1250-3672</u> <i>Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien</i> Für die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien in der Operationalisierung eines Plasmaglukosewertes < 56 mg/dl legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Metaanalyse basierend auf dem Rate Ratio vor. Für die Bewertung dieses Endpunktes ist jedoch ausschließlich die Auswertung des relativen Risikos relevant, was konsistent zu den bisherigen Bewertungen im Anwendungsgebiet ist. liegt sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Darüber hinaus zieht der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich getrennte Auswertungen nach Tageszeiten heran und leitet einen Zusatznutzen von Insulin degludec für nächtliche nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ab. Die Relevanz des Auftretens von Hypoglykämien zu unterschiedlichen Tageszeiten ist derzeit unklar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass für die

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch substanzspezifische Besonderheiten zu berücksichtigen. Insulin hat im Gegensatz zu den bereits bewerteten Antidiabetika (DPP-IV (Dipeptidylpeptidase-IV) Inhibitoren, SGLT (Sodium Dependent Glucose Transporter)-2 Inhibitoren, GLP-1 Rezeptor-Agonisten) ein intrinsisches und vergleichsweise hohes Hypoglykämierisiko inne. Dies wird auch in den Fachinformationen zu Insulinpräparaten dahingehend zum Ausdruck gebracht, dass Hypoglykämie als eine sehr häufige Nebenwirkung angegeben wird [32, 33]. Somit ist es gerade im Falle des Vergleichs zweier Basalinsuline ausschlaggebend, das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien gesondert zu betrachten, um die Nebenwirkung „Hypoglykämie“ angemessen beurteilen zu können. Nächtliche Hypoglykämien in Leitlinien und HTA-Bewertungen Bezüglich der Aussage des IQWiG zur differenzierten Betrachtung von Hypoglykämien nach Tageszeiten in Leitlinien (siehe Zitat oben) sei angemerkt, dass die Patientenrelevanz nächtlicher Hypoglykämien von verschiedenen internationalen Fachgesellschaften durchaus gewürdigt wird: Nächtliche Hypoglykämien werden als Indikation für die Therapie mit lang wirksamen Basalinsulinanaloga gesehen (DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin) [34], ADA	Gesamtrate in diesem Endpunkt keine Unterschiede vorliegen. Damit lassen sich die Ergebnisse zu Hypoglykämien getrennt nach Tageszeiten nicht eindeutig interpretieren. Für den Endpunkt nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ist somit ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin ist für die Kategorie Lebensqualität nicht belegt. <i>Schwere Hypoglykämien</i> Schwere Hypoglykämien wurden in den Studien als Hypoglykämien operationalisiert, die als SUE dokumentiert wurden. Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien (SUE) zeigen sich sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. <u>Ergebnisse der Studien NN1250-3582 und der Extensionsstudie</u> <i>Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien</i> Für die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien in der Operationalisierung eines Plasmaglukosewertes < 56 mg/dl liegt sowohl Hauptstudie als auch in der Extensionsstudie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(American Diabetes Association) [35], SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) [36, 37]) und stellen damit einen relevanten Parameter zur Beurteilung des Nebenwirkungsprofils dar, was die unmittelbare Patientenrelevanz verdeutlicht. Im ADA/EASD (European Association for the Study of Diabetes) Consensus Report [38] geben die Autoren an: "Either NPH insulin or long-acting insulin analogs are efficacious for controlling fasting glucose, although basal analog formulations show reduced risks of hypoglycemia, particularly overnight, when titrated to the same fasting glucose target as NPH insulin (157,218)." [38] Weiterhin wird der Endpunkt „nächtliche Hypoglykämie“ auch von internationalen HTA (Health Technology Assessment)-Behörden in ihren jeweiligen Berichten aufgeführt: Beispielfall seien der Cochrane-Review „Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus“ [39], „New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy – Science Report“ [40] der kanadischen CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) sowie die Nutzenbewertung des IQWiG „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ [41], genannt.	Schwere Hypoglykämien Schwere Hypoglykämien wurden als Hypoglykämien operationalisiert, die als SUE dokumentiert wurden. Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien (SUE) zeigen sich sowohl in der Hauptstudie als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Effekt nächtlicher Hypoglykämien auf den Endpunkt Hypoglykämie „gesamt“ Die verwendete Operationalisierung nächtlicher Hypoglykämien (nächtliche Hypoglykämien wurden a priori über den Zeitraum von 00:01-05:59 Uhr (beide Erhebungszeiten inklusive) definiert) wurde durch das IQWiG nicht kritisch diskutiert (Quelle IQWiG-Dossierbewertung [5]; Operationalisierung und Validierung siehe Module 4A-C, Abschnitte 4.2.5.2.2.). Jedoch wurde die Relevanz nächtlicher Hypoglykämien in Frage gestellt, wenn sich gleichzeitig für die Gesamtrate kein Effekt zeigt. Die Annahme des IQWiG lässt aber dabei die unterschiedlichen Zahlenverhältnisse außer Acht. Nächtliche Hypoglykämien sind im Verhältnis zu tagsüber auftretenden Hypoglykämien seltener: Zum einen sind in der Nacht in der Regel Faktoren, die das Auftreten von Hypoglykämien beeinflussen, nicht vorhanden. Einflussfaktoren sind z. B. körperliche Aktivität und mahlzeitenabhängige Insulingabe (Missverhältnis zwischen Nahrungsaufnahme und Insulininjektion). Zum anderen ist auch die kürzere „Zeit unter Risiko“ zu berücksichtigen. Der nächtliche Beobachtungszeitraum von 00:01 bis 05:59 Uhr beträgt nur ein Viertel des 24-stündigen Beobachtungszeitraums. Bezogen auf die verwendeten Effektmaße relatives Risiko und Rate Ratio sind folgende Aspekte zu berücksichtigen: Das relative Risiko betrachtet das Risiko für den Patienten (mindestens) eine Hypoglykämie zu erleiden. Für die Berechnung zählt, ob überhaupt ein Ereignis aufgetreten ist oder nicht: Auch wenn bei ein und demselben Patienten sowohl tagsüber als auch nächtlich Hypoglykämien auftreten, wird dieser „Patient mit Ereignis“ nur einmal für die Berechnung des relativen Risikos für den Endpunkt Hypoglykämien „gesamt“ herangezogen. Diese Zählweise kann den Effekt nächtlicher Hypoglykämien bei Betrachtung des Endpunktes Hypoglykämien „gesamt“ überlagern. Das wird deutlich, wenn man die Anzahl an Patienten mit Ereignis der Endpunkte Hypoglykämien	<i>Es wird auf die Ausführungen auf Seite 86 ff. verwiesen</i>

	„tagsüber“ und Hypoglykämien „nächtlich“ aufsummiert. Diese Summe fällt höher aus als die Anzahl Patienten mit Ereignis für den Endpunkt Hypoglykämie „gesamt“. Dies wird beispielhaft durch die Zahlen aus Tabelle 4 für die Studie NN1250-3582 (Randomisierungsverhältnis 3:1) illustriert: Die Anzahl Patienten mit mindestens einem nicht-schweren hypoglykämischen Ereignis tagsüber beträgt im Insulin degludec-Arm 537 und im Insulin glargin-Arm 180. Mindestens eine nächtliche nicht-schwere Hypoglykämie hatten im Insulin degludec-Arm 256 Patienten und im Insulin glargin-Arm 113 Patienten. Dies entspricht einer Summe von 793 Patienten im Insulin degludec-arm bzw. 293 Patienten im Insulin glargin-Arm. Dagegen werden für den Endpunkt nicht-schwere Hypoglykämien „gesamt“ nur 556 Patienten mit Ereignis im Insulin degludec-Arm und nur 188 Patienten mit Ereignis im Insulin glargin-Arm aufgeführt. Das Rate Ratio betrachtet die Ereignisrate. In die Berechnung des Rate Ratios für den Endpunkt Hypoglykämie „gesamt“ gehen alle aufgetretenen Ereignisse ein: Treten bei ein und demselben Patienten sowohl tagsüber als auch nachts Hypoglykämien auf, wird die Summe dieser Ereignisse in der Gesamtrate berücksichtigt. Wie oben ausgeführt sind nächtliche Hypoglykämien im Verhältnis zu tagsüber auftretenden Ereignissen seltener, was den Effekt nächtlicher Hypoglykämien auf die Gesamtrate beeinflussen kann. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Relevanz nächtlicher Hypoglykämien nicht durch einen gleichzeitigen Effekt im Endpunkt Hypoglykämie „gesamt“ begründet werden kann. Die Relevanz ergibt sich aufgrund der Auswirkung nächtlicher Hypoglykämien auf Gesundheit sowie Lebensqualität der Patienten. Dem besonderen Stellenwert nächtlicher Hypoglykämien für Patienten unter einer Therapie mit Basalinsulin ist in der vorliegenden Nutzenbewertung durch die separate Betrachtung des Endpunkts Hypoglykämie „nächtlich“ Rechnung zu tragen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	Zusammenfassung der Ergebnisse zu Hypoglykämien in der vorliegenden Nutzenbewertung Die in der vorliegenden Nutzenbewertung erzielten Ergebnisse bezüglich Hypoglykämien von Insulin degludec gegenüber zVT sind in Tabelle 3, Tabelle 4 und Tabelle 5 zusammengefasst. <i>Tabelle 3: Ergebnisse bezüglich Hypoglykämien im Anwendungsgebiet A</i> <table><tr><th>Endpunkt</th><th>Ergebnis AWG A (Meta-Analyse); Insulin degludec vs. zVT</th></tr><tr><td colspan="2">Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien</td></tr><tr><td>tagsüber</td><td>n/N: 254/1.024 (24,8 %) vs. 114/481 (23,7 %) RR: 0,93 [0,77;1,13]; p = 0,469 Rate Ratio: 0,89 [0,69;1,14]; p = 0,351</td></tr><tr><td>nächtlich</td><td>n/N: 93/1.024 (9,1 %) vs. 58/481 (12,1 %) RR: 0,65 [0,48;0,90]; p = 0,008 Rate Ratio: 0,52 [0,34;0,80]; p = 0,003</td></tr></table>	Endpunkt	Ergebnis AWG A (Meta-Analyse); Insulin degludec vs. zVT	Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien		tagsüber	n/N: 254/1.024 (24,8 %) vs. 114/481 (23,7 %) RR: 0,93 [0,77;1,13]; p = 0,469 Rate Ratio: 0,89 [0,69;1,14]; p = 0,351	nächtlich	n/N: 93/1.024 (9,1 %) vs. 58/481 (12,1 %) RR: 0,65 [0,48;0,90]; p = 0,008 Rate Ratio: 0,52 [0,34;0,80]; p = 0,003	<i>Es wird auf die Ausführungen auf Seite 86 ff. verwiesen</i>
Endpunkt	Ergebnis AWG A (Meta-Analyse); Insulin degludec vs. zVT									
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien										
tagsüber	n/N: 254/1.024 (24,8 %) vs. 114/481 (23,7 %) RR: 0,93 [0,77;1,13]; p = 0,469 Rate Ratio: 0,89 [0,69;1,14]; p = 0,351									
nächtlich	n/N: 93/1.024 (9,1 %) vs. 58/481 (12,1 %) RR: 0,65 [0,48;0,90]; p = 0,008 Rate Ratio: 0,52 [0,34;0,80]; p = 0,003									

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 beigelegt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
	<table><tr><td>gesamt</td><td>n/N: 295/1.024 (28,8 %) vs. 141/481 (29,3 %) RR: 0,89 [0,75;1,06]; p = 0,182 Rate Ratio: 0,75 [0,59;0,94]; p = 0,015</td></tr></table>	gesamt	n/N: 295/1.024 (28,8 %) vs. 141/481 (29,3 %) RR: 0,89 [0,75;1,06]; p = 0,182 Rate Ratio: 0,75 [0,59;0,94]; p = 0,015							
gesamt	n/N: 295/1.024 (28,8 %) vs. 141/481 (29,3 %) RR: 0,89 [0,75;1,06]; p = 0,182 Rate Ratio: 0,75 [0,59;0,94]; p = 0,015									
	AWG: Anwendungsgebiet; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl Patienten im Studienarm; RR: Relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Modul 4A (Stand 28.11.2018) <i>Tabelle 4: Ergebnisse bezüglich Hypoglykämien im Anwendungsgebiet B</i> <table><tr><th>Endpunkt</th><th>Ergebnis Studie NN1250-3582; Insulin degludec vs. Insulin glargin</th></tr><tr><td colspan="2">Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien</td></tr><tr><td>tagsüber</td><td>n/N: 537/744 (72,2 %) vs. 180/248 (72,6 %) RR: 0,99 [0,91;1,09]; p = 0,9348 Ereignisse: 4.986 vs. 2.126</td></tr></table>		Endpunkt	Ergebnis Studie NN1250-3582; Insulin degludec vs. Insulin glargin	Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien		tagsüber	n/N: 537/744 (72,2 %) vs. 180/248 (72,6 %) RR: 0,99 [0,91;1,09]; p = 0,9348 Ereignisse: 4.986 vs. 2.126		
Endpunkt	Ergebnis Studie NN1250-3582; Insulin degludec vs. Insulin glargin									
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien										
tagsüber	n/N: 537/744 (72,2 %) vs. 180/248 (72,6 %) RR: 0,99 [0,91;1,09]; p = 0,9348 Ereignisse: 4.986 vs. 2.126									

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 beigelegt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table><tr><td></td><td>Rate Ratio: 0,79 [0,64;0,98]; p = 0,0296</td></tr><tr><td>nächtlich</td><td>n/N: 256/744 (34,4 %) vs. 113/248 (45,6 %) RR: 0,76 [0,64;0,89]; p = 0,0019 Ereignisse: 795 vs. 385 Rate Ratio: 0,68 [0,51;0,91]; p = 0,0096</td></tr><tr><td>gesamt</td><td>n/N: 556/744 (74,7 %) vs. 188/248 (75,8 %) RR: 0,99 [0,91;1,07]; p = 0,7996 Ereignisse: 5.806 vs. 2.521 Rate Ratio: 0,77 [0,63;0,95]; p = 0,0126</td></tr></table>		Rate Ratio: 0,79 [0,64;0,98]; p = 0,0296	nächtlich	n/N: 256/744 (34,4 %) vs. 113/248 (45,6 %) RR: 0,76 [0,64;0,89]; p = 0,0019 Ereignisse: 795 vs. 385 Rate Ratio: 0,68 [0,51;0,91]; p = 0,0096	gesamt	n/N: 556/744 (74,7 %) vs. 188/248 (75,8 %) RR: 0,99 [0,91;1,07]; p = 0,7996 Ereignisse: 5.806 vs. 2.521 Rate Ratio: 0,77 [0,63;0,95]; p = 0,0126		
	Rate Ratio: 0,79 [0,64;0,98]; p = 0,0296								
nächtlich	n/N: 256/744 (34,4 %) vs. 113/248 (45,6 %) RR: 0,76 [0,64;0,89]; p = 0,0019 Ereignisse: 795 vs. 385 Rate Ratio: 0,68 [0,51;0,91]; p = 0,0096								
gesamt	n/N: 556/744 (74,7 %) vs. 188/248 (75,8 %) RR: 0,99 [0,91;1,07]; p = 0,7996 Ereignisse: 5.806 vs. 2.521 Rate Ratio: 0,77 [0,63;0,95]; p = 0,0126								
	n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl Patienten im Studienarm; RR: Relatives Risiko Quelle: Modul 4B (Stand 28.11.2018)								

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<i>Tabelle 5: Ergebnisse bezüglich Hypoglykämien im Anwendungsgebiet C</i> <table><tr><th>Endpunkt</th><th>Ergebnisse AWG C; Insulin degludec vs. zVT</th></tr><tr><td colspan="2">Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)</td></tr><tr><td>tagsüber</td><td>n/N: 122/3.818 (3,2 %) vs. 164/3.819 (4,3 %) RR: 0,74 [0,59;0,94]; p = 0,0133 Ereignisse: 167 vs. 231 Rate Ratio: 0,72 [0,55;0,95]; p = 0,0185</td></tr><tr><td>nächtlich</td><td>n/N: 30/3.818 (0,8 %) vs. 54/3.819 (1,4 %) RR: 0,56 [0,36; 0,87]; p = 0,0112 Ereignisse: 37 vs. 74 Rate Ratio: 0,51 [0,31; 0,84]; p = 0,0076</td></tr></table>	Endpunkt	Ergebnisse AWG C; Insulin degludec vs. zVT	Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)		tagsüber	n/N: 122/3.818 (3,2 %) vs. 164/3.819 (4,3 %) RR: 0,74 [0,59;0,94]; p = 0,0133 Ereignisse: 167 vs. 231 Rate Ratio: 0,72 [0,55;0,95]; p = 0,0185	nächtlich	n/N: 30/3.818 (0,8 %) vs. 54/3.819 (1,4 %) RR: 0,56 [0,36; 0,87]; p = 0,0112 Ereignisse: 37 vs. 74 Rate Ratio: 0,51 [0,31; 0,84]; p = 0,0076	
Endpunkt	Ergebnisse AWG C; Insulin degludec vs. zVT									
Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)										
tagsüber	n/N: 122/3.818 (3,2 %) vs. 164/3.819 (4,3 %) RR: 0,74 [0,59;0,94]; p = 0,0133 Ereignisse: 167 vs. 231 Rate Ratio: 0,72 [0,55;0,95]; p = 0,0185									
nächtlich	n/N: 30/3.818 (0,8 %) vs. 54/3.819 (1,4 %) RR: 0,56 [0,36; 0,87]; p = 0,0112 Ereignisse: 37 vs. 74 Rate Ratio: 0,51 [0,31; 0,84]; p = 0,0076									

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<table><tr><td>gesamt</td><td>n/N: 157/3.818 (4,1 %) vs. 210/3.819 (5,5 %) RR: 0,75 [0,61;0,92]; p = 0,0053 Ereignisse: 226 vs. 328 Rate Ratio: 0,70 [0,55;0,89]; p = 0,0042</td></tr></table> AWG: Anwendungsgebiet; n: Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl Patienten im Studienarm; RR: Relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Modul 4C (Stand 28.11.2018) Fazit Unter Berücksichtigung der vorangegangenen Ausführungen ist der Endpunkt Hypoglykämien „nächtlich“ unabhängig von einem Effekt im Endpunkt Hypoglykämien „gesamt“ zu betrachten. Folglich ist der Endpunkt schwere bzw. nicht-schwere Hypoglykämien „nächtlich“ aus Sicht von Novo Nordisk für die Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen.	gesamt	n/N: 157/3.818 (4,1 %) vs. 210/3.819 (5,5 %) RR: 0,75 [0,61;0,92]; p = 0,0053 Ereignisse: 226 vs. 328 Rate Ratio: 0,70 [0,55;0,89]; p = 0,0042	<i>Es wird auf die Ausführungen auf Seite 86 ff. verwiesen</i>
gesamt	n/N: 157/3.818 (4,1 %) vs. 210/3.819 (5,5 %) RR: 0,75 [0,61;0,92]; p = 0,0053 Ereignisse: 226 vs. 328 Rate Ratio: 0,70 [0,55;0,89]; p = 0,0042			

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sowohl im AWG A als auch im AWG B zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Insulin degludec hinsichtlich des Auftretens nächtlicher nicht-schwerer symptomatischer, bestätigter (rezidivierender) Hypoglykämien. Im AWG C traten unter Insulin degludec statistisch signifikant weniger nächtliche schwere (rezidivierende) Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) auf. Nicht-schwere und schwere nächtliche Hypoglykämien tragen zum Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zVT bei.	
S. 98	<u>Zitat aus der IQWiG-Dossierbewertung</u> <i>„Zudem gibt es Anhalte dafür, dass das zeitliche Auftreten von Hypoglykämien in Verbindung mit dem jeweiligen Wirkprofil des verwendeten Insulins auch vom Zeitpunkt der Gabe abhängen kann. In der Fachinformation von Insulin glargin [11] wird etwa darauf hingewiesen, dass es bei der Verwendung von Insulin glargin aufgrund der länger anhaltenden Wirkung vermehrt zu Hypoglykämien in den frühen Morgenstunden kommen kann. Der Zeitpunkt der Gabe war aber in beiden Studienarmen unterschiedlich: Insulin degludec sollte 1-mal täglich zum Abendessen gegeben werden, wohingegen Insulin glargin 1-mal täglich und immer zur selben Tageszeit gegeben werden sollte.“</i> <u>Position von Novo Nordisk</u>	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Novo Nordisk teilt die Position des IQWiG, dass der Zeitpunkt der Insulingabe in Verbindung mit einem ggf. zwischen den verwendeten Wirkstoffen unterschiedlichen Wirkprofil, die Ergebnisse bezüglich Hypoglykämie beeinflusse, nur bedingt. In der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 wurden sowohl Insulin degludec als auch Insulin glargin abends verabreicht. In den anderen Studien konnte Insulin glargin zu jeder Tageszeit (dann aber immer zur gleichen Zeit) gegeben werden. Dies konnte bei einem für den Prüfarzt und zum Teil auch für den Patienten bekannten Wirkprofil an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Das heißt, dass aufgrund des freiwählbaren Injektionszeitpunktes von Insulin glargin das Auftreten der in der Fachinformation von Insulin glargin beschriebenen vermehrten Hypoglykämien in den frühen Morgenstunden vermieden werden konnte. Sofern aufgrund der zwischen Insulin degludec und Insulin glargin möglichen unterschiedlichen Injektionszeitpunkte unterschiedliche Hypoglykämierisiken angenommen werden, bestehen diese zu Ungunsten von Insulin degludec. Auch die EMA (European Medicines Agency) ist im EPAR (European public assessment report) zu Insulin degludec zu dem Schluss gekommen, dass die höhere Hypoglykämierate von Insulin glargin unter Vorliegen einer eher für Insulin degludec ungünstigeren Applikationszeit zustande gekommen ist [42].	Die Relevanz des Auftretens von Hypoglykämien zu unterschiedlichen Tageszeiten ist derzeit unklar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass für die Gesamtrate in diesem Endpunkt keine Unterschiede vorliegen. Damit lassen sich die Ergebnisse zu Hypoglykämien getrennt nach Tageszeiten nicht eindeutig interpretieren.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit Die unterschiedlichen Injektionszeitpunkte für Insulin degludec und Insulin glargin stellen die Studienergebnisse nicht in Frage. Falls die unterschiedlichen Injektionszeitpunkte einen Einfluss auf den Zeitpunkt des Auftretens von Hypoglykämien haben sollten, wäre dieser Einfluss zulasten und nicht zugunsten von Insulin degludec.	
S. 98	<u>Zitat aus der IQWiG-Dossierbewertung</u> <i>„Der pU legt sowohl Auswertungen zum relativen Risiko (RR) als auch zum Rate Ratio vor. In der vorliegenden Bewertung werden primär die Ergebnisse zum relativen Risiko herangezogen. Dies ist konsistent zu bisherigen Bewertungen im Anwendungsgebiet [...]“</i> <u>Position von Novo Nordisk</u> Das Auftreten von Hypoglykämien ist kausal mit der Insulintherapie verknüpft. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien unter einer Insulintherapie gibt es zwei unterschiedliche Perspektiven, die aus Patientensicht relevant sind und daher in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet werden:	<u>Studie DEVOTE</u> <i>Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien</i> In der Studie DEVOTE wurden keine relevanten Daten zum Endpunkt „nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ erhoben. <i>Schwere Hypoglykämien</i> In der Studie DEVOTE wurde der Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ zu unterschiedlichen Operationalisierungen erhoben. Zum einen wurden „schwere Hypoglykämien“ erhoben, die als SUE dokumentiert wurden. Zum anderen wurden „schwere Hypoglykämien“ erfasst, die entweder als SUE dokumentiert wurden, oder durch die Gabe von intravenöser Glukose bzw. Glukagon behandelt wurden, oder mit schweren neuroglykopenischen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	a) Betrachtung des Risikos, (mindestens) ein hypoglykämisches Ereignis zu erleiden. Dieses Risiko wird abgebildet durch das statistische Effektmaß relatives Risiko. b) Betrachtung der Ereignisrate, die ausdrückt, wie häufig die Patienten Hypoglykämien im betrachteten Zeitraum erleben (= wiederholt auftretende, rezidivierende Hypoglykämien). Das Verhältnis dieser Hypoglykämie-Ereignisraten der untersuchten Insuline wird durch das statistische Effektmaß Rate Ratio ausgedrückt. In Fachinformationen von Insulinen wird die Nebenwirkung Hypoglykämie als „sehr häufig“ aufgeführt bzw. ist die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung [32, 33]. Das intrinsische Hypoglykämierisiko von Insulin unterscheidet selbiges grundlegend von den bisher in der frühen Nutzenbewertung bewerteten Antidiabetika. Insulin birgt ein bedeutsam höheres Hypoglykämierisiko als beispielsweise DPP-IV Inhibitoren oder SGLT-2 Inhibitoren und somit per se auch für rezidivierende Hypoglykämien. Die Betrachtung des Rate Ratios und des relativen Risikos zur Ableitung des Zusatznutzens steht somit nicht im Widerspruch zu einer konsistenten Bewertungspraxis von Antidiabetika, vielmehr wird die besondere Stellung von Insulin dadurch adäquat berücksichtigt.	Symptomen (z. B. veränderter Geisteszustand, Bewusstlosigkeit, Koma) assoziiert waren. Je nach Operationalisierung ergaben sich für die Gesamtpopulation der Studie DEVOTE unterschiedliche Ergebnisse. Bei der Operationalisierung der „schweren Hypoglykämien“, die sich ausschließlich auf das Kriterium SUE beschränkte, lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei der zweiten Operationalisierung der „schweren Hypoglykämien“ hingegen, die neben SUE auch Fremdhilfe in Form intravenöser Gaben von Glukose bzw. Glukagon sowie schweren neuroglykopenischen Symptomen einschließen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle. Allerdings lassen sich aufgrund beachtlicher methodischer Mängel angesichts einer viel zu stringenten Titration der Insulindosis bei der Durchführung der Studie diese Ergebnisse nicht uneingeschränkt bewerten. Der in der Studie DEVOTE verwendete Zielkorridor der Nüchternplasmaglukose von 71 bis 90 mg/dl lag deutlich unterhalb des von der zuletzt gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie⁹ empfohlenen Intervalls von 100 bis 125 mg/dl zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Laut Leitlinie hängt das spezifische Therapieziel von Faktoren ab, wie z.B. Alter, Komorbidität und den individuell vereinbarten Therapiezielen des Patienten ab⁹. Vor dem Hintergrund der viel zu niedrig gewählten und nicht patientenindividuell festgelegten Zielwerte für die Nüchternplasmaglukose in der Studie DEVOTE sind die Ergebnisse

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bedeutung von rezidivierenden Hypoglykämien für den Patienten Da jede Hypoglykämie ein Risiko für den Patienten und sein Umfeld darstellt [43], ist es für den Patienten relevant, ob unter einer bestimmten Insulintherapie ein höheres oder niedriges Risiko besteht, eine Hypoglykämie zu erleiden. Rezidivierende Hypoglykämien stellen ein erhöhtes Risiko für den Patienten dar, da diese z. B. die Entwicklung einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und kognitive Einschränkungen begünstigen [2, 3, 44]. Daher ist es für Patienten von hoher Relevanz, wiederholt auftretende Hypoglykämien zu vermeiden. Um die Sicherheit zweier Insuline dementsprechend vergleichen zu können, ist es folglich auch relevant, wie häufig rezidivierende Hypoglykämien insgesamt im betrachteten Zeitraum unter den zu vergleichenden Insulinen auftreten. Rezidivierende Hypoglykämien aus Sicht von Leitlinien und Behörden Die Bedeutung von rezidivierenden Hypoglykämien wird in der DMP (Disease Management Programm)-Anforderungen-Richtlinie hervorgehoben, in der bei den Therapiezielen u. a. die Vermeidung	zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die festgestellten Ereignisse in diesem Endpunkt eine Folge der viel zu strengen Titration der Insulindosis gewesen sein könnten. Zudem hatte ein erheblicher Anteil der Patienten zu der Insulintherapie zusätzlich Sulfonylharnstoffe erhalten, die ein hypoglykämisches Potential aufweisen. Dies erschwert zusätzlich die Interpretation der Ergebnisse in diesem Endpunkt. <u>Studien NN1250-3579, 3579Ext, NN1250-3587 und NN1250-3672</u> <i>Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien</i> Für die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien in der Operationalisierung eines Plasmaglukosewertes < 56 mg/dl legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Metaanalyse basierend auf dem Rate Ratio vor. Für die Bewertung dieses Endpunktes ist jedoch ausschließlich die Auswertung des relativen Risikos relevant, was konsistent zu den bisherigen Bewertungen im Anwendungsgebiet ist. liegt sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von Nebenwirkungen, insbesondere schwerer oder rezidivierender Hypoglykämien anzustreben ist [45]. Die Darstellung der Ereignisrate wird auch von der ADA Workgroup Hypoglycemia [46] und von der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfohlen, da „jedes Hypoglykämieereignis für einen Patienten mit einem gleichen Risiko verbunden ist“ [47]. Ebenso fordert die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft als Effektmaß die Rate von Hypoglykämien pro Patient und Jahr [48, 49]. Das Rate Ratio zur vergleichenden Bewertung des Hypoglykämierisikos zweier Therapien stellt ein anerkanntes und etabliertes Effektmaß der Zulassungsbehörde EMA dar: So wurde die Zulassung von Insulin degludec unter Berücksichtigung des Effektmaßes Rate Ratio erteilt [42], und infolge dessen finden sich die Ergebnisse zum Rate Ratio auch in der Fachinformation von Insulin degludec [50]. Die Betrachtung des Rate Ratios neben dem relativen Risiko ist auch aus methodischer Sicht sinnvoll: Die im Dossier dargestellten Studien haben teilweise unterschiedliche Studienzeiten. Auch können Patienten während einer Studie zu einem frühen Zeitpunkt ausscheiden. Bei Betrachtung des Rate Ratios wird diesem Umstand Rechnung getragen. Je nach Patientenperspektive ist somit das relative Risiko oder das Rate Ratio das Maß, das, bei statistisch signifikanten Ergebnissen,	Darüber hinaus zieht der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich getrennte Auswertungen nach Tageszeiten heran und leitet einen Zusatznutzen von Insulin degludec für nächtliche nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ab. Die Relevanz des Auftretens von Hypoglykämien zu unterschiedlichen Tageszeiten ist derzeit unklar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass für die Gesamtrate in diesem Endpunkt keine Unterschiede vorliegen. Damit lassen sich die Ergebnisse zu Hypoglykämien getrennt nach Tageszeiten nicht eindeutig interpretieren. Für den Endpunkt nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ist somit ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin ist für die Kategorie Lebensqualität nicht belegt. <i>Schwere Hypoglykämien</i> Schwere Hypoglykämien wurden in den Studien als Hypoglykämien operationalisiert, die als SUE dokumentiert wurden. Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien (SUE) zeigen sich sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. <u>Studie NN1250-3582 und Extensionsstudie</u> <i>Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien</i>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Ableitung eines Zusatznutzens/Schadens für den Endpunkt Hypoglykämien unter einer Insulintherapie begründet. Rezidivierende Ereignisse bzw. das Rate Ratio finden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung auch in anderen Indikationen Berücksichtigung (Quellen: Hämophilie A mit dem Endpunkt „Jährliche Blutungsrate“ [51], Sekundärer Hyperparathyreoidismus mit den Endpunkten „Tage mit Übelkeit oder Erbrechen“ und „Episoden mit Erbrechen“ [52]). Überparametrisierung des statistischen Modells zur Berechnung des Rate Ratios In der Dossierbewertung [5] merkt das IQWiG an, dass sich in den Subgruppenanalysen zum Effektmaß Rate Ratio in vielen Situationen keine Effektschätzungen in den Subgruppen und damit auch keine validen Interaktionstests ergeben und vermutet, dass das vom pU gewählte Modell überparametrisiert sei. Aufgrund der abzubildenden zVT kamen zum Teil nicht die ursprünglichen, vollständigen Studienpopulationen für die Nutzenbewertung infrage, sondern kleinere Subpopulationen.	Für die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien in der Operationalisierung eines Plasmaglukosewertes < 56 mg/dl liegt sowohl Hauptstudie als auch in der Extensionsstudie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. <i>Schwere Hypoglykämien</i> Schwere Hypoglykämien wurden als Hypoglykämien operationalisiert, die als SUE dokumentiert wurden. Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien (SUE) zeigen sich sowohl in der Hauptstudie als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. <u>Zusammenfassung Patientengruppe a)</u> Es wurde die randomisierte, aktivkontrollierte und doppelblinde Studie DEVOTE vorgelegt. In dieser Studie wurden Diabetes Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und Risikofaktoren für manifeste kardiovaskuläre Erkrankung untersucht. Es erfolgte ein Vergleich gegenüber Insulin glargin. In der Studie fand eine zielwertbasierte Titration anhand von NPG-Werten statt, die für die Mehrheit der Patienten nicht patientenindividuell, sondern viel zu niedrig gewählt wurde. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus Konsistenzgründen wurde das gleiche Modell zur Berechnung des Rate Ratios herangezogen, wie es bereits in den Studienberichten verwendet wurde. Allerdings sind diese Modelle nicht auf die Vielzahl der für die frühe Nutzenbewertung notwendigen Subgruppenanalysen ausgelegt. Damit zeigten die statistischen Auswertungen zum Effektmaß Rate Ratio zum Teil keine Effektschätzungen und eine Überparametrisierung ist nicht auszuschließen. Da einer zum Studienbericht konsistenten Auswertungsmethodik für die Nutzenbewertung der Vorzug gegeben wurde, waren aus den oben genannten Gründen Konvergenzprobleme bei den statistischen Modellen möglich. Fazit Mit der Hinzunahme des Rate Ratios zur Bewertung des Zusatznutzens bezüglich Hypoglykämie-Endpunkten finden patientenrelevante Aspekte, die mit rezidivierenden Hypoglykämien assoziiert sind, adäquat Berücksichtigung. Weiterhin ist das Rate Ratio ein national und international anerkanntes Effektmaß zur Bewertung sich wiederholender Ereignisse. Die gemeinsame Betrachtung des Rate Ratios und des relativen Risikos zur Ableitung des Zusatznutzens steht wie oben ausgeführt nicht im Widerspruch zu einer konsistenten Bewertungspraxis von	Hypoglykämien“, die einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen, mit großen Unsicherheiten behaftet. Bei den anderen Endpunkten ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Außerdem wurden die offenen, randomisierten und aktiv kontrollierten Studien NN1250-3579 (52 Wochen) mit der Extensionsstudie 3579Ext (weitere 52 Wochen) sowie NN1250 3587 und NN1250 3672 (je 26 Wochen) vorgelegt, die einen Vergleich von Insulin degludec versus Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin untersuchen. Insgesamt ist bei den Ergebnissen der Metaanalyse der einzelnen Studien sowie der Extensionsstudie davon auszugehen, dass weder Vor- noch Nachteile für Insulin degludec bei den erhobenen Endpunkten bestehen. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt. <u>Patientengruppe b)</u> Es wurde die randomisierte, aktivkontrollierte und doppelblinde Studie DEVOTE vorgelegt. In dieser Studie wurden Diabetes Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und Risikofaktoren für manifeste kardiovaskuläre Erkrankung untersucht. Es erfolgte ein Vergleich gegenüber Insulin glargin. In der Studie fand eine zielwertbasierte Titration anhand von NPG-

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)
	Antidiabetika, vielmehr wird die besonderen Stellung von Insulin dadurch adäquat berücksichtigt. Zur Ableitung des Zusatznutzens von Insulin degludec gegenüber der zVT ist somit je nach Patientenperspektive das Relative Risiko oder das Rate Ratio als relevantes Effektmaß heranzuziehen.	Werten statt, die für die Mehrheit der Patienten nicht patientenindividuell, sondern viel zu niedrig gewählt wurde. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“, die einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen, mit großen Unsicherheiten behaftet. Bei den anderen Endpunkten ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Außerdem wurden drei RCTs vorgelegt, von denen nur die RCT NN1250-3582 (inklusive der zugehörigen Extensionsstudie) relevant ist. Die relevante Studie hatte eine Behandlungsdauer von 52 Wochen plus weitere 26 Wochen in der zugehörigen Extensionsstudie. Verglichen wurde Insulin degludec gegenüber Insulin glargin. Für die erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 43	<u>Zitat aus der IQWiG-Dossierbewertung</u> <i>„Für den Endpunkt akutes Koronarsyndrom zeigt sich in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Insulin degludec + Metformin. In der Metaanalyse ist der Effekt nicht statistisch signifikant, die Effektrichtung jedoch konsistent. In der gemeinsamen Betrachtung der Ergebnisse wird deutlich, dass die Ereignisse überwiegend in der Studie mit längerer Studiendauer (NN1250-3579 und zugehörige Extensionsstudie) aufgetreten sind. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Insulin degludec + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin.“ [5]</i> <u>Position von Novo Nordisk</u> Basierend auf der Studie NN1250-3643 (3579Ext: Hauptstudie NN1250-3579 mit 3:1-Randomisierungsverhältnis) leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin für den Endpunkt „Akutes Koronarsyndrom“ (eine der drei Komponenten des kombinierten Endpunktes „MACE“ (Major Adverse Cardiovascular Event): Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Akutes Koronarsyndrom“) im AWG A anhand des Odds Ratios von 7,21 [1,54; ∞]; p = 0,012 ab. Diese Ansicht teilt Novo Nordisk nicht. Dies wird nachfolgend begründet:	<u>Ergebnisse der Studie DEVOTE</u> <u>Mortalität und Morbidität</u> <i>Gesamtmortalität / kardiovaskulärer Tod</i> Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität und des Endpunktes „kardiovaskulärer Tod“ vor. <i>Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) / Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz</i> Der kombinierte Endpunkt „Major adverse cardiovascular events (MACE)“ erfasst die Endpunkte „kardiovaskulären Tod“, „nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ sowie „nicht tödlichen Schlaganfall“. Es ergeben sich weder im kombinierten Endpunkt MACE, noch in den Einzelkomponenten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch im Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigen sich keine statistisch signifikanten Differenzen. <u>Ergebnisse der Studien NN1250-3579, 3579Ext, NN1250-3587 und NN1250-3672</u> <u>Morbidität</u> <i>Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</i>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Zulassungsbehörden sehen spätestens nach Vorlage der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 (DEVOTE) kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Insulin degludec Insulin degludec wurde in Europa von der EMA in Kenntnis der MACE-Ergebnisse aus dem BEGIN Studienprogramm inkl. Studie 3579Ext zugelassen, auch mit der Begründung, dass die geringe Gesamtanzahl der kardiovaskulären Ereignisse in den Studien des Insulin degludec-Zulassungsprogramms zu breiten Konfidenzintervallen führte: “Overall, the estimated hazard ratios based on data from the randomized trials are close to one. The somewhat large confidence intervals are a reflection of the limited number of cases.” [53]. Ferner seien die Daten der Extensionsstudien nicht „robust“ [53]. Des Weiteren sah die EMA aufgrund der präklinischen Daten keinen Hinweis, dass Insulin degludec mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sei und folgerte: „Thus, this finding could likely be due to chance“ [53]. Dem entsprechend enthält die Fachinformation keine Hinweise bezüglich eines erhöhten Risikos für akutes Koronarsyndrom oder andere kardiovaskuläre Ereignisse [50, 54]. In den USA wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der FDA (Food and Drug Administration) aufgrund der begrenzten Datengrundlage und der MACE-Ergebnisse eine kardiovaskuläre Endpunktstudie mit Insulin degludec gefordert. Die zum damaligen	Für den kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) einschließlich der Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“ zeigt sich jeweils sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt „akutes Koronarsyndrom“ zeigt sich in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Insulin degludec in Kombination Metformin. In der Metaanalyse ist der Effekt nicht statistisch signifikant. <u>Studie NN1250-3582 und Extensionsstudie Morbidität</u> Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) Bei dem Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) sowie den zugehörigen Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall und akutes Koronarsyndrom zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zeitpunkt vorliegenden Daten wurden wie folgt bewertet: „The currently available data neither confirms nor excludes any such increased cardiovascular risk.“ [55] Die daraufhin durchgeführte CV-Outcome-Studie EX1250-4080 hat die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bestätigt. In dieser randomisierten, doppelblinden Langzeitstudie mit 7.637 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wurde die Nicht-Unterlegenheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin sowohl für den kombinierten Endpunkt MACE und seine Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ als auch für die weiteren kardiovaskulären Endpunkte wie „Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris“ und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ gezeigt [12]. Die Ergebnisse der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit von Insulin degludec wurden von der EMA in die Tresiba®-Fachinformation aufgenommen [50]. Basierend auf den Ergebnissen der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 wurde das im Jahr 2013 in den regelmäßigen Sicherheitsberichten (Periodic Safety Update Report, PSUR) aufgenommene "signal under review" für MACE („concerning numerical imbalance in major adverse cardiovascular events (MACEs“) geschlossen [56].	<u>Gesamtbewertung: Studien NN1250-3579, 3579Ext, NN1250-3587 und NN1250-3672</u> Für die erneute Nutzenbewertung von Insulin degludec in Kombination mit Metformin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, liegen die Studien NN1250-3587 und NN1250-3672, jeweils mit einer Dauer von 26 Wochen, sowie die 52-Wochen-lange Studie NN1250-3579 mit der Extensionsstudie 3579Ext (weitere 52 Wochen) vor. In den Studien wurde die Gabe von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin verglichen. Für die bewertungsrelevante Teilpopulation sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte kardiovaskuläre Ereignisse (kombinierter Endpunkt MACE einschließlich der Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“) und Gesundheitszustand (TRIM-D) in der Kategorie Morbidität keine Vorteile für Insulin degludec gegenüber der Kontrolle. Auch in der Kategorie Nebenwirkungen bei den Endpunkten SUE, Therapieabbruch wegen UE, Hypoglykämien und

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ebenso wurde in der Schweiz nach Vorliegen der Ergebnisse der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 der Warnhinweis bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse aus den Fach-/Produktinformationen entfernt [56]. Die französische HAS (Haute Autorité de santé)-Nutzenbewertung hat ebenfalls auf Basis der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec als bestätigt angesehen [57]. Die aktuelle Abfrage der globalen Pharmakovigilanz-Datenbank (Abfrage März 2019) zeigte ebenfalls kein Signal hinsichtlich eines erhöhten Risikos für akutes Koronarsyndrom oder andere kardiovaskuläre Ereignisse unter Insulin degludec. Im aktuellen Risk Management Plan finden sich ebenso keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für ein akutes Koronarsyndrom oder andere kardiovaskuläre Erkrankungen [58, 59]. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Akutes Koronarsyndrom“ sind nur beschränkt aussagekräftig Ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Insulin degludec hinsichtlich des Endpunktes „Akutes Koronarsyndrom“ ist ausschließlich in der vom IQWiG als „3579Ext“ bezeichneten Studie zu sehen. In den drei Studien im AWG A (NN 1250-3579, -3587 und -3672) und auch in der Meta-Analyse der drei Studien zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Endpunktes „Akutes	Nierenfunktionsstörungen lassen sich anhand der Ergebnisse der Metaanalyse und der Extensionsstudie keine positiven Effekte für Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle ableiten. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich nur in der Extensionsstudie, jeweils zum Nachteil von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin für den Endpunkt akutes Koronarsyndrom in der Kategorie Morbidität und bei den Nebenwirkungen im PT Depression. Andererseits lag für den PT Erbrechen bei den Nebenwirkungen in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec vor. In der Metaanalyse ließen sich keine statistisch signifikanten Differenzen für diese Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle erhobenen Endpunkte der Extensionsstudie als hoch bewertet. Daher lassen sich die beobachteten positiven bzw. negativen Effekte in dieser Studie nicht uneingeschränkt interpretieren. Im Rahmen des Periodic Safety Update Report (PSUR)-Bewertungsverfahrens der EMA auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Insulin degludec ergeben sich keine Anhaltspunkte für negative Effekte von Insulin degludec zu akutem Koronarsyndrom. Insgesamt ist die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext mit großen Unsicherheiten behaftet. So wurden entgegen den Leitlinienempfehlungen die Zielwerte für die Nüchternplasmaglukose

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Koronarsyndrom“ sowie des gesamten kombinierten Endpunktes „MACE“. Dabei hat das IQWiG die Aussagekraft der Ergebnisse dieser unverblindeten Extensionsstudie als niedrig eingestuft: „Für die Extensionsstudie 3579Ext wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen Endpunkten als hoch bewertet. Dies wird nachfolgend begründet. Bei den Endpunkten Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse (inklusive der einzelnen Komponenten), sowie allen Nebenwirkungsendpunkten bis auf Abbruch wegen UEs liegt ein möglicherweise hoher Anteil an unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten vor.“ [5] „...werden die Ergebnisse der Studie 3579Ext zu allen Endpunkten als potenziell hoch verzerrt bewertet, da möglicherweise hohe Anteile an unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten vorliegen. Der pU macht zwar keine Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulationen jeweils an der Extension teilgenommen haben, diese Angaben lassen sich aber anhand der vorliegenden Unterlagen zum Endpunkt Veränderung des HbA_{1c}-Wertes schätzen. Von den ursprünglich in der Fragestellung A berücksichtigten Patientinnen und Patienten der Studie NN1250-3579 (Insulin degludec: n = 519, Insulin glargin: n = 151) beenden 82 % (Insulin degludec) bzw. 80 % (Insulin glargin)	in den vorgelegten Studien nicht patientenindividuell festgelegt. Auch lagen diese unter dem empfohlenen Zielkorridor zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2⁹. In der Gesamtbetrachtung ist ein Zusatznutzen für Insulin degludec in der vorliegenden Patientengruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Studie nach Woche 52. Circa 74 % (Insulin degludec) bzw. ca. 68 % (Insulin glargin) gehen in die Extensionsstudie 3579Ext über. Nach Woche 104 beenden ca. 70 % (Insulin degludec) bzw. ca. 64 % (Insulin glargin) die Studie.“ [5] Des Weiteren basiert das Ergebnis der Extensionsstudie 3579Ext zum Endpunkt „Akutes Koronarsyndrom“ auf nur wenigen Ereignissen (Insulin degludec 17/518 (3,3 %) vs. Insulin glargin 0/151 (0 %)). Dies spiegelt sich in einem sehr breiten Konfidenzintervall wider (Odds Ratio 7,21 [1,54; ∞]; p = 0,012). Insgesamt ist daher die Aussagekraft der Ergebnisse zum Endpunkt „Akutes Koronarsyndrom“ beschränkt. Die Ereignisse zum Endpunkt „Akutes Koronarsyndrom“ waren nur zu einem Teil schwer und standen nur in einem Fall möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation Unter den in der Extensionsstudie 3579Ext erfassten Fällen eines akuten Koronarsyndroms waren laut IQWiG nicht alle Ereignisse patientenrelevant: „...gehen in die Komponente akutes Koronarsyndrom auch Ereignisse wie z. B. Stenosen ein, von denen aus den Angaben im Studienbericht hervorgeht, dass diese als nicht schwerwiegend eingeordnet wurden und von denen sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar ergibt.“ [5]	<i>Es wird auf die Ausführungen auf Seite 108 ff. verwiesen</i>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Von den insgesamt 17 Fällen in der Studie 3579Ext wurden 11 Fälle als schwer, 5 Fälle als moderat und 1 Fall als mild eingestuft. Nur in 1 der insgesamt 17 Fälle eines akuten Koronarsyndroms hat der Prüfarzt den Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und dem Unerwünschten Ereignis (akutes Koronarsyndrom) als möglich eingestuft, in allen anderen Fällen wurde kein Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und dem akuten Koronarsyndrom gesehen. Ein ähnliches Bild ergibt sich für die weiteren Studien (relevante Subpopulationen) des AWG A, die in der Meta-Analyse zusammengefasst wurden: Die in Studie NN1250-3672 bei 3 Patienten aufgetretenen 4 Fälle des akuten Koronarsyndroms unter Insulin degludec wurden ebenso als unwahrscheinlich im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gesehen. Selbiges gilt für die in der Studie NN1250-3579 (Hauptstudie zu 3579Ext) aufgetretenen 7 Fälle des akuten Koronarsyndroms bei 7 Patienten unter Insulin degludec. In der Studie NN1250-3587 traten keine akuten Koronarsyndrome auf. Die Einschätzung der Prüfarzte zum Zusammenhang der Studienmedikation mit den aufgetretenen akuten Koronarsyndromen ist daher auch bei der Interpretation der Ergebnisse der Meta-Analyse zu diesem Endpunkt zu berücksichtigen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	Validere Evidenz einer CV-Outcome-Studie gegenüber einzelnen Zulassungsstudien Grundsätzlich gehören kardiovaskuläre Ereignisse (darunter akutes Koronarsyndrom) zu Folgekomplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. CV-Outcome-Studien sind bzgl. ihrer geplanten Größe und Dauer sowie ihres Fokus auf die relevanten Ereignisse (primärer Endpunkt) darauf ausgelegt, diese Langzeitkomplikationen entsprechend zu erfassen. In den Phase 3-Studien des Zulassungsprogramms wurden kardiovaskuläre Ereignisse dagegen als Sicherheitsendpunkte über eine kürzere Studiendauer erfasst. Daher stellen die Ergebnisse der CV-Outcome-Studien (in diesem Fall EX1250-4080) eine validere Grundlage für die Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit dar. Bezüglich des Endpunkts „Akutes Koronarsyndrom“ ergaben sich in der CV-Outcome-Studie EX1250-4080 die folgenden Ergebnisse (Tabelle 6): <i>Tabelle 6: Ergebnisse bezüglich "Akutes Koronarsyndrom" aus der CV-Outcome-Studie EX1250-4080</i> <table border="1" data-bbox="291 1201 1137 1286"> <thead> <tr> <th></th><th>Anzahl Patienten mit Ereignis (%)</th><th>Hazard Ratio Insulin</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>		Anzahl Patienten mit Ereignis (%)	Hazard Ratio Insulin				<i>Es wird auf die Ausführungen auf Seite 108 ff. verwiesen</i>
	Anzahl Patienten mit Ereignis (%)	Hazard Ratio Insulin						

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 beigelegt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<table><tr><th>Endpunkt (EAC- bestätigt)</th><th>Insulin degludec (N = 3.818)</th><th>Insulin glargin (N = 3.819)</th><th>degludec vs. Insulin glargin</th></tr><tr><td>Akutes Koronarsyndr om</td><td>216 (5,7 %)</td><td>252 (6,6 %)</td><td>0,86 [0,71; 1,03]; p = 0,0911</td></tr><tr><td>Instabile Angina pectoris</td><td>71 (1,9 %)</td><td>75 (2,0 %)</td><td>0,95 [0,68; 1,31]; p = 0,7369</td></tr><tr><td>Myokardinf arkt (tödlich und nicht- tödlich)</td><td>154 (4,0 %)</td><td>187 (4,9 %)</td><td>0,82 [0,66; 1,02]; p = 0,0692</td></tr><tr><td colspan="4">EAC: Event Adjudication Committee (Endpunkt- Bewertungskomitee)</td></tr></table>	Endpunkt (EAC- bestätigt)	Insulin degludec (N = 3.818)	Insulin glargin (N = 3.819)	degludec vs. Insulin glargin	Akutes Koronarsyndr om	216 (5,7 %)	252 (6,6 %)	0,86 [0,71; 1,03]; p = 0,0911	Instabile Angina pectoris	71 (1,9 %)	75 (2,0 %)	0,95 [0,68; 1,31]; p = 0,7369	Myokardinf arkt (tödlich und nicht- tödlich)	154 (4,0 %)	187 (4,9 %)	0,82 [0,66; 1,02]; p = 0,0692	EAC: Event Adjudication Committee (Endpunkt- Bewertungskomitee)							
Endpunkt (EAC- bestätigt)	Insulin degludec (N = 3.818)	Insulin glargin (N = 3.819)	degludec vs. Insulin glargin																						
Akutes Koronarsyndr om	216 (5,7 %)	252 (6,6 %)	0,86 [0,71; 1,03]; p = 0,0911																						
Instabile Angina pectoris	71 (1,9 %)	75 (2,0 %)	0,95 [0,68; 1,31]; p = 0,7369																						
Myokardinf arkt (tödlich und nicht- tödlich)	154 (4,0 %)	187 (4,9 %)	0,82 [0,66; 1,02]; p = 0,0692																						
EAC: Event Adjudication Committee (Endpunkt- Bewertungskomitee)																									
Zusammenfassend basiert der vom IQWiG im AWG A für Insulin degludec vorgeschlagene geringere Nutzen bei akutem Koronarsyndrom im Wesentlichen auf dem statistisch signifikanten																									

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnis einer einzelnen unverblindeten Extensionsstudie, deren Aussagekraft das IQWiG selber als limitiert einstuft. Die EMA bezeichnete das Ergebnis als potentiellen Zufallsbefund. Die CV-Outcome-Studie EX1250-4080 stellt dagegen aufgrund ihrer Güte (u.a. doppelblinde Studie, ereignisgesteuerte Studiendauer, Teilnehmerzahl und Endpunkterhebung) eine weitaus validere Datenquelle dar. Die dort gezeigten Ergebnisse bestätigen die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin für die gesamte Population der erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. So ergaben sich für den Endpunkt „Akutes Koronarsyndrom“ keine Hinweise auf ein diesbezüglich unter Insulin degludec gegenüber Insulin glargin erhöhtes Risiko. Des Weiteren gibt es aktuell keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aus der globalen Pharmakovigilanz-Datenbank. Fazit Unter Berücksichtigung der gesamten oben dargestellten Evidenz sieht Novo Nordisk für den Endpunkt „Akutes Koronarsyndrom“ keinen höheren oder geringeren Schaden von Insulin degludec gegenüber der zVT.	<i>Es wird auf die Ausführungen auf Seite 108 ff. verwiesen</i>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 46	<u>Zitat aus der IQWiG-Dossierbewertung</u> <i>„Für den Endpunkt Depressionen (PT) liegt in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen vor. In der Extensionsstudie zeigt sich für diesen Endpunkt hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Insulin degludec + Metformin.</i> <i>Bei der gemeinsamen Betrachtung der Ergebnisse wird deutlich, dass die Ereignisse überwiegend in der Studie mit längerer Studiendauer (NN1250-3579) und zudem im 2. Studienjahr (Extensionsstudie) aufgetreten sind.</i> <i>Insgesamt ergibt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt in der Extensionsstudie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Insulin degludec + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin.“</i> <u>Position von Novo Nordisk</u> Novo Nordisk teilt die Ansicht des IQWiG nicht, dass sich für den Endpunkt „Depression (PT)“ ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen basierend auf den diesbezüglichen Ergebnissen der Studie NN1250-3643 (3579Ext; Hauptstudie NN1250-3579 mit 3:1-Randomisierungsverhältnis) ergibt. Dies wird nachfolgend begründet:	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Risiko für eine Depression ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 grundsätzlich erhöht Die Prävalenz einer affektiven Störung ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2 um den Faktor 2 erhöht. Affektive Störungen treten dabei häufiger bei Patienten auf, die mit Insulin behandelt werden als bei Patienten ohne Insulintherapie. Dies ist bspw. auf ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium, mehr Folgeerkrankungen und einem Versagen der Vortherapie zurückzuführen [60]. Depression ist keine substanzspezifische Nebenwirkung Darüber hinaus liegen keine Hinweise vor, dass es sich bei einer Depression um eine für Insulin substanzspezifische Nebenwirkung handelt, mit der sich folglich die Sicherheit zweier Insuline vergleichen ließe: Weder in der Fachinformation [50], den PSURs [55, 56, 61-65], dem Risk Management Plan [58, 59] noch dem EPAR 205 Tage (Liste unerwünschter Ereignisse mit Häufigkeit $\geq 2\%$) [53] ist eine Depression als relevante Nebenwirkung beschrieben bzw. aufgeführt.	Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich nur in der Extensionsstudie, jeweils zum Nachteil von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin für den Endpunkt akutes Koronarsyndrom in der Kategorie Morbidität und bei den Nebenwirkungen im PT Depression. Andererseits lag für den PT Erbrechen bei den Nebenwirkungen in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec vor. In der Metaanalyse ließen sich keine statistisch signifikanten Differenzen für diese Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle erhobenen Endpunkte der Extensionsstudie als hoch bewertet. Daher lassen sich die beobachteten positiven bzw. negativen Effekte in dieser Studie nicht uneingeschränkt interpretieren.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ergebnisse zum Endpunkt „Depression (PT)“ sind nur eingeschränkt aussagekräftig Auch die Ergebnisse zum Endpunkt „Depression (PT)“ sind vor dem Hintergrund des hohen Verzerrungspotenzials der Extensionsstudie 3579Ext zu bewerten („...werden die Ergebnisse der Studie 3579Ext zu allen Endpunkten als potenziell hoch verzerrt bewertet, da möglicherweise hohe Anteile an unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten vorliegen“) [5]. Da nur etwa zwei Drittel der ursprünglich in die Hauptstudie NN1250-3579 randomisierten Patienten die Extensionsstudie 3579Ext beendeten, gelten die Studienergebnisse als hochverzerrt und nur eingeschränkt aussagekräftig. Auch die EMA sieht die Daten der Extensionsstudie im Zusammenhang mit der Bewertung kardiovaskulärer Ereignisse als weniger robust an [53]. Ebenso wie beim Endpunkt „Akutes Koronarsyndrom“ ist bei der Ergebnisbewertung zu berücksichtigen, dass das Ergebnis für den Endpunkt „Depression (PT)“ auf einer relativ geringen Anzahl von Ereignissen beruht (Insulin degludec 15/518 (2,9 %) vs. Insulin glargin 0/151 (0 %)). Dies spiegelt sich in einem sehr breiten Konfidenzintervall wider (Odds Ratio: 6,30 [1,35; ∞); p = 0,020). Weiterhin zeigt sich weder in den anderen Studien des AWG A (NN1250-3579, -3587 und -3672) noch in der Meta-Analyse dieser	<i>Es wird auf die Ausführungen auf Seite 120 verwiesen.</i>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studien ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Endpunktes „Depression (PT)“. Bei der Studie 3579Ext, ebenso wie bei den anderen Studien des AWG A, handelt es sich um eine unverblindete Studie. Somit kann eine vermehrte Meldung unerwünschter Ereignisse, in Bezug auf eine noch in Prüfung befindliche Substanz (Insulin degludec) gegenüber einem lange etablierten Komparator mit bekanntem Sicherheitsprofil (Insulin glargin), nicht ausgeschlossen werden [53]. Dies kann zu einer zusätzlichen Verzerrung des Endpunkts „Depression (PT)“ beigetragen haben. Eine detaillierte Betrachtung der Ergebnisse bzgl. „Depression (PT)“ ist erforderlich In der für die Nutzenbewertung relevanten Subpopulation (Insulin degludec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin) der Studie 3579Ext wurden bei 15 Patienten (2,9 %) unter Insulin degludec insgesamt 18 Ereignisse mit dem PT Depression gezählt, während dies bei keinem der Patienten unter Insulin glargin der Fall war. Diese Studienergebnisse müssen jedoch vor dem Hintergrund der folgenden bewertungsrelevanten Aspekte interpretiert werden: Bei allen 18 Ereignissen wurde ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation vom Prüfarzt als „unwahrscheinlich“	<i>Es wird auf die Ausführungen auf Seite 120 verwiesen.</i>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eingestuft, 17 Ereignisse waren nicht-schwerwiegend, 16 Ereignisse wurden jeweils zur Hälfte als mild oder moderat eingestuft. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass bei 5 Patienten im Insulin degludec-Arm, bei denen ein Ereignis bzgl. „Depression (PT)“ gezählt wurde, bereits Depressionen in der Anamnese festgestellt wurden. Bei all diesen Patienten wurde im Laufe der Studie entsprechend eine Verschlechterung ihrer Depressionssymptomatik dokumentiert („worsening (of) depression“ bzw. „worsening of depressive syndrome“). Ein ähnliches Bild ergibt sich für die weiteren Studien (relevante Subpopulationen) des AWG A, die in der Meta-Analyse zusammengefasst wurden: Die in Studie NN1250-3587 bei 2 Patienten aufgetretenen 2 Depressions-Ereignisse unter Insulin degludec wurden ebenso als unwahrscheinlich im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gesehen. Dabei lag bei 1 Patienten bereits eine Depression in der Anamnese vor. Selbiges gilt für die in der Studie NN1250-3579 (Hauptstudie zu 3579Ext) aufgetretenen 7 Depressions-Ereignisse bei 6 Patienten unter Insulin degludec. Dabei lag bei 3 Patienten bereits eine Depression in der Anamnese vor.	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Studie NN1250-3672 trat unter Insulin degludec kein Depressions-Ereignis auf. Unter Insulin glargin wurde 1 Depressions-Ereignis berichtet. Die Einschätzung der Prüfarzte zum Zusammenhang der Studienmedikation mit den aufgetretenen Depressions-Ereignissen und das Vorliegen von Depressionen in der Anamnese ist daher auch bei der Interpretation der Ergebnisse der Meta-Analyse zu diesem Endpunkt zu berücksichtigen. Zudem waren die Patienten des Insulin degludec-Arms der Studie 3579Ext im Vergleich zu den Patienten des Insulin glargin-Arms überproportional bezüglich Depressionen in der Anamnese vorbelastet: 82 % aller in der Anamnese festgestellten Depressionen entfielen auf den Insulin degludec-Arm, im Insulin glargin-Arm waren es entsprechend 18 %. Bei einem 3:1-Randomisierungsverhältnis müsste dieses Verhältnis allerdings 75 % vs. 25 % betragen, um bezüglich des Auftretens von Depressionen von gleichen Verhältnissen zwischen den Studienarmen auszugehen. Das vorliegende Ergebnis der Studie 3579Ext ist auch vor dem Hintergrund der Bildung der für die frühe Nutzenbewertung notwendigen Subpopulation (Insulin degludec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin) zu interpretieren. Hierbei bleiben 5 Patienten mit einem Depressions-Ereignis unter Insulin glargin unberücksichtigt, die in der ursprünglichen Gesamtpopulation	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	enthalten sind, aber nicht in der post-hoc analysierten Subpopulation. Der Unterschied zwischen den Studienarmen zum Endpunkt „Depression“ ist in der Gesamtpopulation der Studie 3579Ext dementsprechend nicht statistisch signifikant (Insulin degludec 20/766 (2,6 %) vs. Insulin glargin 5/257 (1,9 %): Relatives Risiko 1,34 [0,51; 3,54]; p = 0,647). Lediglich 1 Patient mit einem berichteten Depressions-Ereignis unter Insulin glargin in der relevanten Subpopulation hätte dazu geführt, dass der Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin nicht mehr statistisch signifikant wäre (Insulin degludec 15/518 (2,9 %) vs. Insulin glargin 1/151 (0,7 %): Relatives Risiko 4,37 [0,58; 32,83]; p = 0,139). In der Folge hätte dann ein Drittel mehr Depressions-Ereignisse unter Insulin degludec auftreten müssen, damit sich erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin glargin ergibt (Insulin degludec 21/518 (4,1 %) vs. Insulin glargin 1/151 (0,7 %): Relatives Risiko 6,12 [0,83; 45,14]; p = 0,038). Lebensqualität ohne signifikante Verschlechterung Zudem zeigt sich in den weiteren Ergebnissen der Nutzenbewertung zum Endpunkt SF-36 (Short Form-36), Summenscore psychisches Wohlbefinden, in keiner Studie des AWG A ein statistisch signifikantes Ergebnis zu Ungunsten von Insulin degludec. Im	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

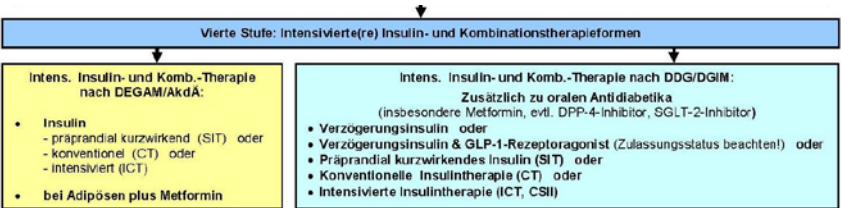
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gegenteil zeigt sich in der Studie 3579Ext eine tendenzielle Verbesserung für den SF-36, Summenscore psychisches Wohlbefinden, (Mittelwertdifferenz 0,65 [-1,43;2,73]; p = 0,5409), ebenso in der Meta-Analyse (Mittelwertdifferenz 0,31 [-0,69;1,31]; p = 0,541). Aktuelle Pharmakovigilanzdaten ohne Hinweis auf erhöhtes Risiko Die aktuelle Abfrage der globalen Pharmakovigilanz-Datenbank (Abfrage März 2019) zeigte ebenfalls kein Signal hinsichtlich eines erhöhten Risikos für „Depression“. Im aktuellen Risk Management Plan [58, 59] finden sich ebenso keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für „Depression“. Fazit In der Gesamtsicht ist bezüglich des statistisch signifikanten Unterschieds zwischen Insulin degludec und der zVT beim Endpunkt „Depression (PT)“, analog zum vom IQWiG herangezogenen positiven Effekt bezüglich „Erbrechen (PT)“, von einem Zufallsbefund auszugehen. Unter Betrachtung der gesamten oben dargestellten Evidenz sieht Novo Nordisk für den Endpunkt „Depression (PT)“	<i>Es wird auf die Ausführungen auf Seite 120 verwiesen.</i>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	keinen höheren oder geringeren Schaden von Insulin degludec gegenüber der zVT.	
S. 124	<u>Zitat aus der IQWiG-Dossierbewertung</u> <i>„Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin die Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden.“</i> <u>Position von Novo Nordisk</u> Es ist zu begrüßen, dass das IQWiG weitere Hilfsmittel wie Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen, Insulinpens sowie Kolbenspritzen als zusätzliche und im Rahmen der Insulintherapie zu Lasten der GKV erbringbare Leistungen sieht, die bei der Kostendarstellung zu berücksichtigen sind. Die entsprechenden Kosten lassen sich jedoch, wie im Dossier ebenfalls beschrieben, nicht spezifizieren, da die Anwendung von beispielsweise Stechhilfen oder Kolbenspritzen patientenindividuell erfolgt und entsprechende belastbare Daten nicht vorliegen. Eine Quantifizierung der Kosten wurde daher im Dossier nicht vorgenommen. Ungeachtet dessen ist davon auszugehen, dass es im Rahmen der Humaninsulintherapie bei der zVT zu einer Unterschätzung der Kosten für die GKV kommt.	<u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> Es werden 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 124	Fazit Im Rahmen der Insulintherapie, fallen weitere GKV-Leistungen an, deren Kosten sich jedoch aufgrund der patientenindividuellen Anwendung nicht quantifizieren lassen. <u>Zitat aus der IQWiG-Dossierbewertung</u> „Der pU gibt zwar Kosten für die ICT jeweils in Kombination mit Metformin, Empagliflozin und Liraglutid an, jedoch sind die Kombinationen nicht Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit werden sie nicht bewertet.“ <u>Position von Novo Nordisk</u> Die Optimierung des Humaninsulinregimes wurde in Anlehnung an den Beschluss des G-BA zu der Wirkstoffkombination Insulin glargin/Lixisenatid [66] u. a. über die Therapieregime konventionelle Humaninsulintherapie + ggf. orales Antidiabetikum (OAD) (hier: Empagliflozin) oder GLP-1 Rezeptor-Agonist (hier: Liraglutid) sowie der ICT (Intensivierte Konventionelle Insulintherapie) + ggf. OAD oder GLP-1 Rezeptor-Agonist operationalisiert. Der fehlenden Darstellung der OAD- bzw. GLP-1 Rezeptor-Agonisten-Komponente im Rahmen der Kostendarstellung kann aus Sicht von Novo Nordisk nicht gefolgt werden. Zwar mag die Gabe eines OAD oder GLP-1-Agonisten im Rahmen der ICT nicht regelhaft indiziert sein, jedoch	Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. <u>Sonstige GKV-Leistungen:</u> keine Die Optimierung der Insulintherapie sollte in Form einer konventionellen Insulintherapie (Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation des Patienten erfolgen. Im Rahmen einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT) gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Aus diesem Grund wird bei der Kostendarstellung der ICT im Beschluss die Kombination mit einem zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittel <u>nicht</u> explizit aufgeführt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ist sie weder vollständig ausgeschlossen noch kontraindiziert. Dies wurde auch im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 AM-NutzenV (Vorgangsnummer 2017-B-214) vom G-BA bestätigt [67]. Diese Kombinationstherapien sind zudem in der deutschen NVL (siehe Abbildung 1) [43] und in der aktuellen DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft)-Praxisempfehlung von 2018 [68] nicht ausgeschlossen worden.  Abbildung 1: Vierte Stufe des Algorithmus zur medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 laut NVL [43]. Fazit Die Kosten von Empagliflozin sowie Liraglutid sind, jeweils in Kombination mit einer ICT, für die zVT für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu berücksichtigen.	

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

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung von Insulin degludec nach § 35a Abs. 1 i. V. m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4807/2018-02-15_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_erneute-Nutzenbewertung_TrG.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.
2. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. Diabetes. 2008;57(12):3169-76.
3. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, Bulsara M, Bruce DG, Davis WA. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(5):2240-7.
4. European Medicines Agency. Tresiba: EPAR - Product information. 2018. Adresse: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_de.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). 2019. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A18-84_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf. Aufgerufen am: 13.03.2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 1. November 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.01.2019 B4 in Kraft getreten am 18. Januar 2019. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf. Aufgerufen am: 13.03.2019.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2791/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Empagliflozin 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2795/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid. 2017. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A17-09_Bewertung-der-Studie-LEADER-zu-Liraglutid_Rapid-Report_V1-0.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 SGBV - Empagliflozin. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.
12. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: EX1250-4080 - A trial comparing cardiovascular safety of insulin degludec versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events; Trial Phase: 3b (DEVOTE). 2017.
13. National Clinical Guideline Centre. Type 1 diabetes in adults. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. Clinical guideline NG17. 2015. Adresse: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/evidence/full-guideline-pdf-435400241>. Aufgerufen am: 14.03.2019.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag: V16-02. Version: 1.0. Stand: 13.07.2018. 2018. Adresse: https://iqwig.de/download/V16-02-Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-1_Abschlussb....pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.
15. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. Diabetes Care. 2003;26:1153-7. Epub 29.
16. Graveling AJ, Frier BM. The risks of nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2017;133:30-9.
17. Weber KK, Lohmann T, Busch K, Donati-Hirsch I, Riel R. High frequency of unrecognized hypoglycaemias in patients with Type 2 diabetes is discovered by continuous glucose monitoring. Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2007;115(8):491-4.
18. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. Diabetes. 2014;63(5):1738-47.
19. Middleton TL, Wong J, Molyneaux L, Brooks BA, Yue DK, Twigg SM, et al. Cardiac Effects of Sulfonylurea-Related Hypoglycemia. Diabetes Care. 2017;40(5):663-70.
20. Schmid SM, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Oltmanns KM, Born J, Schultes B. Short-term nocturnal hypoglycaemia increases morning food intake in healthy humans. Diabet Med. 2008;25(2):232-5.
21. Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jorgensen CB, Gundgaard J, Bogelund M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. Health Qual Life Outcomes. 2013;11:90.
22. Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. A nine country study of the burden of non-severe nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. Diabetes Obes Metab. 2013;15(6):546-57.
23. Gais S, Born J, Peters A, Schultes B, Heindl B, Fehm HL, et al. Hypoglycemia counterregulation during sleep. Sleep. 2003;26(1):55-9. Epub 2003/03/12.
24. Fulcher G, Singer J, Castaneda R, Fraige Filho F, Maffei L, Snyman J, et al. The psychosocial and financial impact of non-severe hypoglycemic events on people with diabetes: two international surveys. J Med Econ. 2014;17(10):751-61.

25. Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. Understanding the economic burden of nonsevere nocturnal hypoglycemic events: impact on work productivity, disease management, and resource utilization. *Value Health*. 2013;16(8):1140-9.
26. Ruan Y, Thabit H, Leelarathna L, Hartnell S, Willinska ME, Dellweg S, et al. Variability of Insulin Requirements Over 12 Weeks of Closed-Loop Insulin Delivery in Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(5):830-2.
27. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2003;9:530-43.
28. Brunton SA. Nocturnal hypoglycemia: answering the challenge with long-acting insulin analogs. *MedGenMed : Medscape general medicine*. 2007;9(2):38. Epub 2007/10/24.
29. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, Davey RJ, Youngs LM, Davis EA, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):963-8.
30. Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(11):1888-93. Epub 2001/10/27.
31. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoRapid® (Stand: April 2018). 2018. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 14.03.2019.
32. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Protaphane® (Stand: April 2018). 2018. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 14.03.2019.
33. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Lantus® - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone, SoloStar 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: April 2018). 2018. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 19.03.2019.
34. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). NVL Diabetes mellitus Typ 2. Therapie. DEGAM-Anwenderversion für die Hausarztpraxis. 2013. Adresse: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Interdisziplinaere%20Leitlinien/NVL-001_Typ-2-Diabetes/DEGAM-NVL_Diabetes_Langversion_20131114_web.pdf. Aufgerufen am: 13.03.2019.
35. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384-95.
36. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. 2017. Adresse: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf>. Aufgerufen am: 13.03.2019.
37. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. 2017. Adresse: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign116.pdf>. Aufgerufen am: 13.03.2019.
38. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-701.
39. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD005613.

40. CADTH. New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy – Science Report. 2017. Adresse: https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2D_Science_Report.pdf. Aufgerufen am: 13.03.2019.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-03. Version 1.1. Stand: 26.2.2009. 2009. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.
42. European Medicines Agency. CHMP assessment report. Tresiba. International non-proprietary name: insulin degludec (20. September 2012). 2012. Adresse: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tresiba-epar-public-assessment-report_en.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.
43. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung. 1. Auflage. Version 4. August 2013. Zuletzt geändert: November 2014. 2013. Adresse: <http://www.aezq.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>. Aufgerufen am: 14.03.2019.
44. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2009;301(15):1565-72.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1694/DMP-A-RL_2018-05-17_iK-2019-01-01.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.
46. American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care. 2005;28:1245-9. Epub 28.
47. Deutsche Diabetes Gesellschaft. DDG-Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Linagliptin. 2012. Adresse: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_DDG_IQWiG_2012_12_06.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.
48. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme zu Saxagliptin, Nr. 174, A13-01, Version 1.0, 27.06.2013. 2013. Adresse: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Saxagliptin/Saxagliptin-EB.pdf>. Aufgerufen am: 14.03.2019.
49. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme zu Saxagliptin/Metformin, Nr. 152, A12-16, Version 1.0, 13.02.2013 2013. Adresse: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Saxagliptin-Metformin/Saxagliptin-Metformin-EB.pdf>. Aufgerufen am: 14.03.2019.
50. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Tresiba® (Stand: November 2018). 2018. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 14.03.2019.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. Emicizumab. Beschluss vom: 20. September 2018 gültig bis: unbefristet. In Kraft getreten am: 20. September 2018. BAnz AT 19.11.2018 B2. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-355/2018-09-20_Geltende-Fassung_Emicizumab_D-348.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL):Anlage XII – Beschlüsse über

- die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Etelcalcetid. Vom 17. November 2017. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3125/2017-11-17_AM-RL-XII_Etelcalcetid_D-287_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.
53. European Medicines Agency. Rapporteur and co-rapporteur day 205 joint response assessment report. Overview. Tresiba (Insulin degludec). EMEA/H/C/2498. 2012.
 54. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, Tresiba® 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: Mai 2013). 2013.
 55. Novo Nordisk A/S. Periodic Safety Update Report. Tresiba® and Ryzodeg®. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart. IBD: 28 September 2012. 28 September 2012–31 March 2013 (30 May 2013). 2013.
 56. Novo Nordisk A/S. Periodic safety update report/ periodic benefit–risk evaluation report. Insulin degludec. Tresiba®. IBD: 28 September 2012. 01 October 2016–30 September 2017 (05 December 2017). 2017.
 57. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Avis. 6 février 2019. Date d'examen par la Commission : 23 janvier 2019. 2019. Adresse: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17265_TRESIBA_PIC_REEV_Avis2_CT17265.pdf. Aufgerufen am: 20.03.2019.
 58. Novo Nordisk A/S. Risk Management Plan. Tresiba® (Insulin degludec) (28 August 2017) (Teil 1/2). 2017.
 59. Novo Nordisk A/S. Risk Management Plan. Tresiba® (Insulin degludec) (28 August 2017) (Teil 2/2). 2017.
 60. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, Kubiak T, Haak T. Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors. Diabet Med. 2005;22(3):293-300.
 61. Novo Nordisk A/S. Periodic Safety Update Report. Tresiba® and Ryzodeg®. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart. IBD: 28 September 2012. 01 April 2013–30 September 2013 (28 November 2013). 2013.
 62. Novo Nordisk A/S. Periodic Safety Update Report. Tresiba® and Ryzodeg®. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart. IBD: 28 September 2012. 01 October 2013–31 March 2014 (26 May 2014). 2014.
 63. Novo Nordisk A/S. Periodic safety update report/periodic benefit–risk evaluation report. Tresiba®. Insulin degludec. IBD: 28 September 2012. 01 April 2014 – 30 September 2014 (01 December 2014). 2014.
 64. Novo Nordisk A/S. Periodic safety update report/periodic benefit–risk evaluation report. Tresiba®. Insulin degludec. IBD: 28 September 2012. 01 October 2014 – 30 September 2015 (03 December 2015). 2015.
 65. Novo Nordisk A/S. Periodic safety update report/periodic benefit–risk evaluation report. Insulin degludec. Tresiba®. IBD: 28 September 2012. 01 October 2015–30 September 2016 (05 December 2016). 2016.
 66. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin glargin/Lixisenatid Vom 16. August 2018. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3450/2018-08-16_AM-RL-XII_Insulin-glargin-Lixisenatid_D-346_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 14.03.2019.

67. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-214. 2017.
68. Deutsche Diabetes Gesellschaft. DDG-Praxisempfehlung. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel. 2018;13(S02):S144-S65.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. März 2019
Stellungnahme zu	Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 2), Nr. 731, A18-84, Version 1.0, Stand: 27.02.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Diabetes mellitus Typ 2 nimmt weltweit zu. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen (1). In Deutschland haben nach den Daten des Robert Koch-Instituts aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) 7,2 % der erwachsenen Menschen einen Typ-2-Diabetes (2). Zu dessen Versorgung existiert eine aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) (3). Für Insulin degludec wurden in den Jahren 2014 und 2015 vom G-BA insgesamt fünf frühe Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V in verschiedenen Anwendungsgebieten und/oder mit verschiedenen Kombinationspartnern durchgeführt, die alle gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) keinen Zusatznutzen zeigten. Da der pharmazeutische Unternehmer (pU) Insulin degludec nicht zum Preis von Humaninsulin, den die Schiedsstelle festgelegt hatte, vermarkten wollte, nahm er es Anfang 2016 in Deutschland vom Markt. Nach Publikation der DEVOTE-Studie zur kardiovaskulären Sicherheit von Insulin degludec im Jahr 2017 hat der G-BA am 15.02.2018 seiner Verfahrensordnung entsprechend eine erneute Nutzenbewertung von Insulin degludec speziell für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen veranlasst. Im Dezember 2018 hat der pU daraufhin den Wirkstoff in Deutschland wieder in den Handel gebracht, jedoch mit einer erweiterten Indikation: Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von einem Jahr (4).	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. 5	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Da der G-BA in Situationen, in denen eine Insulintherapie nicht indiziert ist, auch keine Indikation für Insulin degludec sieht, schränken sich die Fragestellungen (A und B) der Nutzenbewertung auf zwei Teilgebiete ein. Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Insulin degludec <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fragestellung^a</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^b</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td><td>Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind^c</td><td>Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin^d oder Humaninsulin + Liraglutid^d oder Humaninsulin^e</td></tr> <tr> <td>B</td><td>Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel, nicht ausreichend kontrolliert sind^f</td><td>Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^d oder Liraglutid^d)</td></tr> </tbody> </table> a: Insulin degludec ist bei Diabetes mellitus Typ 2 unabhängig von der Vorbehandlung zugelassen, sodass die Fragestellungen nicht das vollständige zugelassene Anwendungsgebiet abdecken. Therapiesituationen, in denen als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ausschließlich eine orale antidiabetische Therapie infrage kommen würde, werden laut G-BA aber nicht betrachtet, da in diesen Therapiesituationen eine Insulingabe in der Regel nicht indiziert ist. b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT. c: In der Bewertung bezeichnet als: „mit mindestens zwei Antidiabetika, außer Insulin, vorbehandelte Patientinnen und Patienten“.	Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	A	Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^c	Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin ^d oder Humaninsulin + Liraglutid ^d oder Humaninsulin ^e	B	Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel, nicht ausreichend kontrolliert sind ^f	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^d oder Liraglutid ^d)	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>In der Mono- oder Kombinationstherapie</u> a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren Zweckmäßige Vergleichstherapie: - Humaninsulin + Metformin <i>oder</i> - Humaninsulin + Empagliflozin² <i>oder</i> - Humaninsulin + Liraglutid² <i>oder</i> - Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren Zweckmäßige Vergleichstherapie: - Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin <i>oder</i> Empagliflozin² <i>oder</i> Liraglutid²)
Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b									
A	Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^c	Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin ^d oder Humaninsulin + Liraglutid ^d oder Humaninsulin ^e									
B	Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel, nicht ausreichend kontrolliert sind ^f	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^d oder Liraglutid ^d)									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 90 IQWiG Dossier- bewertung S. 91	d: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der zugehörigen Endpunktstudien) e: Wenn Metformin und Empagliflozin^d und Liraglutid^d gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind. f: In der Bewertung bezeichnet als: „mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten“. Der G-BA führt hier explizit Humaninsulin und nicht (auch) Insulinanaloga an. Der pU gibt an, dass er „gemäß der G-BA-Beratung für die Nutzenbewertung für Insulin degludec auch Evidenz aus Studien berücksichtigt wird, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin gegeben ist“. Die Übertragbarkeit von Ergebnissen zu Insulinanaloga – insbesondere Insulin glargin – hält der pU auf Basis von Langzeitstudien wie ORIGIN und ORIGINALE sowie des Cochrane-Reviews und einer früheren Nutzenbewertung des IQWiG zu langwirkenden Insulinanaloga für gegeben (5-7). Das IQWiG weist darauf hin, dass beide Studien und das Cochrane-Review sowie die eigene frühere Nutzenbewertung nicht für die Beurteilung der Übertragbarkeit von Aussagen zu Folgekomplikationen unter Humaninsulin zu solchen unter Insulin glargin geeignet sind. Wegen fehlender Vergleichsdaten zu Folgekomplikationen geht das IQWiG nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin aus ((8) S. 21). Das IQWiG behandelt Insulin glargin in seiner Dossierbewertung dennoch für alle Endpunkte wie eine akzeptierte ZVT, bspw. bei dem	Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden. Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkt MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) oder Gesundheitszustand. Damit stellt das IQWiG die Übertragbarkeit von Insulin glargin auf Humaninsulin nicht weiter infrage, auch nicht für Folgekomplikationen wie bspw. MACE. Dies ist für die AkdÄ nicht nachvollziehbar. Die Wahl von Insulin glargin als langwirksames Insulin statt NPH-Insulin durch den pU entspricht nicht den Vorgaben durch den G-BA und ist auch inhaltlich abzulehnen (bez. der Diabetes-Folgeerkrankungen ist die Äquivalenz nicht belegt; Sicherheitsbedenken wurden nicht endgültig ausgeräumt). Insgesamt stimmt die AkdÄ der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu. Nur sollten dann auch die Festlegung auf Humaninsulin klar formuliert bzw. begründete Kriterien aufgestellt werden, die für eine Übertragbarkeit von Ergebnissen unter Insulinanaloga auf Humaninsulin erfüllt werden müssen.	Zwar handelt es sich bei dem Vergleich gegenüber Insulin glargin um ein Insulinanalogon, das nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.
	<u>Eingeschlossene Studien</u> Die AkdÄ sieht in den Blutzuckerzielwerten der im Folgenden beschriebenen Studien ein relevantes methodisches Problem, das es grundsätzlich fraglich macht, ob auf deren Basis eine Nutzenbewertung durchgeführt werden kann. Der Nüchternplasmaglukose(NPG)-Zielwert von generell < 90 mg/dl in den Studien, auch bei Patienten, die gemäß der Einschlusskriterien sogar ein erhöhtes Hypoglykämierisiko aufwiesen, widerspricht sowohl der klinischen Praxis als auch den in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlenen Blutzuckerzielwerten wie z. B. in der NVL (3).	Studie DEVOTE <u>Zielwertbasierte Titration anhand der Nüchternplasmaglukose-Werte:</u> Die im Studienprotokoll empfohlenen Zielwerte von 4.0 bis 5.0 mmol/l (71 bis 90 mg/dl) bzw. alternativ nach Einschätzung des Prüfarztes von 5,0 bis 7,0 mmol/l (90 bis 125 mg/dl) liegen unterhalb des in der zuletzt gültigen Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 als Orientierungsgröße empfohlenen Intervalls von 100 bis 125 mg/dl

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 19–29	<i>Fragestellung A</i> Drei RCT (NN1250-3579, NN1250-3587 und NN1250-3672). Zu der Studie NN1250-3579 wurde die Extensionsstudie NN1250-3643 (NN1250-3579Ext) durchgeführt. In der Folge werden diese Studien als 3579, 3579Ext, 3587 und 3672 bezeichnet.	für die Nüchternplasmaglukose-Werte ²³ . Insbesondere vor dem Hintergrund, dass für die in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung gemäß Leitlinien medizinisch begründete, patientenindividuell vereinbarte Zielwerte für die Blutzuckereinstellung empfohlen werden, wird das angestrebte Therapieziel (insbesondere das niedrigere Intervall – 71 bis 90 mg/dl) als zu stringent eingestuft. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde bei der Mehrheit der Studienteilnehmer das Titrationsziel von 71 bis 90 mg/dl angestrebt. Es ist unsicher, für welchen Anteil dieser Patienten eine strenge normnahe Blutzuckereinstellung anzustreben gewesen wäre oder inwiefern der Zielwert für die Blutzuckereinstellung eher an der oberen Grenze des Zielkorridors zu wählen gewesen wäre. Darüber hinaus wäre aus Sicht des G-BA jedoch nicht nur der NPG-Wert, sondern auch der HbA1c-Wert für die Titrationsentscheidung zu berücksichtigen, da letzterer Aussagen über die langfristige Blutzuckereinstellung erlaubt. Dieses Vorgehen wird auch seitens der klinischen Experten empfohlen.
IQWiG Dossier- bewertung S. 58–67	<i>Fragestellung B</i> Eine RCT NN1250-3582 sowie deren Extensionsstudie NN1250-3667. In der Folge werden diese als 3582 und 3667 bezeichnet. Das IQWiG zieht die RCT NN1250-3582 (3582) sowie deren Extensionsstudie NN1250-3667 (3667) zur Bewertung heran. Das IQWiG schließt die beiden RCT NN1250-3668 und NN1250-3998 aus folgenden Gründen für die Fragestellung B nicht mit ein: Studie NN1250-3668 Aus einer dreiarmligen RCT über 26 Wochen, die Insulin degludec in flexibler Dosis ± orale Antidiabetika (OAD) (N = 229) vs. Insulin degludec mit fixer Dosis ± OAD (N = 228) vs. Insulin	<u>Studien NN1250-3579, 3579Ext, NN1250-3587 und NN1250-3672</u> Während der Studien erfolgte in den Behandlungsarmen eine Titration der Dosis von Insulin degludec bzw. Insulin glargin

²³ 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	glargin mit fixer Dosis $\pm$ OAD (N = 230) untersucht, wählt der pU die Teilpopulation aus, die eine fixe Dosis von Insulin degludec $\pm$ Metformin (Met) (n = 35) vs. einer fixen Dosis von Insulin glargin $\pm$ Met (n = 36) prüft. Zur Erreichung von NPG-Zielwerten von unter 90 mg/dl darf während der Studie nur die Dosis von Insulin degludec und Insulin glargin verändert werden; die übrige blutzuckersenkende Therapie, die vor Studienbeginn zusammen mit Basalinsulin bei den Patienten unzureichend war, bleibt unverändert. Studie NN1250-3998 Aus einer zweiarmligen RCT über 64 Wochen, die Insulin degludec $\pm$ OAD (N = 361) vs. Insulin glargin $\pm$ OAD (N = 360) bei Diabetes mellitus Typ 2 mit erhöhtem Risiko für Hypoglykämien und $HbA_{1c} \leq 9,5\%$ (vorbehandelt ≥ 26 Wochen mit Basalinsulin $\pm$ OAD) vergleicht, wählt der pU als Teilpopulation die Patienten aus, die zuvor Basalinsulin + Met erhalten hatten. Auch hier durfte während der Studie nur die Dosierung von Insulin degludec und Insulin glargin angepasst werden, um NPG-Zielwerten von 71–90 mg/dl zu erreichen. Das IQWiG führt bei beiden Studien an, dass den Leitlinien entsprechend in diesen Situationen ein genereller Strategiewechsel hätte stattfinden müssen, um die angestrebten Zielwerte zu erreichen, anstelle einer lediglichen Insulin-Dosisanpassung. Die AkdÄ folgt dieser Argumentation des IQWiG und verweist auf die grundsätzliche Kritik an den aus klinischer Sicht inadäquaten Blutzuckerzielwerten in den beschriebenen Studien (s. o.). Ein/-Ausschlusskriterien	anhand des selbst gemessenen Nüchternplasmaglukosewerts (NPG). Anstatt die Therapieziele patientenindividuell festzulegen, sollte jedoch einheitlich ein Wert von 90 bis 125 mg/dl erreicht werden. Somit lag der in den Studien verwendete der untere Wert des Zielkorridors der Nüchternplasmaglukose unterhalb der von der Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)⁹ empfohlenen Orientierungsgröße von 100 bis 125 mg/dl zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu ist außerdem unklar, ob die in die Studien NN1250-3579, NN1250-3587 und NN1250-3672 eingeschlossenen Patienten für eine normnahe Einstellung infrage kommen. <u>Studie NN1250-3582 und Extensionsstudie</u> Während der Studie erfolgte in den Behandlungsarmen eine Titration der Dosis von Insulin degludec bzw. Insulin glargin anhand des selbst gemessenen Nüchternplasmaglukosewerts (NPG). Anstatt die Therapieziele patientenindividuell festzulegen, sollte jedoch einheitlich ein Wert von 90 bis 125 mg/dl erreicht werden. Somit lag der untere Wert des verwendeten Zielkorridors der Nüchternplasmaglukose unterhalb der von der Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)⁹ empfohlenen Orientierungsgröße von 100 bis 125 mg/dl zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu ist außerdem unklar, ob die in die Studien NN1250-3579, NN1250-3587 und NN1250-3672 eingeschlossenen Patienten für eine normnahe Einstellung infrage kommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Fragestellung A</i> <u>Studien 3579 mit 3579Ext, 3587 und 3672</u> Erwachsene mit einem Diabetes mellitus Typ 2 seit ≥ 6 Monaten, insulinnaiv oder vorbehandelt, keine kardiovaskuläre Vorerkrankung und HbA_{1c} 7,0–10,0 %. Daraus wurde eine relevante Teilpopulation extrahiert: Vorbehandlung mit ≥ 2 OAD, kein Insulin, nach Randomisierung nur Begleitbehandlung mit Met. <i>Fragestellung B</i> <u>Studie 3582 mit 3667</u> Erwachsene mit einem Diabetes mellitus Typ 2 seit ≥ 6 Monaten, ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung, zuvor Insulin $\pm$ OAD seit ≥ 3 Monaten, HbA_{1c} 7,0–10 %. Design <i>Fragestellung A</i> Alle drei Studien: RCT, offen, parallel, Treat-to-Target; Randomisierungsverhältnis 3:1 in der Studie 3679; 2:1 in der Studie 3587 und 1:1 in der Studie 3672. <i>Fragestellung B</i> <u>Studie 3582 mit 3667</u> RCT, offen, parallel, Treat-to-Target (s. u.); Randomisierungsverhältnis 1:1. Studienpopulation	<u>Studien NN1250-3579, 3579Ext, NN1250-3587 und NN1250-3672</u> Die Studienteilnehmer in allen Studien waren insulinnaiv und hatten bei einer vorherigen mindestens dreimonatigen Behandlung mit Metformin allein oder in Kombination mit weiteren Antibiotika (Sulfonylharnstoffe, Glinide, DPP-IV-Inhibitoren oder Alphaglukosidase-Inhibitoren) in unveränderten Dosierung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht. Des Weiteren wiesen die Patienten einen HbA_{1c}-Wert von $\geq 7,0$ % und ≤ 10 % auf. Bis auf Metformin (NN1250-3587) bzw. Metformin in Kombination mit DPP-IV-Inhibitoren (NN1250-3579 und NN1250-3672) sollten in allen Studien alle Antidiabetika zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden. <u>Studie NN1250-3582 und Extensionsstudie</u> Eingeschlossen wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die seit mindestens drei Monaten eine Insulintherapie mit oder ohne oralen Antidiabetika (OAD) erhalten haben. <u>Studien NN1250-3579, 3579Ext, NN1250-3587 und NN1250-3672</u> In diesen offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien mit einer Dauer von 52 Wochen (NN1250-3579, weitere 52 Wochen 3579Ext) bzw. 26 Wochen (NN1250-3587 und NN1250-3672) wurde der Vergleich von Insulin degludec versus Insulin glargin bei Diabetes mellitus Typ 2-Patienten untersucht.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 27–28, Tab. 8	<i>Fragestellung A</i>	<u>Studie NN1250-3582 und Extensionsstudie</u> Bei der Studie NN1250-3582 handelt es sich um eine 2-armige, offene Phase-III-Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Die Patienten konnten nach einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase für weitere 26 Wochen an einer Extensionsstudie (NN1250-3667) teilnehmen.
	<u>Studien 3579, 3587 und 3672</u>	
	Zusammengefasste Ergebnisse der Studien 3579, 3587 und 3672 (jeweils niedrigster und höchster Wert aller drei Studien):	
	Alter: 57–60 Jahre	
	BMI: 16,5–32,3	
	Diabetes-mellitus-Typ-2-Dauer: 8,4–10,0 Jahre	
	HbA _{1c} : 8,2–8,4 %	
	HbA _{1c} < 8 %: 36,0–44,5 %	
	Vortherapien	
	Met-Monotherapie: 0 %	
	Met + DPP4-Inhibitoren ± Sulfonylharnstoff (SH)/Glinide ± α-Glukosidase-Hemmer: 8,9–25,2 %	
	Met ± SH/Glinide ± α-Glukosidase-Hemmer: 74,8–91,1 %	
	Region Europa: 12,0–59,6 %	
	Kardiovaskuläre (CV) Erkrankungen: keine Angaben (k. A.)	
Studienabbruch: 5,2–17,9 %		
<i>Fragestellung B</i>		
Studie 3582		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alter: 58–59 Jahre BMI: 31,9–32,3 Diabetes-mellitus-Typ-2-Dauer: 13,4–13,6 Jahre HbA_{1c}: 8,3–8,4 % HbA_{1c} < 8 %: 37,1–40,5 % Vorthérapien Basalinsulin + Bolus ± OAD: 51,2–51,3 % Mischinsulin ± OAD: 24,3–24,6 % Basalinsulin ± OAD: 20,7–22,6 % Bolus ± OAD: 1,6–3,8 % Region Europa: 42,6–43,1 % CV Erkrankungen: k. A. Studienabbruch: 15,9–18,1 %	
	Studiendauer Die in den Studien verwendete Studiendauer von 26 bzw. 52 Wochen mag ausreichend sein für die Bewertung von Endpunkten wie das Erreichen von Blutzuckerzielwerten, der Hypoglykämierate oder von Blutdruckveränderungen. Sie reichen aber bei Weitem nicht aus, um langfristige Outcomes zu beurteilen, also auch kardiovaskuläre Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 2. <i>Fragestellung A</i>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 24	<u>Studie 3579</u> Eine Woche Screening, 52 Wochen Studiendauer, eine Woche Nachbeobachtung; Patienten konnten nach der Studie an einer Extensionsstudie über weitere 52 Wochen teilnehmen, in der ursprünglich zugeteilten Gruppe (Studie 3579Ext) nahmen 71,3 % (n = 551) im Insulin-degludec-Arm bzw. 67,7 % (n = 174) der Patienten im Insulin-glargin-Arm teil. <u>Studien 3587 und 3672</u> Je eine Woche Screening, 26 Wochen Studiendauer, eine Woche Nachbeobachtung. <i>Fragestellung B</i> <u>Studie 3582 mit 3667</u> Eine Woche Screening, 52 Wochen Studiendauer, eine Woche Nachbeobachtung; Patienten konnten nach der Studie an einer Extensionsstudie über weitere 26 Wochen teilnehmen, jeweils in der ursprünglich zugeteilten Gruppe (Studie 3667) nahmen 75 % im Insulin-degludec-Arm bzw. 76 % der Patienten im Insulin-aspart-Arm teil. Dosierung <i>Fragestellung A</i> <u>Studien 3579, 3587 und 3672</u> Insulin degludec ≥ 10 Einheiten (E) 1 x/Tag, s.c., zum Abendessen, Startdosis 10 E	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insulin glargin ≥ 10 E 1 x/Tag, s.c., zur gleichen Tageszeit, Startdosis 10 E Titration von Insulin degludec bzw. Insulin glargin nach identischem Schema mit NPG-Zielwert von 71–90 mg/dl. Zusätzlich jeweils Met 1500 mg oder maximal verträgliche Dosis (≥ 1000 mg). Die Titrationsanweisung, bei einer mittleren NPG von 7 mmol/l bzw. 126 mg/dl (Fragestellung A) die Insulindosis um 2 E zu erhöhen, um NPG-Zielwerte von 71–90 mg/dl zu erreichen, ist nach Auffassung der AkdÄ inadäquat und entspricht nicht der klinischen Praxis. <i>Fragestellung B</i> <u>Studie 3582 mit 3667</u> Insulin degludec 1 x/Tag, s.c., zum Abendessen, Startdosis 10 E Insulin glargin 1 x/Tag, s.c., zur gleichen Tageszeit, Startdosis jeweils in Abhängigkeit von der Vortherapie (nur Basalinsulin, Mischinsulin, nur Bolusinsulin); falls ohne Basalinsulin z. B. Beginn mit je 10 E/Tag. Zusätzlich jeweils Insulin aspart zu den Mahlzeiten, Dosierung in Abhängigkeit von der Vortherapie, falls ohne Bolusinsulin z. B. Beginn mit 4 E/Mahlzeit. Titration von Insulin degludec bzw. Insulin glargin mit NPG-Zielwert von 71–90 mg/dl morgens und gleichzeitig (aber nachrangig) Insulin aspart mit NPG-Zielwert < 90 mg/dl vor den Mahlzeiten nach identischem Schema, $\pm$ Met $\pm$ Pioglitazon in jeweils stabiler Dosis (ohne weitere konkrete Vorgaben zu den Dosierungen). Die Titrationsanweisung, bei einer mittleren NPG von 5,1–7 mmol/l bzw. 91–126 mg/dl (Fragestellung B) die Insulindosis um 2 E zu	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 64, 108	erhöhen, um NPG-Zielwerte von 71–90 mg/dl zu erreichen, ist inadäquat. Dies entspricht nicht der klinischen Praxis; es senkt den HbA_{1c} unter den in nationalen (NVL Diabetes Typ 2: HbA_{1c}-Zielwert zwischen 6,5 und 7,5 % (3)) und internationalen Leitlinien empfohlenen Werten (NICE: HbA_{1c}-Zielwert 7 % für Diabetiker mit Hypoglykämien wie in den vorgelegten Studien und nur für Diabetiker ohne Hypoglykämien HbA_{1c} 6,5 % (9)). Aus der Studie 3582 und der Extension 3667 ist nur eine Teilpopulation für die Bewertung relevant, und zwar die der Patienten, die ggf. ausschließlich Met als OAD in zulassungskonformer Dosierung (1000–3000 mg/Tag) erhalten (siehe ZVT). Laut pU sollen dies mehr als 89 % gewesen sein, ohne dass von ihm konkrete Daten vorgelegt werden. Er stellt deshalb stellvertretend die Ergebnisse von Studie 3582 und Studie 3667 insgesamt dar. Das IQWiG akzeptiert dieses Vorgehen. Diese Unklarheiten bez. der Metformin-Dosierung und des Pioglitazon-Anteils bedeuten nach Auffassung der AkdÄ zusätzliche Unsicherheiten für die Interpretation. Messinstrumente <i>Fragestellung A</i> <u>Studien 3579, 3587 und 3672</u> • primärer Endpunkt: Veränderung des HbA_{1c} nach 52 Wochen (3579) bzw. 26 Wochen	<u>Ergebnisse der Studien NN1250-3579, 3579Ext, NN1250-3587 und NN1250-3672</u> <u>Mortalität</u> <i>Gesamt mortalität</i> Insgesamt traten in den Behandlungsarmen der Studien nur wenige Todesfälle auf. Im Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich weder in der Metaanalyse noch in der Extensionsstudie ein

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 30–49	• sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse (UE) <i>Fragestellung B</i> • primärer Endpunkt: Veränderung des HbA_{1c} nach 52 Wochen • sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, Morbidität, Hypoglykämien, gesundheitsbezogene, Lebensqualität, UE Endpunkte Insgesamt zeigt sich in keiner der beiden Fragestellungen und für keinen der Endpunkte ein Vorteil von Insulin degludec im Vergleich zur ZVT hinsichtlich des Nutzens und des Schadens (ausgenommen UE Erbrechen). <i>Fragestellung A</i> Dargestellt werden jeweils gepoolte Ergebnisse relevanter Teilpopulationen aus den Studien 3579, 3587 und 3672, wobei die Ergebnisse zum Zeitpunkt Woche 52 bzw. 26 zugrunde gelegt werden. Das sind ca. 60–67 % der Patienten der Originalstudien. Insulin degludec: insgesamt 1024 Patienten	statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <u>Morbidität</u> <i>Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</i> Für den kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) einschließlich der Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“ zeigt sich jeweils sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt „akutes Koronarsyndrom“ zeigt sich in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Insulin degludec in Kombination Metformin. In der Metaanalyse ist der Effekt nicht statistisch signifikant. <i>Gesundheitszustand (Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ des TRIM-D)</i> Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mit den Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ des TRIM-D erhoben. In der Extensionsstudie wurde der Endpunkt nicht erfasst. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Metaanalyse für diesen Endpunkt. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <i>SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS) und psychischer Summenscore (MCS)</i>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung S. 67–81 Dossier pU Modul 4B, S. 164, Tab. 4-23	Insulin glargin: insgesamt 481 Patienten Die Ergebnisse der Extensionsstudie 3579Ext über 104 Wochen werden – so vorhanden – jeweils zusätzlich dargestellt. Insulin degludec: ca. 72 % der Patienten aus der Studie 3579 Insulin glargin: ca. 68 % der Patienten aus der Studie 3579 <i>Fragestellung B</i> Dargestellt werden die Ergebnisse aus der Studie 3582 (Gesamtpopulation) Insulin degludec: 755 Patienten Insulin glargin: 251 Patienten und die Ergebnisse der Extensionsstudie 3667 über 78 Wochen (Gesamtpopulation) – so vorhanden. Insulin degludec: 566 Patienten Insulin glargin: 191 Patienten Tabelle 2: Verteilung der Patientenzahlen auf Haupt- (NN1250-3582) und Extensionsstudie (NN1250-3667) <table><tr><th>Studienarm</th><th>IDeg + IAsp ± OAD</th><th>IDeg + IAsp ± OAD</th><th>Gesamt</th></tr><tr><td>Anzahl in die Studie NN1250-3582 randomisierter Patienten</td><td>755 (100 %)</td><td>51 (100 %)</td><td>1006 (100 %)</td></tr><tr><td>Anzahl Patienten, die die ersten 52 Wochen (Studie NN1250-3582) beendet haben</td><td>618 (81,9 %)</td><td>211 (84,1 %)</td><td>829 (82,4 %)</td></tr></table>	Studienarm	IDeg + IAsp ± OAD	IDeg + IAsp ± OAD	Gesamt	Anzahl in die Studie NN1250-3582 randomisierter Patienten	755 (100 %)	51 (100 %)	1006 (100 %)	Anzahl Patienten, die die ersten 52 Wochen (Studie NN1250-3582) beendet haben	618 (81,9 %)	211 (84,1 %)	829 (82,4 %)	Für den MCS und PCS des SF-36 wird die mittlere Veränderung zu Studienende gegenüber Studienbeginn betrachtet. Für den MCS ergeben sich in der Metaanalyse und in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für den PCS liegt in der Metaanalyse bei einer homogenen Datenlage ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Änderung gegenüber Baseline vor. Aus der standardisierten Mittelwertdifferenz, geschätzt mit dem Effektmaß Hedges' g ($p < 0,05$), kann kein relevanter Effekt abgeleitet werden. Nur in der Studie NN1250-3579 liegt ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Insulin degludec in Kombination mit Metformin vor, der allerdings über Hedges' g bewertet nicht relevant ist. In der Extensionsstudie zeigt sich zwar auch ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Insulin degludec in Kombination mit Metformin, der aber ebenfalls, gemessen am Konfidenzintervall für Hedges' g, als klinisch nicht relevant eingeschätzt wird. In den Studien NN1250-3587 und NN1250-3672 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit sind die Effekte nicht gleichgerichtet. Ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin ist für die Kategorie Lebensqualität nicht belegt. <u>Nebenwirkungen</u> Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch wegen UE und Nierenfunktionsstörung
Studienarm	IDeg + IAsp ± OAD	IDeg + IAsp ± OAD	Gesamt											
Anzahl in die Studie NN1250-3582 randomisierter Patienten	755 (100 %)	51 (100 %)	1006 (100 %)											
Anzahl Patienten, die die ersten 52 Wochen (Studie NN1250-3582) beendet haben	618 (81,9 %)	211 (84,1 %)	829 (82,4 %)											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anzahl Patienten, die die Extensionsstudie NN1250-3667 begonnen haben	566 (75,0 %)	191 (76,1 %)	757 (75,2 %)	Für den Endpunkt SUEs zeigt sich weder in der Metaanalyse noch in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunkte Therapieabbruch wegen UE und Nierenfunktionsstörung lassen sich sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen feststellen. <i>Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien</i> Für die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien in der Operationalisierung eines Plasmaglukosewertes < 56 mg/dl legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Metaanalyse basierend auf dem Rate Ratio vor. Für die Bewertung dieses Endpunktes ist jedoch ausschließlich die Auswertung des relativen Risikos relevant, was konsistent zu den bisherigen Bewertungen im Anwendungsgebiet ist. liegt sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Darüber hinaus zieht der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich getrennte Auswertungen nach Tageszeiten heran und leitet einen Zusatznutzen von Insulin degludec für nächtliche nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ab. Die Relevanz des Auftretens von Hypoglykämien zu unterschiedlichen Tageszeiten ist derzeit unklar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass für die Gesamtrate in diesem Endpunkt keine Unterschiede
	Anzahl Patienten, die die Extensionsstudie NN1250-3667 beendet haben	539 (71,4 %)	183 (72,9 %)	722 (71,8 %)	
	IDeg: Insulin degludec; IAsp: Insulin aspart				
	Mortalität				
	<i>Fragestellung A</i>				
gepoolt: relatives Risiko (RR) 0,18 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,03–1,13); p = 0,067					
3579Ext: RR 0,58 (95 % CI 0,05–6,37); p = 0,536					
<i>Fragestellung B</i>					
3582: RR 1,33 (95 % CI 0,29–6,24); p > 0,999					
3667: RR 1,83 (95 % CI 0,41–8,21); p = 0,536					
Morbidität					
<i>Fragestellung A</i>					
CV Ereignisse					
gepoolt: RR 1,18 (95 % CI 0,35–4,04); p = 0,788					
3579Ext: RR 2,33 (95 % CI 0,71–7,64); p = 0,166					
CV Tod					
gepoolt: RR 0,52 (95 % CI 0,06–4,69); p = 0,559					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3579Ext: RR 0,58 (95 % CI 0,05–6,39); p = 0,536 nicht tödlicher Schlaganfall gepoolt: RR 0,20 (95 % CI 0,04–1,11); p = 0,066 3579Ext: RR 0,87 (95 % CI 0,18–4,29); p > 0,999 akutes Koronarsyndrom gepoolt: RR 5,42 (95 % CI 0,70; 41,85); p = 0,105 3579Ext: Odds Ratio (OR) 7,21 (95 % CI 1,54 bis ∞); p = 0,012 Aufgrund der Ergebnisse der 3579Ext lt. IQWiG Anhaltspunkt für einen höheren Schaden unter Insulin degludec. <i>Fragestellung B</i> CV Ereignisse 3582: RR 1,50 (95 % CI 0,51–4,40); p = 0,620 3667: RR 1,38 (95 % CI 0,61–3,12); p = 0,557 CV Tod 3582: RR 1,34 (95 % CI 0,15–11,91); p > 0,999 3667: RR 1,67 (95 % CI 0,20–14,24); p > 0,999 nicht tödlicher Schlaganfall 3582: RR k. A.; p = 0,577	vorliegen. Damit lassen sich die Ergebnisse zu Hypoglykämien getrennt nach Tageszeiten nicht eindeutig interpretieren. Für den Endpunkt nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ist somit ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin ist für die Kategorie Lebensqualität nicht belegt. <i>Schwere Hypoglykämien</i> Schwere Hypoglykämien wurden in den Studien als Hypoglykämien operationalisiert, die als SUE dokumentiert wurden. Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien (SUE) zeigen sich sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. <i>Spezifische UE</i> Für den Endpunkt Erbrechen (PT²⁴) liegt in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen vor. In der Extensionsstudie zeigt sich für diesen Endpunkt hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Insulin degludec. Für den Endpunkt Depressionen (PT¹⁰) liegt in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen vor. In der Extensionsstudie zeigt sich für

²⁴ PT: Preferred Term

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3667: RR k. A.; $p = 0,202$ akutes Koronarsyndrom 3582: RR 1,23 (95 % CI 0,34–4,36); $p > 0,999$ 3667: RR 0,95 (95 % CI 0,38–2,38); $p > 0,999$ Gesundheitsbezogene Lebensqualität <i>Fragestellung A</i> körperlicher Summenscore (PCS) gepoolt: Mittelwertdifferenz (MD) 0,88 (95 % CI 0,12–1,64); $p = 0,023$; Heterogenität für Hedges' g $p = 0,040$; $I^2 = 69,0$ % 3579Ext: MD = 1,88 (95 % CI 0,25–3,52); $p = 0,024$; Heterogenität für Hedges' g 0,26 (95 % CI 0,00–0,51) Wegen der Heterogenität und/oder Effekten unterhalb der Relevanzgrenze lt. IQWiG jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Die AkdÄ stimmt dem zu. psychischer Summenscore (MCS) gepoolt: MD 0,31 (95 % CI –0,69 bis 1,31); $p = 0,541$ 3579Ext: MD 0,65 (95 % CI –1,43 bis 2,73); $p = 0,541$ <i>Fragestellung B</i>	diesen Endpunkt hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Insulin degludec. <u>Ergänzende Endpunkte</u> <i>HbA1c-Änderung</i> Für den Endpunkt „HbA1c-Änderung“ liegt sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Der Endpunkt „HbA1c-Änderung“ stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar und ist nicht <i>per se</i> patientenrelevant. <u>Ergebnisse der Studien NN1250-3582 und der Extensionsstudie</u> <u>Mortalität</u> <i>Gesamt mortalität</i> Insgesamt traten in den Behandlungsarmen nur wenige Todesfälle auf. Im Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <u>Morbidität</u> <i>Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)</i> Bei dem Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) sowie den zugehörigen Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall und akutes Koronarsyndrom zeigt sich kein

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	körperlicher Summenscore (PCS) 3582: MD 0,28 (95 % CI -0,80 bis 1,37); p = 0,609 3667: keine Daten psychischer Summenscore (MCS) 3582: MD 0,92 (95 % CI -0,42 bis 2,26); p = 0,176 3667: keine Daten Sonstige aus Sicht der AkdÄ relevante Endpunkte <i>Fragestellung A</i> HbA_{1c} gepoolt: MD 0,07 (95 % CI -0,02 bis 0,17); p = 0,117 3579Ext: MD 0,12 (95 % CI -0,03 bis 0,28); p = 0,127 Gesundheitszustand: kein statistisch signifikanter Unterschied <i>Fragestellung B</i> HbA_{1c} 3582: MD 0,01 (95 % CI -0,11 bis 0,12); p = 0,906 3667: MD 0,13 (95 % CI 0,00–0,25); p = 0,048 Körpergewicht 3582: MD -0,31 (95 % CI -0,98 bis 0,37); k. A. 3667: MD -0,34 (95 % CI -1,05 bis 0,38); k. A. Gesundheitszustand: kein statistisch signifikanter Unterschied	statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>Gesundheitszustand (Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ des TRIM-D)</i> Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mit den Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ des TRIM-D erhoben. In der Hauptstudie NN1250-3582 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Extensionsstudie wurde der Endpunkt nicht erfasst. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <i>SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS) und psychischer Summenscore (MCS)</i> Für den MCS und PCS des SF-36 wird die mittlere Veränderung zu Studienende gegenüber Studienbeginn betrachtet. Weder für den MCS noch für den PCS ergeben sich in der Hauptstudie NN1250-3582 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Extensionsstudie wurde der Endpunkt nicht erhoben. <u>Nebenwirkungen</u> <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch wegen UE und Nierenfunktionsstörung</i>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unerwünschte Ereignisse (UE) <i>Fragestellung A</i> Insgesamt keine auffälligen Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin; 55,7–81,1 % unter Insulin degludec und 59,2–80,1 % unter Insulin glargin. <i>Fragestellung B</i> Keine auffälligen Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin nach 52 bzw. 78 Wochen: 80,2 % vs. 81,3 % bzw. 83,9 % vs. 84,0 %. SUE <i>Fragestellung A</i> gepoolt: RR 0,72 (95 % CI 0,48–1,08); p = 0,114 3579Ext: RR 0,93 (95 % CI 0,62–1,40); p = 0,705 <i>Fragestellung B</i> 3582: RR 0,93 (95 % CI 0,66–1,29); p = 0,683 3667: RR 0,87 (95 % CI 0,65–1,15); p = 0,353 Der pU reklamiert einen signifikanten Subgruppeneffekt zugunsten von Insulin degludec für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) mit signifikanten Interaktionstests (p = 0,019) bez. der Region Europa vs. Nicht-Europa nach 52 und 78 Wochen, und zwar SUE in Europa geringer unter Insulin degludec, in Nicht-Europa nicht. Bei der Überprüfung nach OECD-Ländern als	Für den Endpunkt SUE zeigt sich weder in der Hauptstudie noch in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunkte Therapieabbruch wegen UE und Nierenfunktionsstörung lassen sich sowohl Hauptstudie als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen feststellen. <i>Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien</i> Für die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien in der Operationalisierung eines Plasmaglukosewertes < 56 mg/dl liegt sowohl Hauptstudie als auch in der Extensionsstudie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. <i>Schwere Hypoglykämien</i> Schwere Hypoglykämien wurden als Hypoglykämien operationalisiert, die als SUE dokumentiert wurden. Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien (SUE) zeigen sich sowohl in der Hauptstudie als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Effektmodifikator zeigen sich für Deutschland, Irland, Italien und Spanien zusammen für diesen Endpunkt keine signifikanten Ergebnisse und Interaktionen. Spezifische UE <i>Fragestellung A</i> nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (PG < 56 mg/dl) gepoolt: RR 0,89 (95 % CI 0,75–1,06); p = 0,182 3579Ext: RR 0,97 (95 % CI 0,80–1,18); p = 0,781 schwere Hypoglykämien (SUE) gepoolt: RR 0,43 (95 % CI 0,09–2,12); p = 0,299 3579Ext: RR 0,87 (95 % CI 0,09–8,33); p > 0,999 Nierenfunktionsstörung (SUE, Systemorganklasse (SOC)) gepoolt: RR 0,24 (95 % CI 0,02–2,60); p = 0,238 3579Ext: RR 0,29 (95 % CI 0,06–1,43); p = 0,108 Erbrechen (Preferred Term, PT) gepoolt: RR 0,66 (95 % CI 0,34–1,25); p = 0,201 3579Ext: RR 0,44 (95 % CI 0,22–0,89); p = 0,023 Aufgrund der Ergebnisse der 3579Ext lt. IQWiG Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden unter Insulin degludec. Depression (PT) gepoolt: RR 1,76 (95 % CI 0,37–8,39); p = 0,475	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A, S. 274, 312, 349 IQWiG Dossier- bewertung S. 98 Dossier pU Modul 4A, S. 274, 312, 349	3579Ext: OR 6,30 (95 % CI 1,35 bis ∞); p = 0,020 Aufgrund der Ergebnisse der 3579Ext lt. IQWiG Anhaltspunkt für einen höheren Schaden unter Insulin degludec. Der pU reklamiert für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich einen Zusatznutzen für Insulin degludec. Im Dossier Modul 4A differenziert er nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nach nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien tagsüber (PG < 56 mg/dl) gepoolt: RR 0,93 (95 % CI 0,77–1,13); p = 0,469 und nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (PG < 56 mg/dl) gepoolt: RR 0,65 (95 % CI 0,48–0,90); p = 0,008 Das IQWiG berücksichtigt diese Differenzierung nicht, da die Interpretation als problematisch angesehen wird, wenn die Gesamtrate keine Differenz zeigt. Außerdem könnten die Unterschiede schon allein durch die unterschiedlichen Applikationszeiten erklärt werden (Insulin degludec: 1 x abends; Insulin glargin: 1 x zu festen Zeiten, d. h. ggf. auch tagsüber). Zudem ergeben sich Diskrepanzen bei Addierung dieser Hypoglykämien: laut Dossier des pU, Modul 4A: tagsüber Summe 254/114 (Insulin degludec/Insulin glargin) plus nächtlich 93/58 entspräche gesamt 347/172. Für nicht schwere symptomatische,	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bestätigte Hypoglykämien gesamt werden dann aber nur 295/141 angegeben. Die Argumente des IQWiG sind nachvollziehbar. Nicht geklärt sind für die AkdÄ die Diskrepanzen zwischen den einzeln dargestellten Werten der in der Studie aufgetretenen nicht schweren, symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien tagsüber und nachts im Vergleich zu dem angegebenen Gesamtwert. Die Differenzierung nach tagsüber und nächtlich ist somit auch nach Auffassung der AkdÄ nicht zielführend. <i>Fragestellung B</i> nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (PG < 56 mg/dl) 3582: RR 0,99 (95 % CI 0,91–1,07); p = 0,800 3667: RR 1,01 (95 % CI 0,93–1,09); p = 0,860 schwere Hypoglykämien (SUE) 3582: RR 2,11 (95 % CI 0,63–7,07); p = 0,319 3667: RR 2,22 (95 % CI 0,67–7,41); p = 0,228 Nierenfunktionsstörung (SUE, SOC) 3582: RR 0,33 (95 % CI 0,05–2,35); p = 0,257 3667: RR 0,22 (95 % CI 0,04–1,32); p = 0,071 Hier differenziert der pU die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien ebenfalls weiter und findet für:	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 72, Tab. 23	nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich (PG < 56 mg/dl) 3582: RR 0,76 (95 % CI 0,64–0,89); p = 0,002 3667: RR 0,73 (95 % CI 0,63–0,85); p < 0,001 Auch hier ist auffällig, dass die Zahlen für diese Hypoglykämien nicht korrekt sein müssen, da die Summe aus tagsüber + nächtlich deutlich größer sein müsste als für gesamt angegeben. Die Argumente des IQWiG sind nach Auffassung der AkdÄ hier ebenfalls zutreffend; außerdem bleibt auch hier die Diskrepanz bei den Zahlenangaben ungeklärt. Eine Differenzierung nach tagsüber und nächtlich erscheint somit nicht sinnvoll. Der pU leitet zudem für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien auf Basis der Rate Ratio in der Studie 3582 (0,77 (95 % CI 0,63–0,95); p = 0,013) und in der Studie 3667 (0,80 (95 % CI 0,66–0,99); p = 0,035) einen Beleg für einen Zusatznutzen ab. Das IQWiG folgt dem nicht, da es nicht die Rate Ratio (Zahl der Hypoglykämien pro Zeiteinheit) sondern das RR (Zahl der Patienten mit Hypoglykämien pro Zeit) betrachtet und auch die Rate Ratio nicht die Kriterien eines patientenrelevanten Effektes erfüllt. Die AkdÄ stimmt dieser Bewertung ebenfalls zu. Therapieabbruch aufgrund von UE <i>Fragestellung A</i> gepoolt: RR 1,17 (95 % CI 0,43–3,21); p = 0,755 3579Ext: RR 1,53 (95 % CI 0,53–4,38); p = 0,625	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 151, Abb. 2	<i>Fragestellung B</i> 3582: RR 1,15 (95 % CI 0,55–2,38); p = 0,853 3667: RR 1,30 (95 % CI 0,63–2,66); p = 0,594 Todesfälle <i>Fragestellung A + B</i> keine Angaben Weitere relevante Aspekte Die tendenziell geringeren Unterschiede für die Endpunkte (z. B. MACE) in Europa gegenüber den anderen gegenüber den anderen Kontinenten erscheint relevant. Es liegt eine signifikante Heterogenität (I^2) vor. Das könnte nach Auffassung der AkdÄ ein Hinweis auf relevante Einflüsse der Unterschiede der Gesundheitssysteme oder der lokalen Studiendurchführung sein.	
IQWiG Dossier- bewertung S. 47–52	<u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> <i>Fragestellung A</i> Die Aussagen zum Zusatznutzen basieren auf den Studien 3579, 3587 und 3672 und gelten damit nur für Patienten, bei denen eine strenge BZ-Einstellung angestrebt wird (NPG 71–90 mg/dl). Dies trifft nach Ansicht der AkdÄ für einen Großteil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht zu und entspricht auch nicht aktuellen Leitlinienempfehlungen, selbst wenn die Patienten mit Insulin behandelt werden. Zudem ist in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien immer Insulin glargin der Komparator und nicht Humaninsulin, wie	<u>Gesamtbewertung Patientengruppe a)</u> Für die erneute Nutzenbewertung von Insulin degludec in Kombination mit Metformin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, liegen die Studien NN1250-3587 und NN1250-3672, jeweils mit einer Dauer von 26 Wochen, sowie die 52-Wochen-lange Studie NN1250-3579 mit der Extensionsstudie 3579Ext (weitere 52 Wochen) vor.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 81–83 IQWiG Dossier- bewertung S. 47–52	vom G-BA als ZVT nachvollziehbar vorgegeben worden war. Ob aber die Ergebnisse aus dem Vergleich Insulin degludec vs. Insulin glargin auf einen Vergleich von Insulin degludec vs. Humaninsulin übertragbar sind, ist nach Auffassung der AkdÄ nicht endgültig gesichert. <i>Fragestellung B</i> Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG „Zusatznutzen für Insulin degludec nicht belegt“ zu. <u>Ausmaß des Zusatznutzens</u> <i>Fragestellung A</i> Laut der Bewertung des IQWiG ergibt sich unter Insulin degludec ein geringerer Schaden bez. Erbrechen mit dem Ausmaß gering, ein größerer Schaden bez. Depression mit dem Ausmaß beträchtlich sowie ein größerer Schaden bez. akutes Koronarsyndrom mit dem Ausmaß beträchtlich. Nach Abgleich mit Listings aus dem Studienbericht wertet das IQWiG Erbrechen und Depression als nicht schwerwiegendes UE, akutes Koronarsyndrom dagegen als SUE. Diese Kategorisierungen sind ohne Kenntnis des Studienberichts nicht abschließend beurteilbar. Es liegt zwar ein höherer Schaden für Insulin degludec vor, aber unter Berücksichtigung der Datenlage (in der DEVOTE-Studie tritt das SUE akutes Koronarsyndrom nicht häufiger auf, s.u.) folgt die AkdÄ der Bewertung des IQWiG „Anhaltspunkt für einen geringeren Zusatznutzen“ nicht. Die AkdÄ sieht daher für Insulin degludec keinen Zusatznutzen. <i>Fragestellung B</i>	In den Studien wurde die Gabe von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin verglichen. Für die bewertungsrelevante Teilpopulation sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte kardiovaskuläre Ereignisse (kombinierter Endpunkt MACE einschließlich der Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“) und Gesundheitszustand (TRIM-D) in der Kategorie Morbidität keine Vorteile für Insulin degludec gegenüber der Kontrolle. Auch in der Kategorie Nebenwirkungen bei den Endpunkten SUE, Therapieabbruch wegen UE, Hypoglykämien und Nierenfunktionsstörungen lassen sich anhand der Ergebnisse der Metaanalyse und der Extensionsstudie keine positiven Effekte für Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle ableiten. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich nur in der Extensionsstudie, jeweils zum Nachteil von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin für den Endpunkt akutes Koronarsyndrom in der Kategorie Morbidität und bei den Nebenwirkungen im PT Depression. Andererseits lag für den PT Erbrechen bei den Nebenwirkungen in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec vor. In der Metaanalyse ließen sich keine statistisch signifikanten Differenzen für diese Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle erhobenen Endpunkte der Extensionsstudie als hoch bewertet. Daher lassen sich die beobachteten positiven bzw. negativen Effekte in dieser Studie

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 81–83 Dossier pU Modul 4B, S. 670–73	Die AkdÄ sieht keinen Zusatznutzen für Insulin degludec. Auch falls die Studien 3668 und 3889 berücksichtigt worden wären, hätte sich bei der gepoolten Analyse für keinen der dargestellten Endpunkte ein signifikantes Ergebnis ergeben – außer für die „nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien nächtlich“ mit einem RR von 0,78 (95 % CI 0,67–0,91); $p = 0,001$. Eine ausreichende Ergebnissicherheit für diese Hypoglykämien ist aber aus oben dargestellten Gründen nicht gegeben.	nicht uneingeschränkt interpretieren. Im Rahmen des Periodic Safety Update Report (PSUR)-Bewertungsverfahrens der EMA auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Insulin degludec ergeben sich keine Anhaltspunkte für negative Effekte von Insulin degludec zu akutem Koronarsyndrom. Insgesamt ist die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext mit großen Unsicherheiten behaftet. So wurden entgegen den Leitlinienempfehlungen die Zielwerte für die Nüchternplasmaglukose in den vorgelegten Studien nicht patientenindividuell festgelegt. Auch lagen diese unter dem empfohlenen Zielkorridor zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2⁹. In der Gesamtbetrachtung ist ein Zusatznutzen für Insulin degludec in der vorliegenden Patientengruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. <u>Gesamtbewertung Patientengruppe b)</u> Für die erneute Nutzenbewertung von Insulin degludec bei erwachsenen Diabetes mellitus Typ 2-Patienten, die trotz Diät und Bewegung und der Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) keine ausreichende Blutzuckereinstellung aufweisen, wird die zweiarmlige, offene Phase-III-Studie NN1250-3582 mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen sowie die dazugehörige Extensionsstudie NN1250-3667 (weitere 26 Wochen) herangezogen. Untersucht wurde der

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vergleich von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin aspart mit oder ohne OAD. Es liegen Daten zu verschiedenen Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Für die erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auf dieser Grundlage können weder positive noch negative Effekte für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin abgeleitet werden. In der Gesamtbetrachtung ist ein Zusatznutzen für Insulin degludec in der vorliegenden Patientengruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.
IQWiG Dossier- bewertung S. 137–160	<u>Ergänzende Darstellungen zur DEVOTE-Studie</u> Design Die Studie wurde als kardiovaskuläre Sicherheitsstudie konzipiert; RCT, doppelblind, parallel, Treat-to-Target. Insulin degludec vs. Insulin glargin zusätzlich zu einer fortgesetzten Standardtherapie, die einer „antidiabetischen Begleittherapie (oral oder injizierbar) und kardiovaskulären Hintergrundtherapie nach lokalen Standards“ entsprach. Angestrebt wurden NPG-Zielwerte von 71–90 mg/dl oder alternativ 71–126 mg/dl. Studienpopulation Erwachsene ≥ 50 Jahre mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit hohem kardiovaskulären Risiko (Infarkt, Schlaganfall, TIA,	<u>Fazit zur Studie DEVOTE:</u> Die vorgelegten Daten der Studie DEVOTE adressieren Aspekte im Hinblick auf das Gesamtüberleben von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und das generelle Sicherheitsprofil von Insulin degludec bei der Behandlung dieser Patientengruppe. Aufgrund des Studiendesigns und des Fehlens von detaillierten Daten zur Fragestellung der jeweiligen Patientengruppen erfolgt im vorliegenden Fall die Bewertung der Studie DEVOTE patientenübergreifend für beide Patientengruppen a) und b) gemeinsam. Hinsichtlich der durchgeführten antidiabetischen Therapieanpassungen, insbesondere zum Studienbeginn und im

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Revaskularisationen, Stenosen $\geq 50\%$, symptomatische KHK, asymptomatische KHK, Herzinsuffizienz NYHA II–III, GFR 30–59 ml/min/1,73 m², unter Vortherapie (mindestens ein Antidiabetikum) HbA_{1c} $\geq 7\%$ bzw. $< 7\%$ bei ≥ 20 E/Tag Basalinsulin. Endpunkte • primär: Zeit bis MACE • sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, schwere Hypoglykämien, UE Intervention Vortherapie ohne Insulin: zusätzlich 10 E Insulin degludec oder Insulin glargin abends; Titration mit NPG-Zielwert 71–90 mg/dl oder alternativ 71–126 mg/dl. Vortherapie mit Basalinsulin: Umstellung auf Insulin degludec oder Insulin glargin (1:1, ggf. mit 20–30%iger Reduktion). Vortherapie mit Bolusinsulin ($\pm$ Basalinsulin): Fortsetzung 1:1, ggf. auf Insulin aspart, ggf. Intensivierung. Patienten 7637 Patienten, 65 Jahre alt, 96 kg Körpergewicht, 16 Jahre Diabetes mellitus Typ 2, HbA_{1c} 8,4 %, HbA_{1c} $< 8\%$ in 45 %, GFR < 60 ml/min 38 %, manifestes Gefäßleiden 85 %, aus Europa 11 %. Medikation vor der Studie Kein Insulin 16 %, nur Basalinsulin 38 %, Basalinsulin-Bolus 46 %; Met 60 %, SH 29 %, DPP4-I 12 %, GLP-1-A 8 %, SGLT-2-I 2 %. Ergebnisse für Teilpopulationen gemäß Fragestellungen A oder B	Studienverlauf, kann angenommen werden, dass ein Großteil der Patienten eine adäquate Therapie-Optimierung erfahren haben. Bei den erfassten Endpunkten der Studie DEVOTE zeigen sich bis auf die Ergebnisse zu den schweren Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ lag ein positives Ergebnis für Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle, das aber von der Art der gewählten Operationalisierung abhängig war. Vor dem Hintergrund, dass bei der Titrationsentscheidung für die Mehrheit der Patienten die Zielwerte ausschließlich anhand der NPG-Werte erfolgten und diese viel zu niedrig gewählt und nicht patientenindividuell festgelegt wurden, sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die festgestellten Ereignisse in diesem Endpunkt eine Folge der viel zu strengen Titration der Insulindosis gewesen sein könnten. In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der Daten der Studie DEVOTE aus den oben genannten Gründen kein Zusatznutzen ableiten.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der pU bildet keine Teilpopulationen, die für Fragestellungen A oder B hätten herangezogen werden können. Ergebnisse Gesamtkollektiv DEVOTE Für folgende Endpunkte wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin gefunden: • Gesamtmortalität • kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) • kardiovaskulärer Tod • nicht tödlicher Schlaganfall • nicht tödlicher Infarkt • Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz • SUE • Abbruch wegen UE • Nierenfunktionsstörung • schwere Hypoglykämien gesamt (SUE) • schwere Hypoglykämien tagsüber (SUE) • schwere Hypoglykämien nächtlich (SUE) Dagegen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec bei schweren Hypoglykämien gesamt bei Operationalisierung als SUE oder i.v. Glukose/Glukagon oder schwere neuroglykopenische Symptome: 4,1 % vs. 5,5 %; RR 0,75 (95 % CI 0,61–0,92); p = 0,005.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG argumentiert, in den Subgruppen Basalinsulin und Basalinsulin/Bolus als Vortherapie seien die Effekte nicht signifikant. Das ist nach Auffassung der AkdÄ nicht zulässig, da hier keine Heterogenität vorlag ($p = 0,402$). Des Weiteren argumentiert das IQWiG, dass der Einfluss der (oralen) Begleittherapien, die nicht der ZVT des G-BA entsprachen, bei diesem Effekt nicht abschätzbar ist. Dem stimmt die AkdÄ zu. Subgruppenergebnisse Für MACE Anhaltspunkt für Heterogenität bez. der Art der Insulinvortherapie ($p = 0,179$). Bei Basalinsulin/Bolus zuvor RR für MACE 0,80 (95 % CI 0,66–0,97) zugunsten Insulin degludec. Für MACE allerdings auch Nachweis von Heterogenität bez. der Regionen ($p = 0,005$). Für die Regionen Europa, Nordamerika, Südamerika Insulin degludec ohne Vorteil, dagegen Vorteil für Insulin degludec für die Regionen Afrika und Asien. Ein Vorteil für Basalinsulin/Bolus bez. MACE kann somit ohne Mitberücksichtigung der Region als Effektmodifikator nicht sinnvoll beurteilt werden. Auswertungen dazu legt der pU nicht vor. Der pU leitet aus den Befunden zu schweren Hypoglykämien gesamt (sowie tagsüber und nachts) bei Operationalisierung als SUE oder i.v. Glukose/Glukagon oder schwere neuroglykopenische Symptome einen Zusatznutzen zugunsten von Insulin degludec ab.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Da sich die Studie DEVOTE vom Studienkonzept nicht für die Zusatznutzenbewertung gemäß der Fragestellungen A oder B des G-BA eignet und der pU auch keine mögliche Auswertung für entsprechende Teilpopulationen vornimmt, kann aus der Studie DEVOTE kein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin abgeleitet werden. Ein Nachteil bzw. größerer Schaden für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich akuter Koronarsyndrome ist – anders als laut Dossierbewertung durch das IQWiG für Fragestellung A – in der Studie DEVOTE nicht erkennbar.	
	<u>Zusammenfassende Bewertung</u> <i>Fragestellung A</i> Die AkdÄ sieht für Insulin degludec keinen Zusatznutzen im Vergleich zu Insulin glargin – und auch nicht zu Humaninsulin. Nach Auffassung der AkdÄ ergeben sich außerdem mehrere Unsicherheiten: 1. Die fragliche Übertragbarkeit der Daten zu Humaninsulin auf die von Insulin glargin. 2. Normnahe NPG-Zielwerte (bis hin zu praxisfernen und nicht LL-gerechten Werten von 71–90 mg/dl) in den zugrunde liegenden Studien sind für die AkdÄ ein relevantes Problem. Es ist fraglich, ob auf deren Basis überhaupt eine Nutzenbewertung durchgeführt werden kann. Der pU reklamiert einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen auf Basis der Daten zu nicht schweren symptomatischen bestätigten	<u>Kurzfassung der Bewertung</u> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Tresiba® mit dem Wirkstoff Insulin degludec aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, der in der Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus angezeigt ist. Die erneute Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden: a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren,

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nächtlichen Hypoglykämien, die aber aufgrund der unterschiedlichen Applikationszeiten von Insulin degludec und Insulin glargin nicht interpretierbar sind und auffällige rechnerische Diskrepanzen aufweisen (s. o.). Darüber hinaus entstammen die Ergebnisse Studien, in denen eine Titrationsstrategie mit aus Sicht der AkdÄ inadäquaten Blutzuckerzielwerten verfolgt wurde (s. o.). Das IQWiG sieht v. a. aufgrund häufigerer akuter Koronarsyndrome in der Extensionsstudie 3579Ext einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden unter Insulin degludec. Hierfür zeigt die Studie DEVOTE allerdings keine Hinweise. Die AkdÄ sieht durchaus dieses Signal, hält es in der Zusammenschau der Daten aber nicht für belastbar genug, einen geringeren Nutzen daraus abzuleiten. <i>Fragestellung B</i> Der pU reklamiert einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis der Daten zu nicht schweren symptomatischen bestätigten nächtlichen Hypoglykämien in der Metaanalyse. Diese sind aber aufgrund der unterschiedlichen Applikationszeiten von Insulin degludec und Insulin glargin nicht interpretierbar und weisen auffällige rechnerische Diskrepanzen auf. Darüber hinaus entstammen diese Ergebnisse Studien, in denen eine Titrationsstrategie mit aus Sicht der AkdÄ inadäquaten Blutzuckerzielwerten verfolgt wurde. Das IQWiG berücksichtigt die Studien 3668 und 3998 nicht für die Nutzenbewertung, weil die ZVT nicht erfüllt ist. Selbst bei Berücksichtigung dieser Studien ergäbe aber die metaanalytische Auswertung zusammen mit 3582 einen positiven Effekt nur bei nicht schweren symptomatischen bestätigten nächtlichen	b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. <u>Patientengruppe a)</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt: – Humaninsulin + Metformin <i>oder</i> – Humaninsulin + Empagliflozin² <i>oder</i> – Humaninsulin + Liraglutid² <i>oder</i> – Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind Es wurde die randomisierte, aktivkontrollierte und doppelblinde Studie DEVOTE vorgelegt. In dieser Studie wurden Diabetes Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und Risikofaktoren für manifeste kardiovaskuläre Erkrankung untersucht. Es erfolgte ein Vergleich gegenüber Insulin glargin. In der Studie fand eine zielwertbasierte Titration anhand von NPG-Werten statt, die für die Mehrheit der Patienten nicht patientenindividuell, sondern viel zu niedrig gewählt wurde. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“, die einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen, mit großen Unsicherheiten behaftet. Bei den anderen

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hypoglykämien, die aufgrund der unterschiedlichen Applikationszeiten und auffälligen rechnerischen Diskrepanzen nicht interpretierbar sind.	Endpunkten ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Außerdem wurden die offenen, randomisierten und aktiv kontrollierten Studien NN1250-3579 (52 Wochen) mit der Extensionsstudie 3579Ext (weitere 52 Wochen) sowie NN1250 3587 und NN1250 3672 (je 26 Wochen) vorgelegt, die einen Vergleich von Insulin degludec versus Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin untersuchen. Insgesamt ist bei den Ergebnissen der Metaanalyse der einzelnen Studien sowie der Extensionsstudie davon auszugehen, dass weder Vor- noch Nachteile für Insulin degludec bei den erhobenen Endpunkten bestehen. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt. <u>Patientengruppe b)</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt: – Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin <i>oder</i> Empagliflozin² <i>oder</i> Liraglutid²) Es wurde die randomisierte, aktivkontrollierte und doppelblinde Studie DEVOTE vorgelegt. In dieser Studie wurden Diabetes Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und Risikofaktoren für manifeste kardiovaskuläre Erkrankung untersucht. Es erfolgte ein Vergleich gegenüber Insulin glargin.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Studie fand eine zielwertbasierte Titration anhand von NPG-Werten statt, die für die Mehrheit der Patienten nicht patientenindividuell, sondern viel zu niedrig gewählt wurde. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“, die einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen, mit großen Unsicherheiten behaftet. Bei den anderen Endpunkten ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Außerdem wurden drei RCTs vorgelegt, von denen nur die RCT NN1250-3582 (inklusive der zugehörigen Extensionsstudie) relevant ist. Die relevante Studie hatte eine Behandlungsdauer von 52 Wochen plus weitere 26 Wochen in der zugehörigen Extensionsstudie. Verglichen wurde Insulin degludec gegenüber Insulin glargin. Für die erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Fazit</u> <i>Fragestellung A</i> Die AkdÄ sieht für Insulin degludec im Vergleich zur ZVT keinen Zusatznutzen. <i>Fragestellung B</i> Für die AkdÄ ist ein Zusatznutzen für Insulin degludec im Vergleich zur ZVT nicht belegt.	In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011; 378: 31-40.
2. Kurth BM: Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012; 55: 980-990.
3. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Langfassung. 1. Auflage, Version 3, August 2013. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Zuletzt geändert: September 2013.
4. Novo Nordisk A/S: Fachinformation "Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen, 100 Einheiten/ml Injektionslösung im eine Patrone". Stand: November 2018.
5. Punthakee Z, Tyrwhitt J, Bosch J et al.: Outcome reduction with an initial glargine intervention and legacy effects (ORIGINALE). Diabetologia 2014; 57: S516.
6. Investigators OT, Gerstein HC, Bosch J et al.: Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012; 367: 319-328.
7. Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al.: Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007: CD005613.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 316 Insulin degludec/Liraglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A15-15 - Version 1.0: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-839/2015-07-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Insulin-degludec-Liraglutid.pdf (letzter Zugriff: 13. März 2019). Köln, Stand: 30. Juli 2015.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Type 2 diabetes in adults: management: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/1-recommendations> (letzter Zugriff: 14. März 2019). London, 2. Dezember 2015.

5.3 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	20. März 2019
Stellungnahme zu	Insulin degludec / Tresiba®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als Hersteller und Vertreiber verschiedener Wirkstoffe, wie z.B. Insulin glargin (Toujeo®, Lantus®) im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur erneuten Nutzenbewertung von Insulin degludec (Tresiba®) im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 Stellung nehmen.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 123	Falsche Berücksichtigung des Herstellerrabatts bei der Berechnung der Kosten Anmerkung: Auf S. 123 der Dossierbewertung A18-84 von Insulin degludec (Tresiba®) im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 ist Folgendes zu entnehmen: „Für Metformin, Sulfonylharnstoff und Humaninsulin, die in eine Festbetragsgruppe eingeordnet wurden, berücksichtigt der pU den Herstellerrabatt nicht.“ Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung: Dieser Kommentar des IQWiG steht im Widerspruch zur Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel, § 9 Abs. 7): „¹Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu übermitteln; sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Abgaben darzulegen. ²Die Angabe der Kosten erfolgt sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als	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.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien. ³Maßgeblich sind die direkten Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum.“ [1] Da die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen sind, darf demnach der Herstellerrabatt nach § 130a (3b) SGB V nicht regelhaft für Metformin, Sulfonylharnstoff und Humaninsulin angerechnet werden. Vielmehr ist zur Abbildung der Kosten in der Versorgungsrealität zu berücksichtigen, welche Marktanteile die nach Nettokosten zu differenzierenden Arzneimittel Metformin, Sulfonylharnstoff und Humaninsulin aufweisen. Sanofi bittet diesen Sachverhalt entsprechend im G-BA-Beschluss zu Insulin degludec zu berücksichtigen.	
S. 123	Falsches durchschnittliches Körpergewicht für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Anmerkung: Auf S. 123 der Dossierbewertung A18-84 von Insulin degludec (Tresiba®) im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 ist Folgendes zu entnehmen:	Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen²⁵.

²⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 02.08.2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 13.09.2018].
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Der pU setzt 90 kg an, während Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zufolge das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77 kg liegt [55].“ Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung: Es ist nicht zielführend, das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen auf Basis der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes und nicht das durchschnittliche Körpergewicht eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Berechnung des Verbrauches von Humaninsulin herangezogen wird. Die Herleitung des durchschnittlichen Gewichts eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 des pharmazeutischen Herstellers in den Modulen 3A bis 3C jeweils im Abschnitt 3.3.2 ist nachvollziehbar und plausibel. Die Berechnung des Verbrauches von Humaninsulin auf Basis des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen unterschätzt den tatsächlichen Insulinverbrauch massiv und entspricht nicht der Versorgungsrealität. Sanofi ist der Meinung, dass das berechnete durchschnittliche Körpergewicht eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Höhe von 90 kg zur Berechnung des Verbrauches von Humaninsulin herangezogen werden sollte.	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 77,0 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt. Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Insulin degludec nach §35a SGB V.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Internet]. 2018 [Zugriff am 18.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf.

5.4 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	20.03.2019
Stellungnahme zu	Insulin degludec – <i>Tresiba</i> ® (2018-12-01-D-405)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein®

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.03.2019 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die erneute Nutzenbewertung auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Insulin degludec (Tresiba®). Insulin degludec ist zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr (Europäische Kommission, 2018a). Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu einem differenzierten Ergebnis: • „Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen“ beim Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung, sonst Zusatznutzen nicht belegt“ für Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzucker-senkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind“ • „Zusatznutzen nicht belegt“ für Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, nicht ausreichend kontrolliert sind (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2019). Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & 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-	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2-Diabetes erhalten (Europäische Kommission, 2018b). Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben. BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Insulin degludec.	
1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Insulin degludec einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2019). 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, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.	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.
2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern 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	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich. 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-fachlichen Berater.	
3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung Rückmeldungen von zwei Vertreterinnen von Patientenorganisationen eingegangen sind. Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die die Patientenvertreterinnen auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.	Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand 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.
4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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. 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.	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Insulin degludec nach §35a SGB V.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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)
	nicht zutreffend	

Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Kommission. 2018a. Tresiba - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf [Aufgerufen am 20.03.2019].
- [2] Europäische Kommission. 2018b. Empagliflozin - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_de.pdf [Aufgerufen am 20.03.2019].
- [3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2019. IQWiG-Berichte – Nr. 731 Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2722/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Semaglutid-D-404.pdf [Aufgerufen am 20.03.2019].

5.5 Stellungnahme der Lilly Pharma GmbH

Datum	22.03.2019
Stellungnahme zu	Insulin degludec (Tresiba®) G-BA Verfahren 2018-12-01-D-405 IQWiG-Berichte – Nr.731, Auftrag A18-84, Version 1.0, Stand: 27.02.2019
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.03.2019 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Webseite die Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Insulin degludec (Tresiba®) (1). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass kein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in den beiden vom G-BA formulierten Fragestellungen vorliegt. Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly) nimmt als Zulassungsinhaber von Insulin lispro (Humalog®) und den Humaninsulinen Huminsulin® Normal, Huminsulin® Basal (NPH) und Huminsulin® Profil III nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Insulin degludec. Am 28. November 2018 hat Novo Nordisk Pharma GmbH (nachfolgend Novo Nordisk) das zweite Dossier für Insulin degludec beim G-BA eingereicht. Grundlage der erneuten Nutzenbewertung sind insbesondere die Ergebnisse der DEVOTE-Studie. In dieser Studie wurden kardiovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse untersucht. Novo Nordisk war per Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 dazu aufgefordert die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse der DEVOTE-Studie im Rahmen eines erneuten Dossiers zur Nutzenbewertung vorzulegen (2,3). Im Rahmen des Dossiers wurden von Novo Nordisk drei Anwendungsgebiete definiert, aus welchen sich Fragestellungen A bis C ableiteten: Fragestellung A bezieht sich auf Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, und Fragestellung B bezieht sich auf Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind. Die zusätzlich von Novo Nordisk formulierte Fragestellung C, die sich auf Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bezieht, sowie die hierfür vorgelegten Auswertungen der DEVOTE-Studie wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung durch das IQWiG nicht berücksichtigt. Berücksichtigung der DEVOTE-Studie Das IQWiG gibt auf S. 16 und in Anhang A seines Berichts an, die vorgelegten Auswertungen seien nicht für die einzelnen Fragestellungen des Dossiers geeignet, unter anderem, da ein Großteil der Patienten außerhalb der vom G-BA festgelegten zVT behandelt worden sei und damit weder Fragestellung A noch B zugeordnet werden könne. Dennoch gibt das IQWiG an, die Studie aufgrund ihrer Größe und der Relevanz der untersuchten Endpunkte in Anhang A auszuwerten (1). Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulären Risiko stellen laut IQWiG eine Teilpopulation dar, die in den Fragestellungen A und B eingeschlossen sei. Ein Zusatznutzen könne für diese Teilpopulation ausschließlich gegenüber der jeweiligen zVT aus den Fragestellungen A und B abgeleitet werden. Nach aktuellem Stand der Wissenschaft, der sich in den geltenden Leitlinien widerspiegelt, stellen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit bereits vorliegenden kardiovaskulären Erkrankungen eine besonders	<u>Eignung der Studie DEVOTE für die Nutzenbewertung</u> Nach Prüfung der Daten weist die Studie in unterschiedlichen Aspekten methodische Limitationen auf: <u>Zielwertbasierte Titration anhand der Nüchternplasmaglukose-Werte:</u> Die im Studienprotokoll empfohlenen Zielwerte von 4.0 bis 5.0 mmol/l (71 bis 90 mg/dl) bzw. alternativ nach Einschätzung des Prüfarztes von 5,0 bis 7,0 mmol/l (90 bis 125 mg/dl) liegen unterhalb des in der zuletzt gültigen Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 als Orientierungsgröße empfohlenen Intervalls von 100 bis 125 mg/dl für die Nüchternplasmaglukose-Werte²⁶. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass für die in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung gemäß Leitlinien medizinisch begründete, patientenindividuell vereinbarte Zielwerte für die Blutzuckereinstellung empfohlen werden, wird das angestrebte Therapieziel (insbesondere das niedrigere Intervall – 71 bis 90 mg/dl) als zu stringent eingestuft. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde bei der Mehrheit der Studienteilnehmer das Titrationsziel von 71 bis 90 mg/dl angestrebt. Es ist unsicher, für welchen Anteil dieser Patienten eine strenge normnahe Blutzuckereinstellung anzustreben gewesen wäre oder inwiefern der Zielwert für die Blutzuckereinstellung eher an der oberen Grenze des Zielkorridors zu wählen gewesen wäre. Darüber hinaus wäre aus Sicht des G-BA jedoch nicht nur der NPG-Wert, sondern auch der HbA1c-Wert für die Titrationsentscheidung zu berücksichtigen,

²⁶ 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vulnerable und damit Hochrisiko-Patientengruppe dar. Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Diabetes verlangt dabei, die Abwägung zwischen Nutzen und Schaden der einzusetzenden Therapie auch im Hinblick auf die Patientensicherheit zu treffen (4). Liegen bei einem Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina pectoris oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) vor, orientiert sich eine Therapie nicht mehr nur an der NVL Diabetes, sondern auch an weiteren Leitlinien wie zum Beispiel in Deutschland der NVL KHK (5), der S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der pAVK (6) oder der NVL Chronische Herzinsuffizienz (7). Die Standardbehandlung von Erwachsenen mit Typ-2 Diabetes mellitus und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ist im deutschen Versorgungsalltag folglich ein patientenindividuelles, multimodales Therapiekonzept, das im Sinne des AMNOG die „zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet“ darstellt, die „sich in der praktischen Anwendung bewährt hat“. Dieser „Standard of Care“ muss daher für diese Patienten auch die zVT der Nutzenbewertung sein. Die Ergebnisse der DEVOTE-Studie zeigen, dass die Behandlung mit Insulin degludec im Vergleich zu einer Behandlung mit Insulin glargin in Kombination mit einer Standardtherapie zu keinem erhöhten Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse führt. Nach Auffassung von Lilly haben diese Ergebnisse eine hohe Bedeutung für den Versorgungsalltag von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulären Risiko, die es für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen gilt. Insulinanaloga als Komponente der zVT	da letzterer Aussagen über die langfristige Blutzuckereinstellung erlaubt. Dieses Vorgehen wird auch seitens der klinischen Experten empfohlen. <u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> In der Studie DEVOTE wird Insulin degludec in der Mono- und Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung hinsichtlich der Fragestellung der kardiovaskulären Sicherheit im Vergleich zu anderen Insulinanaloga untersucht. Zwar handelt es sich bei dem Vergleich gegenüber Insulin glargin um ein Insulinanalogon, das nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert. Aufgrund des Studiendesigns (zusätzliche Gabe von Insulin degludec bzw. Insulin glargin zu der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie bzw. Umstellung der Insulintherapie auf diese Insulinanaloga) wurden neben den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten antidiabetischen Wirkstoffen weitere Wirkstoffe in Kombination eingesetzt. So wurden z. B. in beiden Behandlungsarmen beträchtliche Anteile an Patienten mit Sulfonylharnstoffen (ca. 29 %) bzw. DPP-IV-Inhibitoren (ca. 12 %) zusätzlich zur Insulintherapie behandelt. Weder Sulfonylharnstoffe noch DPP-IV-Inhibitoren sind von der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Kombination mit der Insulintherapie umfasst. Zudem ist unklar für welchen Anteil der Patienten die gewählte Therapiestrategie einer adäquaten Therapieanpassung entsprach. Beispielsweise fehlen detaillierte Daten zur Fragestellung der Patientengruppe b), die mit ihrer bisherigen Insulintherapie zu Studienbeginn keine ausreichende

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien wurden vom G-BA Kombinationen eines Humaninsulins mit Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid vorgegeben. Die Berücksichtigung von Insulinanaloga für den Nachweis eines Zusatznutzens hinsichtlich kurzfristiger Endpunkte begrüßt Lilly. Insulinanaloga sind etablierte Wirkstoffe in der Versorgungsrealität des Typ-2-Diabetes mellitus und demnach befürwortet Lilly die Ableitung eines Zusatznutzens ebenfalls für langfristige Endpunkte. Operationalisierung schwerer Hypoglykämien Zu begrüßen ist auch, dass eine valide Operationalisierung des Endpunkts „schwere Hypoglykämien“ im Dossier vorgelegt und vom IQWiG für die Nutzenbewertung anerkannt wurde. Novo Nordisk definiert im Dossier schwere Hypoglykämien als Hypoglykämien, die entweder als schweres unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurden oder die durch Fremdhilfe mit Glucose bzw. Glukagon i.v. behandelt wurden oder die mit schweren neuroglykopenischen Symptomen assoziiert sind. Die Operationalisierung und die Schlussfolgerung des IQWiG tragen damit den Einschätzungen von Fachkreisen sowie der NVL Diabetes Rechnung, die schwere Hypoglykämien als Hypoglykämien definieren, bei denen Patienten auf Fremdhilfe angewiesen sind (4).	Blutzuckereinstellung hatten und während der Studie eine Optimierung des Humaninsulinregimes erfahren haben. Weder im Dossier noch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer diese Daten vorgelegt. Zwar wurden nach der mündlichen Anhörung zusätzliche Daten übermittelt, diese aber waren nicht entsprechend den Dossiervorlagen adäquat aufbereitet. Allerdings wurde in der Gesamtpopulation in beiden Studienarmen der HbA1c-Wert von ca. 8,4 % auf 7,5 % gesenkt. Trotz der methodischen Limitationen wird die Studie DEVOTE aufgrund der Dauer und Größe mit etwa 7.600 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Nutzenbewertung von Insulin degludec als relevant erachtet, um Aussagen zu Langzeitdaten, zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil zu treffen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie für die Gesamtpopulation, also patientenübergreifend für die Patientengruppen a) und b) bewertet. <i>Schwere Hypoglykämien</i> In der Studie DEVOTE wurde der Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ zu unterschiedlichen Operationalisierungen erhoben. Zum einen wurden „schwere Hypoglykämien“ erhoben, die als SUE dokumentiert wurden. Zum anderen wurden „schwere Hypoglykämien“ erfasst, die entweder als SUE dokumentiert wurden, oder durch die Gabe von intravenöser Glukose bzw. Glukagon behandelt wurden, oder mit schweren neuroglykopenischen Symptomen (z. B. veränderter Geisteszustand, Bewusstlosigkeit, Koma) assoziiert waren. Je nach Operationalisierung ergaben sich für die Gesamtpopulation der Studie DEVOTE unterschiedliche Ergebnisse. Bei der Operationalisierung der „schweren

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hypoglykämien“, die sich ausschließlich auf das Kriterium SUE beschränkte, lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei der zweiten Operationalisierung der „schweren Hypoglykämien“ hingegen, die neben SUE auch Fremdhilfe in Form intravenöser Gaben von Glukose bzw. Glukagon sowie schweren neuroglykopenischen Symptomen einschließen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle. Allerdings lassen sich aufgrund beachtlicher methodischer Mängel angesichts einer viel zu stringenten Titration der Insulindosis bei der Durchführung der Studie diese Ergebnisse nicht uneingeschränkt bewerten. Der in der Studie DEVOTE verwendete Zielkorridor der Nüchternplasmaglukose von 71 bis 90 mg/dl lag deutlich unterhalb des von der zuletzt gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie⁹ empfohlenen Intervalls von 100 bis 125 mg/dl zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Laut Leitlinie hängt das spezifische Therapieziel von Faktoren ab, wie z.B. Alter, Komorbidität und den individuell vereinbarten Therapiezielen des Patienten ab⁹. Vor dem Hintergrund der viel zu niedrig gewählten und nicht patientenindividuell festgelegten Zielwerte für die Nüchternplasmaglukose in der Studie DEVOTE sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die festgestellten Ereignisse in diesem Endpunkt eine Folge der viel zu strengen Titration der Insulindosis gewesen sein könnten. Zudem hatte ein erheblicher Anteil der Patienten zu der Insulintherapie zusätzlich Sulfonylharnstoffe erhalten, die ein hypoglykämisches Potential aufweisen. Dies erschwert zusätzlich die Interpretation der Ergebnisse in diesem Endpunkt.

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassung Gemäß der bisherigen Bewertungspraxis des G-BA und unter Berücksichtigung der besonderen Relevanz der DEVOTE-Ergebnisse für die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse, vertritt Lilly den Standpunkt, dass die Studie grundsätzlich für eine Nutzenbewertung geeignet ist.	<u>Fazit zur Studie DEVOTE:</u> Die vorgelegten Daten der Studie DEVOTE adressieren Aspekte im Hinblick auf das Gesamtüberleben von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und das generelle Sicherheitsprofil von Insulin degludec bei der Behandlung dieser Patientengruppe. Aufgrund des Studiendesigns und des Fehlens von detaillierten Daten zur Fragestellung der jeweiligen Patientengruppen erfolgt im vorliegenden Fall die Bewertung der Studie DEVOTE patientenübergreifend für beide Patientengruppen a) und b) gemeinsam. Hinsichtlich der durchgeführten antidiabetischen Therapieanpassungen, insbesondere zum Studienbeginn und im Studienverlauf, kann angenommen werden, dass ein Großteil der Patienten eine adäquate Therapie-Optimierung erfahren haben. Bei den erfassten Endpunkten der Studie DEVOTE zeigen sich bis auf die Ergebnisse zu den schweren Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ lag ein positives Ergebnis für Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle, das aber von der Art der gewählten Operationalisierung abhängig war. Vor dem Hintergrund, dass bei der Titrationsentscheidung für die Mehrheit der Patienten die Zielwerte ausschließlich anhand der NPG-Werte erfolgten und diese viel zu niedrig gewählt und nicht patientenindividuell festgelegt wurden, sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die festgestellten Ereignisse in diesem Endpunkt eine Folge der viel zu strengen Titration der Insulindosis gewesen sein könnten.

Stellungnehmer: **Lilly Deutschland GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der Daten der Studie DEVOTE aus den oben genannten Gründen kein Zusatznutzen ableiten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). IQWiG-Berichte – Nr. 731 (A18-84) 2019. [Zugriff: 11.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2795/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Insulin-degludec_D-405.pdf
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung von Insulin degludec nach § 35a Abs.1 i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO. 15.02.2018 [Zugriff: 18.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3225/2018-02-15_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_erneute-Nutzenbewertung.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung von Insulin degludec nach § 35a Abs.1 i.V.m. § 3 Abs.1 Nr.4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO. 15.12.2018 [Zugriff: 18.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4807/2018-02-15_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_erneute-Nutzenbewertung_TrG.pdf
4. 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. 2014 [updated 15.02.2019. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung: 4. Auflage (Version 1) 2016 [updated 15.02.2019. Available from: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-4aufl-vers1-lang.pdf>.
6. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Stand: 30. September 2015 2015 [updated 15.02.2019. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf.
7. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz: Langfassung (2. Auflage, Version 3) 2017 [updated 15.02.2019. Available from: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-2aufl-vers3-lang.pdf> (Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

5.6 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	21. März 2019
Stellungnahme zu	Insulin degludec / Tresiba®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *MSD SHARP & DOHME GMBH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der vorliegenden Dossierbewertung des IQWiG werden primär die Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit Hypoglykämien herangezogen. Die Ergebnisse zur Anzahl der Ereignisse werden ergänzend dargestellt. Änderungsvorschlag: Aus Sicht der MSD Sharp & Dohme GmbH wäre es sachgerecht, für typisch rekurrente Ereignisse (z. B. Hypoglykämien) den Ergebnissen zur Anzahl der Ereignisse eine größere Bedeutung in der Nutzenbewertung beizumessen, da jedes einzelne Ereignis für den Patienten relevant ist.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Insulin degludec nach §35a SGB V.

5.7 Stellungnahme de vfa

Datum	22.03.2019
Stellungnahme zu	Insulin degludec (Tresiba®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner / Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2019 die Nutzenbewertung für Insulin degludec (Tresiba®) von Novo Nordisk Pharma GmbH veröffentlicht. Die Nutzenbewertung wurde aufgrund der Aufforderung des G-BA zur erneuten Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt. Insulin degludec ist zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von einem Jahr. Nach dem Inverkehrbringen im Jahr 2014 wurde der Zusatznutzen von Insulin degludec als nicht belegt eingestuft und in der Folge in Deutschland außer Vertrieb genommen. Im Februar 2018 beschloss der G-BA die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung für das Teilanwendungsgebiet zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse der abgeschlossenen kardiovaskulären Outcome-Studie DEVOTE. Das Verfahren begann mit der Entscheidung des Herstellers, Insulin degludec am 1. Dezember 2018 erneut in Verkehr zu bringen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec, zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus ist, legte der G-BA für die Patientengruppe (1), die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid oder Humaninsulin fest. Für Patientengruppe (2), die durch die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne ein anderes	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
blutzuckersenkendes Arzneimittel, nicht ausreichend kontrolliert sind, legte der G-BA die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid) fest. In seiner Nutzenbewertung unterscheidet das IQWiG ebenfalls zwei Fragestellungen, die der Festlegung der zVT durch den G-BA entsprechen. Für die Fragestellung (1) sieht das IQWiG auf Basis von drei herangezogen Studien für die Patienten mit dem Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Die Beurteilung ergibt sich aus der Gesamtabwägung der positiven Effekte beim Endpunkt Erbrechen sowie der negativen Effekte bei Endpunkten akutes Koronarsyndrom und Depressionen. Für die Patienten, bei denen ein solches Therapieziel nicht angestrebt wird, sei laut IQWiG ein Zusatznutzen nicht belegt. Der Hersteller hatte auf Basis von Vorteilen bei Nicht-schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien (insb. nächtlich) einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet, die vom IQWiG nicht berücksichtigt wurden. Für die Fragestellung (2) sieht das IQWiG auf Basis einer herangezogenen Studie den Zusatznutzen als nicht belegt an. Hier zeigen sich nach Angabe des IQWiG weder positive noch negative Effekte. Der Hersteller hatte auf Basis von Vorteilen bei schweren UE (ADA, EAC-bestätigt) insgesamt einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet, welche vom IQWiG nicht berücksichtigt wurden. Die vom Hersteller zusätzlich auf Basis der Studie DEVOTE bewertete Fragestellung der erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wurde vom IQWiG auch nicht berücksichtigt. Die kardiovaskuläre Outcome-Studie mit über 7.600 Patienten und einem Vergleich zu Insulin glargin wurde vom IQWiG	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
als nicht verwertbar eingestuft. Die vom Hersteller aufgezeigten Vorteile bei schweren UE (ADA, EAC-bestätigt), dem konfirmatorisch sekundären Endpunkt der Studie blieben dadurch unberücksichtigt. Die Bewertung folgt der bisherigen Bewertungspraxis des IQWiG, welches bisher <i>alle</i> kardiovaskulären Outcome-Studien abgelehnt hat, obwohl die Relevanz solcher Studien für die AMNOG Nutzenbewertung bereits wiederholt durch den G-BA bestätigt wurde.	
Kardiovaskuläre Outcome Studie DEVOTE berücksichtigen Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung die kardiovaskuläre Outcome-Studie DEVOTE ausgeschlossen. DEVOTE ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblind durchgeführte, multizentrische (438 Studienzentren), multinationale (20 Länder), Phase 3b-, Treat-to-target-, Langzeit-Studie mit zwei Behandlungsarmen mit insgesamt mehr als 7600 Patienten, in der die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (beide in Kombination mit Standardtherapie) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufwiesen, einen HbA1c $\geq 7\%$ bzw. $< 7\%$ bei ≥ 20 E/Tag Basalinsulin hatten und die mit einem oder mehreren oralen oder injizierbaren Antidiabetika behandelt wurden, untersucht wurde. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines EAC-bestätigten, schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE-3) mit den drei Komponenten Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Schlaganfall und nicht-tödlicher Myokardinfarkt. Als konfirmatorische sekundäre Endpunkte wurden die	<u>Eignung der Studie DEVOTE für die Nutzenbewertung</u> Nach Prüfung der Daten weist die Studie in unterschiedlichen Aspekten methodische Limitationen auf: <u>Zielwertbasierte Titration anhand der Nüchternplasmaglukose-Werte:</u> Die im Studienprotokoll empfohlenen Zielwerte von 4.0 bis 5.0 mmol/l (71 bis 90 mg/dl) bzw. alternativ nach Einschätzung des Prüfarztes von 5,0 bis 7,0 mmol/l (90 bis 125 mg/dl) liegen unterhalb des in der zuletzt gültigen Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 als Orientierungsgröße empfohlenen Intervalls von 100 bis 125 mg/dl für die Nüchternplasmaglukose-Werte²⁷. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass für die in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung gemäß Leitlinien medizinisch begründete, patientenindividuell vereinbarte Zielwerte für die Blutzuckereinstellung empfohlen werden, wird das angestrebte Therapieziel (insbesondere das niedrigere Intervall – 71 bis 90 mg/dl) als zu stringent eingestuft. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde bei der

²⁷ 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anzahl und die Inzidenz schwerer Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) festgelegt. Durch den Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung bleiben positive Effekte unberücksichtigt, wie z. B. bei schweren UE (ADA, EAC-bestätigt). Der Ausschluss der Studie wurde vom IQWiG mit der aus seiner Sicht fehlenden Umsetzung der fragestellungsbezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapien in der Studie begründet. Zudem sei die Studie aus Sicht des IQWiG aufgrund ihrer Durchführung mit Insulin-Analoga nicht geeignet. Der Ausschluss der Studie DEVOTE ist aus Sicht des vfa nicht sachgerecht. Die Studie untersuchte für die Behandlung von Patienten mit DM Typ 2 relevante Therapieziele, insbesondere zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse und Nebenwirkungen, über einen aussagekräftigen Zeitraum und sollte deshalb berücksichtigt werden. Die Relevanz von OUTCOME-Studien in der AMNOG-Nutzenbewertung wurde im Bereich Diabetes Typ 2 bereits mehrfach durch den G-BA bestätigt. In den Nutzenbewertungen zu Empagliflozin, Sitagliptin sowie Saxagliptin wurden die entsprechenden OUTCOME-Studien EMPA-REG, TECOS, SAVOR-TIMI jeweils aufgrund der Dauer und Größe der Studien und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten berücksichtigt, auch vor dem Hintergrund, dass in den Studien eine Einstellung der antidiabetischen Therapie nach regionalen Leitlinien vorgesehen war. Da diese Aspekte offenbar auch für die Studie DEVOTE zutreffen, sollte hier in gleicher Weise verfahren werden. Die Studie sollte aus Sicht des vfa in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	Mehrheit der Studienteilnehmer das Titrationsziel von 71 bis 90 mg/dl angestrebt. Es ist unsicher, für welchen Anteil dieser Patienten eine strenge normnahe Blutzuckereinstellung anzustreben gewesen wäre oder inwiefern der Zielwert für die Blutzuckereinstellung eher an der oberen Grenze des Zielkorridors zu wählen gewesen wäre. Darüber hinaus wäre aus Sicht des G-BA jedoch nicht nur der NPG-Wert, sondern auch der HbA1c-Wert für die Titrationsentscheidung zu berücksichtigen, da letzterer Aussagen über die langfristige Blutzuckereinstellung erlaubt. Dieses Vorgehen wird auch seitens der klinischen Experten empfohlen. <u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> In der Studie DEVOTE wird Insulin degludec in der Mono- und Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung hinsichtlich der Fragestellung der kardiovaskulären Sicherheit im Vergleich zu anderen Insulinanaloga untersucht. Zwar handelt es sich bei dem Vergleich gegenüber Insulin glargin um ein Insulinanalogon, das nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert. Aufgrund des Studiendesigns (zusätzliche Gabe von Insulin degludec bzw. Insulin glargin zu der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie bzw. Umstellung der Insulintherapie auf diese Insulinanaloga) wurden neben den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten antidiabetischen Wirkstoffen weitere Wirkstoffe in Kombination eingesetzt. So wurden z. B. in beiden Behandlungsarmen beträchtliche Anteile an Patienten mit Sulfonylharnstoffen (ca. 29 %) bzw. DPP-IV-Inhibitoren (ca. 12 %) zusätzlich zur Insulintherapie

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	behandelt. Weder Sulfonylharnstoffe noch DPP-IV-Inhibitoren sind von der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Kombination mit der Insulintherapie umfasst. Zudem ist unklar für welchen Anteil der Patienten die gewählte Therapiestrategie einer adäquaten Therapieanpassung entsprach. Beispielsweise fehlen detaillierte Daten zur Fragestellung der Patientengruppe b), die mit ihrer bisherigen Insulintherapie zu Studienbeginn keine ausreichende Blutzuckereinstellung hatten und während der Studie eine Optimierung des Humaninsulinregimes erfahren haben. Weder im Dossier noch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer diese Daten vorgelegt. Zwar wurden nach der mündlichen Anhörung zusätzliche Daten übermittelt, diese aber waren nicht entsprechend den Dossievorlagen adäquat aufbereitet. Allerdings wurde in der Gesamtpopulation in beiden Studienarmen der HbA1c-Wert von ca. 8,4 % auf 7,5 % gesenkt. Trotz der methodischen Limitationen wird die Studie DEVOTE aufgrund der Dauer und Größe mit etwa 7.600 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Nutzenbewertung von Insulin degludec als relevant erachtet, um Aussagen zu Langzeitdaten, zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil zu treffen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie für die Gesamtpopulation, also patientenübergreifend für die Patientengruppen a) und b) bewertet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.8 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft

Datum	22.03.2019
Stellungnahme zu	Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zu der Dossierbewertung (A18-84, Version 1.0, Stand 27.02.2019) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Nutzenbewertung von Insulin degludec für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gemäß §35a SGB V.
Stellungnahme von	Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG mit einer erneuten Nutzenbewertung von Insulin degludec beauftragt, welche das Teilanwendungsgebiet der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Einbezug der Studie DEVOTE betrifft.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
„Medizinischer Standard“ in der Behandlung des Typ-2-Diabetes aus nationaler und internationaler Sicht der Diabetes-Gesellschaften Die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes ist eine Stufentherapie, die Patienten-orientiert und Evidenz-basiert umgesetzt werden soll. Die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG sowie nun auch die gemeinsamen Empfehlungen der europäischen (EASD) und amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften, die am 5. Oktober 2018 konsentiert und zeitgleich publiziert wurden, sind entsprechend in die Empfehlungen des „medizinischen Standards“ der ADA 2019 aufgenommen worden [1] und werden im Folgenden kurz zusammengefasst. Metformin ist weiterhin	Es wird vorausgesetzt, dass für die Patienten, die für Insulin degludec in Frage kommen, eine Insulintherapie angezeigt ist. Die Therapiesituation „wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist“ bzw. „wenn Metformin allein den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend kontrolliert“ wird im Rahmen der Nutzenbewertung nicht betrachtet, da in dieser Therapiesituation eine Insulingabe in der Regel nicht indiziert ist. Es werden allein die Therapiesituationen betrachtet, bei denen eine Insulintherapie angezeigt ist. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass eine Pharmakotherapie erst nach Versagen einer alleinigen Basistherapie (nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Diät, Bewegung etc.) begonnen und stets in Kombination mit dieser durchgeführt wird.

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie der ersten Wahl. Die bevorzugte Empfehlung für eine zusätzliche Medikation bzw. Stufentherapie nach Metformin richtet sich nach patientenspezifischen Vorgaben, dem gewünschten Therapieeffekt und der vorliegenden Evidenz, die sich insbesondere auf neue kardiovaskuläre Endpunktstudien bezieht. Viele Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 benötigen auf der Grundlage einer Stufentherapie und wahrscheinlich in Folge des progressiven Krankheitsverlaufs eines Typ-2-Diabetes ab einem bestimmten Zeitpunkt eine Insulintherapie zur Kontrolle des Stoffwechsels. Die Gabe eines langwirksamen Basalinsulins zur Initiierung der Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes zur Stoffwechselkontrolle ist die einfachste Form der Insulintherapie sowohl für den Behandler, als auch aus der Perspektive der Betroffenen. Ein Basalinsulin wird in aller Regel zusätzlich zu Metformin oder anderen oralen Medikamenten gegeben. Die Dosis des Basalinsulins wird in aller Regel individualisiert auf Basis der Höhe der Nüchtern-Glukose morgens titriert. Auch wenn dieses Ziel im Prinzip durch alle Basalinsuline erreicht	Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{28,29}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt³⁰. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Insulin als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet anzusehen. Folglich stellt die Kombination aus Metformin und Humaninsulin nach Versagen von mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) eine Standardtherapie im Anwendungsgebiet dar. Darüber hinaus liegen dem Beschluss zu Empagliflozin u.a. Daten der Studie EMPA-REG-Outcome zugrunde. Auf Basis der Studie EMPA-REG Outcome wurde Empagliflozin in Kombination mit Humaninsulin hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ausschließlich mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren⁶ als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der EMPA-REG Outcome-Studie operationalisiert als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt,

²⁸ 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.

²⁹ 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.

³⁰ 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

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden kann, werden zur Reduktion der Wahrscheinlichkeit für nächtliche Hypoglykämien im Vergleich zu humanen Insulinpräparaten länger wirkende Insulin-Analoga, wie Insulin glargin U100 oder Insulin detemir empfohlen [1]. Noch länger wirkende Insulin-Analogpräparate, wie Insulin glargin U300 oder Insulin degludec sind darüber hinaus möglicherweise gerade in der Kombination mit oralen Antidiabetika bezüglich des Hypoglykämierisikos günstig, siehe Seite S98 in [1]. Die aktuellen Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft, siehe Seite S161 in [2], empfehlen zur Therapie des Typ-2-Diabetes den Beginn einer Insulintherapie „mit einem Verzögerungsinsulin (in der Regel in Kombination mit oralen Antidiabetika, Basalinsulin unterstützte orale Therapie [BOT]...)“. „Erst wenn diese Kombinationstherapien nicht mehr ausreichend wirksam oder indiziert sind, wird in einem nächsten Schritt eine weitere Intensivierung der Insulintherapie durch prandiales Insulin angeboten“.	klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusserkrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung, siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720. Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis dieser positiven Studienergebnisse bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid zusätzlich zu mind. einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren³¹ als zweckmäßig anzusehen ist. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER operationalisiert als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusserkrankung bzw. Revaskularisation, Koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz (eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m²) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III), siehe Studienprotokoll, Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

³¹ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Somit stellen die Kombinationen von Empagliflozin bzw. Liraglutid mit Humaninsulin für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung weitere Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang Langzeitsicherheitsdaten, diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt. Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zu Patientengruppe „a“ (<i>Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren</i>): eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen kritisch diskutiert, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin, mit Empagliflozin² oder mit Liraglutid² indiziert ist. Sofern Metformin, Empagliflozin² und Liraglutid² gemäß der Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind und eine Kombination mit Insulin nicht infrage kommt, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Laut dem Stand der medizinischen Erkenntnisse wird in der antidiabetischen Therapiesituation der Patientengruppe „b“ (<i>Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen</i>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren)</i> die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin² oder Liraglutid²) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Optimierung der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation des Patienten erfolgen. Im Rahmen einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT) gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u.a.) eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird. Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.
Charakteristika von Insulin degludec Eine Rationale der Insulintherapie ist es, die endogene Insulinsekretion möglichst genau zu simulieren. In diesem Sinne sollte ein Basalinsulin möglichst gleichmäßig über 24 Std. wirken und möglichst wenig Variabilität in der Absorption bzw. Aufnahme in die Zirkulation nach subkutaner Injektion zeigen. Insulin degludec hat im Vergleich zu Insulin glargin U100 eine sehr lange Wirkungsdauer mit einer Halbwertszeit von mehr als 25 Std (Insulin glargin U100 hat eine Halbwertszeit von ca. 12 Std.) und eine ca. 4-fach geringere Tag zu Tag Variabilität innerhalb eines Individuums, welches wahrscheinlich in den unterschiedlichen Mechanismen der Verzögerung begründet liegt (siehe hierzu Übersicht [3]). Insulin glargin bildet nach subkutaner Injektion Mikro-Präzipitate, die sich dann wieder lösen müssen, um absorbiert zu werden. Diese Wieder-Auflösung der Präzipitate bedingt wahrscheinlich die Variabilität innerhalb eines Individuums. Bei Insulin degludec hingegen kommt es auf Grund der biochemischen Modifikationen des Moleküls zu einer	Die Ausführungen zu den Charakteristika von Insulin degludec werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Selbst-Assoziation von Multi-Hexameren im Unterhaut-Fettgewebe. Daher bildet sich eine Art Depot, aus welchem Insulin degludec langsam und kontinuierlich freigesetzt wird. Das initiale klinische Studienprogramm BEGIN® wurde mit mehr als 11.000 Patienten in mehr als 40 Ländern durchgeführt. Die Studie, welche die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin U100 bei Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse untersucht hat, genannt DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular safety of insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at high Risk of Cardiovascular Events), wird im Folgenden inklusive neuer relevanter Daten, die aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung relevant sind, besprochen. DEVOTE [4]: Kardiovaskuläre Sicherheitsstudie von Insulin degludec Es wurden 7637 Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen, von denen 85,2% bzw. 6509 eine manifeste kardiovaskuläre oder renale	<u>Studie DEVOTE</u> Für die erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vom Wirkstoff Insulin degludec in der Mono- und Kombinationstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier u.a. die Studie DEVOTE vor. <u>Eignung der Studie für die Nutzenbewertung</u> Nach Prüfung der Daten weist die Studie in unterschiedlichen Aspekten methodische Limitationen auf: <u>Zielwertbasierte Titration anhand der Nüchternplasmaglukose-Werte:</u> Die im Studienprotokoll empfohlenen Zielwerte von 4.0 bis 5.0 mmol/l (71 bis 90 mg/dl) bzw. alternativ nach Einschätzung des Prüfarztes von 5,0 bis 7,0 mmol/l (90 bis 125 mg/dl) liegen unterhalb des in der zuletzt gültigen Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 als Orientierungsgröße empfohlenen Intervalls von 100 bis 125 mg/dl für die Nüchternplasmaglukose-Werte³². Insbesondere vor dem Hintergrund, dass für die in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung gemäß Leitlinien medizinisch begründete, patientenindividuell vereinbarte Zielwerte für die Blutzuckereinstellung empfohlen werden, wird das angestrebte

³² 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.

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erkrankung hatten. Das mittlere Alter betrug 65 Jahre und die mittlere Diabetesdauer 16,4 Jahre. Das mittlere HbA1c war 8,4% und 83,9% erhielten bereits Insulin, 54,8% als intensivierete Insulintherapie. Die Patienten erhielten nach Randomisierung einmal täglich zwischen Abendbrot und Zu-Bett-gehen entweder Insulin degludec (3818 Patienten) oder Insulin glargin U100 (3819 Patienten). Die Dosis wurde nach der selbst-gemessenen Nüchtern-Glukose der Patienten selbst titriert, hierzu wurde der niedrigste Wert von drei aufeinander folgenden Tagen vor Dosis-Anpassung gewählt. Ziel war eine Nüchternglukose zwischen 71-90 mg/dL (4,0-5,0 mmol/L) oder bei sogenannten vulnerablen Patienten ein Wert zwischen 5,0-7,0 mmol/L bzw. 90-126 mg/dL. Der primäre kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt war das erste Ereignis eines nicht-tödlichen Schlaganfalls, Herzinfarktes oder eines kardiovaskulären Todes. Der primäre Endpunkt bei einer mittleren Beobachtungszeit von 1,99 Jahren trat in 8,5% der Fälle bei Insulin degludec auf und in 9,3% bei Insulin glargin; dieses Ergebnis bestätigte für degludec eine signifikante kardiovaskuläre Nicht-Unterlegenheit. Der HbA1c nach 24 Monaten betrug im Mittel 7,5% in beiden Gruppen, wobei die mittlere Nüchtern-Glukose im Mittel bei Insulin degludec mit 128 mg/dL signifikant niedriger war als bei Insulin glargin U100 mit im	Therapieziel (insbesondere das niedrigere Intervall – 71 bis 90 mg/dl) als zu stringent eingestuft. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde bei der Mehrheit der Studienteilnehmer das Titrationsziel von 71 bis 90 mg/dl angestrebt. Es ist unsicher, für welchen Anteil dieser Patienten eine strenge normnahe Blutzuckereinstellung anzustreben gewesen wäre oder inwiefern der Zielwert für die Blutzuckereinstellung eher an der oberen Grenze des Zielkorridors zu wählen gewesen wäre. Darüber hinaus wäre aus Sicht des G-BA jedoch nicht nur der NPG-Wert, sondern auch der HbA1c-Wert für die Titrationsentscheidung zu berücksichtigen, da letzterer Aussagen über die langfristige Blutzuckereinstellung erlaubt. Dieses Vorgehen wird auch seitens der klinischen Experten empfohlen. <u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> In der Studie DEVOTE wird Insulin degludec in der Mono- und Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung hinsichtlich der Fragestellung der kardiovaskulären Sicherheit im Vergleich zu anderen Insulinanaloga untersucht. Zwar handelt es sich bei dem Vergleich gegenüber Insulin glargin um ein Insulinanalogon, das nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert. Aufgrund des Studiendesigns (zusätzliche Gabe von Insulin degludec bzw. Insulin glargin zu der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie bzw. Umstellung der Insulintherapie auf diese Insulinanaloga) wurden neben den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten antidiabetischen Wirkstoffen weitere Wirkstoffe in

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mittel 136 mg/dL. Dennoch gab es signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin degludec in Bezug auf schwere Hypoglykämien, nächtliche schwere Hypoglykämien und rezidivierende Hypoglykämien, siehe Tabelle 2 in [4]. Schwere Hypoglykämien wurde entsprechend der aus unserer Sicht klinisch sehr relevanten Kriterien der amerikanischen Diabetes Gesellschaft (ADA) gewählt, siehe Seite S67 in [1], welche im Supplement [5] S44 dargelegt wird: „An episode requiring assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon, or take other corrective actions. Plasma glucose values may not be available during an event, but neurological recovery following the return of plasma glucose to normal is considered sufficient evidence that the event was induced by a low plasma glucose concentration.“ Die Ereignisraten für Hypoglykämien waren 6,25 pro 100 Patientenjahre unter Insulin glargin U100 und nur 3,70 unter Insulin degludec bei gleichzeitig signifikant niedrigerer Nüchternglukose. Die Rate nächtlicher schwerer Hypoglykämien war 0,65 pro 100 Patientenjahre bei Insulin degludec und signifikant höher bei Insulin glargin U100 mit 1,40. 44 Patienten hatten mehrere schwere Hypoglykämien bei Insulin degludec und 64 Patienten bei Insulin glargin U100. Die Hazard Ratio für schwere Hypoglykämien in	Kombination eingesetzt. So wurden z. B. in beiden Behandlungsarmen beträchtliche Anteile an Patienten mit Sulfonylharnstoffen (ca. 29 %) bzw. DPP-IV-Inhibitoren (ca. 12 %) zusätzlich zur Insulintherapie behandelt. Weder Sulfonylharnstoffe noch DPP-IV-Inhibitoren sind von der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Kombination mit der Insulintherapie umfasst. Zudem ist unklar für welchen Anteil der Patienten die gewählte Therapiestrategie einer adäquaten Therapieanpassung entsprach. Beispielsweise fehlen detaillierte Daten zur Fragestellung der Patientengruppe b), die mit ihrer bisherigen Insulintherapie zu Studienbeginn keine ausreichende Blutzuckereinstellung hatten und während der Studie eine Optimierung des Humaninsulinregimes erfahren haben. Weder im Dossier noch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer diese Daten vorgelegt. Zwar wurden nach der mündlichen Anhörung zusätzliche Daten übermittelt, diese aber waren nicht entsprechend den Dossiervorlagen adäquat aufbereitet. Allerdings wurde in der Gesamtpopulation in beiden Studienarmen der HbA1c-Wert von ca. 8,4 % auf 7,5 % gesenkt. Trotz der methodischen Limitationen wird die Studie DEVOTE aufgrund der Dauer und Größe mit etwa 7.600 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Nutzenbewertung von Insulin degludec als relevant erachtet, um Aussagen zu Langzeitdaten, zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil zu treffen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie für die Gesamtpopulation, also patientenübergreifend für die Patientengruppen a) und b) bewertet.

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der relevanten Altersgruppe 50-64 Jahre war 0.55 und für schwere nächtliche Hypoglykämien sogar nur 0.33 [6]. Kürzlich ist die Analyse der Tag zu Tag Variabilität der selbstbestimmten Nüchtern-Glukosewerte in DEVOTE berichtet worden [7]. Eine erhöhte Variabilität war mit einem 2,7-fach höheren Risiko für eine schwere Hypoglykämie und mit einem signifikanten 1,4-fach höheren Risiko für die Gesamt-Sterblichkeit assoziiert. Eine schwere Hypoglykämie in DEVOTE war nicht signifikant mit einem erhöhten Risiko für den primären kardiovaskulären Endpunkt assoziiert, allerdings war das Risiko für Gesamt-Sterblichkeit mit einer Hazard Ratio von 2,51 signifikant erhöht [8].	<u>Fazit zur Studie DEVOTE:</u> Die vorgelegten Daten der Studie DEVOTE adressieren Aspekte im Hinblick auf das Gesamtüberleben von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und das generelle Sicherheitsprofil von Insulin degludec bei der Behandlung dieser Patientengruppe. Aufgrund des Studiendesigns und des Fehlens von detaillierten Daten zur Fragestellung der jeweiligen Patientengruppen erfolgt im vorliegenden Fall die Bewertung der Studie DEVOTE patienten-übergreifend für beide Patientengruppen a) und b) gemeinsam. Hinsichtlich der durchgeführten antidiabetischen Therapieanpassungen, insbesondere zum Studienbeginn und im Studienverlauf, kann angenommen werden, dass ein Großteil der Patienten eine adäquate Therapie-Optimierung erfahren haben. Bei den erfassten Endpunkten der Studie DEVOTE zeigen sich bis auf die Ergebnisse zu den schweren Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ lag ein positives Ergebnis für Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle, das aber von der Art der gewählten Operationalisierung abhängig war. Vor dem Hintergrund, dass bei der Titrationsentscheidung für die Mehrheit der Patienten die Zielwerte ausschließlich anhand der NPG-Werte erfolgten und diese viel zu niedrig gewählt und nicht patientenindividuell festgelegt wurden, sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die festgestellten Ereignisse in diesem Endpunkt eine Folge der viel zu strengen Titration der Insulindosis gewesen sein könnten.

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der Daten der Studie DEVOTE aus den oben genannten Gründen kein Zusatznutzen ableiten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DDG

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)
	Wesentliche Punkte der Nutzenbewertung des IQWiG zu Insulin degludec Das IQWiG sollte eine erneute Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in der Therapie erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vornehmen. Demzufolge ergaben sich zwei Fragestellungen mit jeweils unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) des G-BA: A. Patienten mit mindestens zwei Antidiabetika (außer Insulin) mit der zVT Humaninsulin allein oder Humaninsulin in Kombination mit Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid. B. Patienten, die mit Insulin vorbehandelt sind, mit der zVT „Optimierung des Humaninsulinregimes“. DEVOTE wurde primär nicht in die Beurteilung für die Fragestellungen einbezogen, da für Fragestellung A sich keine	Die Ausführungen, die die wesentlichen Punkte der Nutzenbewertung des IQWiG zu Insulin degludec wiedergeben, werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Teilpopulation bilden lässt und für Fragestellung B der Vergleichsarm Insulin glargin U100 verwendete, welches kein Humaninsulin ist. Daher wurde auf diese Studie unabhängig von den beiden Fragestellungen separat eingegangen. <i>Das IQWiG kommt zu folgenden wesentlichen Schlussfolgerungen:</i> <u>Ad Fragestellung A:</u> Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien NN1250-3587, -3672 und -3579 verwendet. Das IQWiG kommt im Vergleich zwischen der Kombination von Metformin mit Insulin glargin oder degludec zu folgenden Bewertungen: • Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in Bezug auf Gesamtsterblichkeit, • Anhalt für einen geringeren Nutzen für kardiovaskuläre Ereignisse	

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Kein Anhalt in Bezug auf körperliche oder psychische Summenscores • Kein Anhalt in Bezug auf SUEs, UEs oder Nierenfunktionsstörung • Kein Anhalt in Bezug auf „nicht schwere“ und „schwere“ Hypoglykämien • Anhalt für einen statistischen „Vorteil“ bei „Erbrechen“ • Signifikanter Unterschied „zum Nachteil“ von Insulin degludec in der „Extensionsstudie“ zum „Endpunkt Depression“. Zusammenfassend kommt das IQWiG zur Gesamt-Bewertung, dass ein „Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen“ für Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin U100 in der Kombination mit Metformin besteht, der allerdings auf die Patienten beschränkt ist, bei denen eine „normnahe Blutzuckereinstellung“ mit einem „Nüchternplasmaglukosewert im Bereich 90-125 mg/dL...angestrebt wird.“	

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Ad Fragestellung B:</u> Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse aus der Studien NN1250-3582 mit der Extensionsstudie -3667 verwendet. Zudem hätte keine „sinnvolle Eskalation“ in der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ stattgefunden. Das IQWiG kommt im Vergleich zwischen Metformin in Kombination mit Insulin glargin oder degludec zu folgenden Bewertungen: • Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in Bezug auf Gesamtsterblichkeit, • Kein Anhalt für einen Zusatznutzen für kardiovaskuläre Ereignisse • Kein Anhalt in Bezug auf „Gesundheitszustand“ • Kein Anhalt in Bezug auf körperliche oder psychische Summenscores • Kein Anhalt in Bezug auf SUEs, UEs oder Nierenfunktionsstörung	

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Kein Anhalt in Bezug auf „nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ und „schwere Hypoglykämien“ Zusammenfassend kommt das IQWiG zur Gesamt-Bewertung, dass „es weder positive noch negative Effekte“ in Bezug auf „mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten“ gibt. Ein Zusatznutzen sei damit nicht belegt. <u>Ad Bewertung der DEVOTE-Studie im Anhang A:</u> Das IQWiG bezieht sich im Wesentlichen darauf, dass der pU „in seinem Dossier für die Studie DEVOTE keine geeigneten Auswertungen“ vorlegt, die „einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ermöglichen“. Die Studie wird ausführlich seitens des IQWiG diskutiert und es kommt zu folgenden wesentlichen Punkten, die eine allgemeine Verwertung für eine Zusatznutzenbewertung behindern: - Nur Patienten mit Basal-Bolus-Insulin zu Studienbeginn hätten eine „angemessene Optimierung“ der Insulinstrategie erhalten.	

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Der pU hat „keine Auswertungen für Patientinnen und Patienten vorgenommen, die innerhalb der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden.“ • „Subgruppenanalysen zeigen einen relevanten Einfluss des Merkmals Region auf den Endpunkt MACE“ und es würden Analysen von Regionen mit vergleichbarer Versorgungsqualität fehlen. • Es wurde das Insulinanalogon Insulin glargin U100 im Vergleich gewählt und Übertragungen zur „zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin“ seien nicht möglich. Zusammenfassend kommt das IQWiG zur Gesamt-Bewertung der DEVOTE-Studie, dass sie zwar interessant, aber für die angemessene Bewertung eines eventuellen Zusatznutzens nicht verwertbar wäre.	

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG <i>Zur IQWiG Bewertung der Fragestellung A:</i> Auf Grund der Datenlage und Datenqualität teilen wir die Auffassung des IQWiG, dass eine Beantwortung der durch den G-BA gestellten Frage sehr schwierig ist und können nachvollziehen, dass sich das IQWiG auf die o.a. Studien fokussiert. Diese Daten zeigen keinen Anhalt für einen Zusatznutzen. Mit Überraschung stellen wir allerdings fest, dass die Daten zum „Erbrechen“ und der „Depression“ und trotz eingestandener Mängel der Qualität (hohes Verzerrungspotential) das IQWiG verleiten, eine Bewertung vorzunehmen, obwohl in dem Bericht vorab berichtet wird, dass aus „der Extensionsstudie aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials aller Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden“ können (S.7). Beide Ergebnisse beruhen auf UE bzw. unerwünschten Ereignissen und treten nur in der 3579-Extension-Studie auf, nicht aber in der NN1250-3587, -3672 und -3579. Bei „Erbrechen“ wird ein	<u>Gesamtbewertung Patientengruppe a)</u> Für die erneute Nutzenbewertung von Insulin degludec in Kombination mit Metformin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, liegen die Studien NN1250-3587 und NN1250-3672, jeweils mit einer Dauer von 26 Wochen, sowie die 52-Wochen-lange Studie NN1250-3579 mit der Extensionsstudie 3579Ext (weitere 52 Wochen) vor. In den Studien wurde die Gabe von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin verglichen. Für die bewertungsrelevante Teilpopulation sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte kardiovaskuläre Ereignisse (kombinierter Endpunkt MACE einschließlich der Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“) und Gesundheitszustand (TRIM-D) in der Kategorie Morbidität keine Vorteile für Insulin degludec gegenüber der Kontrolle. Auch in der Kategorie Nebenwirkungen bei den Endpunkten SUE, Therapieabbruch wegen UE, Hypoglykämien und Nierenfunktionsstörungen lassen sich anhand der Ergebnisse der

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Insulin degludec + Metformin, bei der „Depression“ ein statistisch signifikanter Nachteil von Insulin degludec + Metformin berichtet. Aus unserer Sicht hätte man feststellen müssen, wie es das IQWiG in anderen Situationen auch tut, dass eine Bewertung nicht möglich ist. Während „Erbrechen“ noch einigermaßen gut einzuschätzen ist, beruht die Einschätzung der „Depression“ auf dem reinen Eindruck des Prüfarztes ohne weitere diagnostische Anhaltspunkte auf eine spezifische ICD-Diagnose oder den Schweregrad. Weitere Angaben zur Spezifität der Befunde fehlen. Auch zeigen die Daten zum SF36 (psychischer Summenscore MCS) keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko. Das hohe obere Konfidenzintervall (1.76 (0.37; 8.39) ist ebenfalls ein Hinweis auf ein hohes Verzerrungspotential, eine adäquate Diskussion des möglichen biometrischen „Zufalls“ fehlt in dem IQWiG-Bericht. Darüber hinaus gibt es keine medizinisch plausible Erklärung warum Insulin degludec versus Insulin glargin einen deutlichen Unterschied in Bezug auf „Depressionen“ machen	Metaanalyse und der Extensionsstudie keine positiven Effekte für Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle ableiten. Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich nur in der Extensionsstudie, jeweils zum Nachteil von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin für den Endpunkt akutes Koronarsyndrom in der Kategorie Morbidität und bei den Nebenwirkungen im PT Depression. Andererseits lag für den PT Erbrechen bei den Nebenwirkungen in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec vor. In der Metaanalyse ließen sich keine statistisch signifikanten Differenzen für diese Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle erhobenen Endpunkte der Extensionsstudie als hoch bewertet. Daher lassen sich die beobachteten positiven bzw. negativen Effekte in dieser Studie nicht uneingeschränkt interpretieren. Im Rahmen des Periodic Safety Update Report (PSUR)-Bewertungsverfahrens der EMA auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Insulin degludec ergeben sich keine Anhaltspunkte für negative Effekte von Insulin degludec zu akutem Koronarsyndrom. Insgesamt ist die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext mit großen Unsicherheiten behaftet. So wurden entgegen den Leitlinienempfehlungen die Zielwerte für die Nüchternplasmaglukose in den vorgelegten Studien nicht patientenindividuell festgelegt. Auch

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sollte, das Thema „Erbrechen“ hat eine vergleichbare Qualität. Wir würden diese beiden Punkte daher nicht bewerten, sondern eher als biometrisch bedingten „Zufall“ einschätzen. Der Anhalt für den angeblich „geringeren Nutzen“ für kardiovaskuläre Ereignisse, für den insbesondere auf die Extension-Analyse Bezug genommen wird, ist für uns nicht nachvollziehbar und medizinisch nicht haltbar. Gerade diese Daten waren der Grund, warum der pU die Daten von DEVOTE der FDA vorlegen sollte. DEVOTE hat nun gerade eine signifikante Nicht-Unterlegenheit gegenüber Insulin glargin U100 belegt. Daten zur kardiovaskulären Sicherheit von Humaninsulin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes gibt es nicht. Die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin glargin U100 wurde in der Origin-Studie belegt [9]. <i>Zur IQWiG Bewertung der Fragestellung B:</i>	lagen diese unter dem empfohlenen Zielkorridor zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2⁹. In der Gesamtbetrachtung ist ein Zusatznutzen für Insulin degludec in der vorliegenden Patientengruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. <u>Gesamtbewertung Patientengruppe b)</u> Für die erneute Nutzenbewertung von Insulin degludec bei erwachsenen Diabetes mellitus Typ 2-Patienten, die trotz Diät und Bewegung und der Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) keine ausreichende Blutzuckereinstellung aufweisen, wird die zweiarmige, offene Phase-III-Studie NN1250-3582 mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen sowie die dazugehörige Extensionsstudie NN1250-3667 (weitere 26 Wochen) herangezogen. Untersucht wurde der Vergleich von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin aspart mit oder ohne OAD. Es liegen Daten zu verschiedenen Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Für die erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auf dieser Grundlage können

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auf Grund der Datenlage und Datenqualität teilen wir die Auffassung des IQWiG, dass eine Beantwortung der durch den G-BA gestellten Frage nur bedingt möglich ist. Daher teilen wir auch die Bewertung, dass bei ausschließlicher Betrachtung der erwähnten Studien es keinen Anhalt für einen Zusatznutzen gibt. <i>Zur IQWiG Bewertung der DEVOTE-Studie im Anhang A:</i> In diesem Fall teilen wir die Auffassung des IQWiG bei der Bewertung und klinischen Nützlichkeit der Studie nicht. Wir sind davon überzeugt, dass DEVOTE eine wichtige sehr große und sorgfältig durchgeführte kardiovaskuläre Sicherheitsstudie ist, bei der verlässlich in beiden Armen (insulin degludec und Insulin glargin) über den Verlauf der Zeit fast deckungsgleiche Kurven bzw. Werte	weder positive noch negative Effekte für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin abgeleitet werden. In der Gesamtbetrachtung ist ein Zusatznutzen für Insulin degludec in der vorliegenden Patientengruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. <u>Eignung der Studie DEVOTE für die Nutzenbewertung</u> Nach Prüfung der Daten weist die Studie in unterschiedlichen Aspekten methodische Limitationen auf: <u>Zielwertbasierte Titration anhand der Nüchternplasmaglukose-Werte:</u> Die im Studienprotokoll empfohlenen Zielwerte von 4.0 bis 5.0 mmol/l (71 bis 90 mg/dl) bzw. alternativ nach Einschätzung des Prüfarztes von 5,0 bis 7,0 mmol/l (90 bis 125 mg/dl) liegen unterhalb des in der zuletzt gültigen Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 als Orientierungsgröße empfohlenen Intervalls von 100 bis 125 mg/dl für die Nüchternplasmaglukose-Werte³³. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass für die in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einer manifesten

³³ 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.

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	für HbA1c (Abb 2A in [4]) und die selbst gemessenen Nüchternplasmaglukosewerte, siehe Fig S12 im Supplement [5] erreicht wurden. Hierzu waren ebenfalls die Insulindosen für kurzwirkendes (Fig S10) und basales Insulin (Fig S11) vergleichbar, inklusive ihrer Steigerungsdosierungen [5]. Daher können wir die Bewertung des IQWiG, dass eine „angemessene Optimierung“ nicht vorgenommen wurde, nicht nachvollziehen. Im Mittel lagen die Patienten nach drei Monaten bei einem HbA1c Wert im Mittel von 7,5%, welches den Empfehlungen bei diesem Patientenkollektiv entspricht [4]. Der pU habe gemäß IQWiG keine Auswertung entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen. Dies ist richtig. Dies wäre aber biometrisch bei dieser dann sehr kleinen Zahl von Patienten auch nicht sinnvoll gewesen, um eine adäquate Bewertung zu erlauben. Die Verteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapien in DEVOTE sind kleiner 5% und entsprechen in	kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung gemäß Leitlinien medizinisch begründete, patientenindividuell vereinbarte Zielwerte für die Blutzuckereinstellung empfohlen werden, wird das angestrebte Therapieziel (insbesondere das niedrigere Intervall – 71 bis 90 mg/dl) als zu stringent eingestuft. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde bei der Mehrheit der Studienteilnehmer das Titrationsziel von 71 bis 90 mg/dl angestrebt. Es ist unsicher, für welchen Anteil dieser Patienten eine strenge normnahe Blutzuckereinstellung anzustreben gewesen wäre oder inwiefern der Zielwert für die Blutzuckereinstellung eher an der oberen Grenze des Zielkorridors zu wählen gewesen wäre. Darüber hinaus wäre aus Sicht des G-BA jedoch nicht nur der NPG-Wert, sondern auch der HbA1c-Wert für die Titrationsentscheidung zu berücksichtigen, da letzterer Aussagen über die langfristige Blutzuckereinstellung erlaubt. Dieses Vorgehen wird auch seitens der klinischen Experten empfohlen. <u>Fazit zur Studie DEVOTE:</u> Die vorgelegten Daten der Studie DEVOTE adressieren Aspekte im Hinblick auf das Gesamtüberleben von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und das

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	etwa der Behandlungsrealität in Deutschland, siehe unten. Daher halten wir die zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht sinnvoll. Die Schwäche ist nicht die Studie, sondern die Fragestellung. Der Einfluss der Regionen bezieht sich auf die MACE, die postulierte mögliche Verzerrung der Basis-Bolus-Therapie auf die Hypoglykämien ist eine Vermutung, wobei diese sich wahrscheinlich eher günstig für Insulin degludec ergeben würde als umgekehrt. DEVOTE ist eine sehr gut und sorgfältig durchgeführte kardiovaskuläre Sicherheitsstudie, die aus unserer Sicht die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie Insulin glargin U100 mit Insulin degludec verglichen hat, bei effektiv deckungsgleichen HbA1c-Einstellungen! Es zeigte sich für Insulin degludec kardiovaskuläre Sicherheit und signifikante Reduktion von schweren Hypoglykämien; Letztere sind in ihrer Operationalisierung erfreulicherweise auch vom IQWiG akzeptiert worden sind.	generelle Sicherheitsprofil von Insulin degludec bei der Behandlung dieser Patientengruppe. Aufgrund des Studiendesigns und des Fehlens von detaillierten Daten zur Fragestellung der jeweiligen Patientengruppen erfolgt im vorliegenden Fall die Bewertung der Studie DEVOTE patientenübergreifend für beide Patientengruppen a) und b) gemeinsam. Hinsichtlich der durchgeführten antidiabetischen Therapieanpassungen, insbesondere zum Studienbeginn und im Studienverlauf, kann angenommen werden, dass ein Großteil der Patienten eine adäquate Therapie-Optimierung erfahren haben. Bei den erfassten Endpunkten der Studie DEVOTE zeigen sich bis auf die Ergebnisse zu den schweren Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ lag ein positives Ergebnis für Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle, das aber von der Art der gewählten Operationalisierung abhängig war. Vor dem Hintergrund, dass bei der Titrationsentscheidung für die Mehrheit der Patienten die Zielwerte ausschließlich anhand der NPG-Werte erfolgten und diese viel zu niedrig gewählt und nicht patientenindividuell festgelegt wurden, sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die festgestellten Ereignisse in diesem Endpunkt eine Folge der viel zu strengen Titration der Insulindosis gewesen sein könnten.

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie Insulin glargin U100 ist in der Tat kein Humaninsulin, aber ist das meist verwendete Basal-Insulin in Deutschland. Daher entspricht Humaninsulin aus unserer Sicht weder dem medizinischen Standard, noch der Versorgungsrealität und sollte als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr verwendet werden. Wir empfehlen aus unserer Sicht, Insulin glargin U100 anstatt Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie zu verwenden, denn dies entspricht dem gegenwärtigen medizinischen Standard und der Versorgungs- bzw. Verschreibungsrealität. Humane Verzögerungsinsuline sind „trübe“ Suspensionen, d.h. sie müssen vor Applikation mindestens ca. 20mal geschüttelt werden, denn nur eine ausreichende Mischung garantiert eine reproduzierbare Absorption bzw. Aufnahme aus dem Unterhautfettgewebe nach subkutaner Applikation. Letzteres wird in	In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der Daten der Studie DEVOTE aus den oben genannten Gründen kein Zusatznutzen ableiten. Zweckmäßige Vergleichstherapie Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>In der Mono- oder Kombinationstherapie</u> a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Humaninsulin + Metformin <i>oder</i> • Humaninsulin + Empagliflozin² <i>oder</i> • Humaninsulin + Liraglutid² <i>oder</i> • Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der klinischen Routine durch die Patienten in aller Regel nicht durchgeführt und die Absorptionsschwankungen führen zu sehr unterschiedlichen Insulinkonzentrationen bei demselben Patienten und derselben Dosierung. Dies ist ein wesentlicher Grund, neben der längeren Wirkungsdauer, dass Humaninsuline zu Gunsten von Insulinanaloga und hier Insulin glargin U100 verlassen wurden. Von der DDG in Auftrag gegebene aktuelle, bisher unveröffentlichte Daten zur Versorgungsrealität im Jahr 2017 von Verschreibungen (ATC-Code) für gesetzlich krankenversicherte Patienten mit Typ-2-Diabetes, zeigen, dass ca. 15-20% aller Patienten mit Typ-2-Diabetes Insulin spritzen, das waren auf Grund einer Hochrechnung einer repräsentativen Stichprobe (siehe unten) 409.177 Patienten im Alter von 50 bis unter 70 Jahren. Für diese Nutzenbewertung ist relevant, wie häufig eine Neu-Initiierung einer basalen Insulintherapie mit Insulin glargin versus Humaninsulin begonnen wurde. Es wurden die Patienten (Alter 50	b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin² oder Liraglutid²) [...] Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden. Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bis unter 70 Jahre) gewählt, die in den Jahren 2015 und 2016 keine Insulinverordnung hatten, aber im Jahre 2017 mindestens eine Verordnung für basales Humaninsulin oder Insulin glargin. Dies waren nur 4.601 für Humaninsulin aber 43.683 für Insulin glargin. 38.370 Patienten wurden mit einer Kombination von Humaninsulin mit Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid behandelt, wohingegen 128.577 Patienten für diese Kombinationen Insulin glargin verschrieben bekamen. Das heißt bei Neubeginn einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) wurde fast 10mal häufiger Insulin glargin als Humaninsulin verwendet und in der zVT Kombinationstherapie ca. 4mal häufiger. Für diese Sekundärdatenanalyse wurde der Versorgungsbenchmark des WIG2 – Instituts genutzt. Der Versorgungsbenchmark umfasst anhand von Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung Diagnose- und Behandlungsdaten von derzeit mehr als 4 Millionen Versichertenanonymen. Der Benchmark ist	Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde. <u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> In der Studie DEVOTE wird Insulin degludec in der Mono- und Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung hinsichtlich der Fragestellung der kardiovaskulären Sicherheit im Vergleich zu anderen Insulinanaloga untersucht. Zwar handelt es sich bei dem Vergleich gegenüber Insulin glargin um ein Insulinanalogon, das nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert. <u>Kurzfassung der Bewertung</u> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Tresiba® mit dem Wirkstoff Insulin degludec aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, der in der Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung des

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung in Deutschland repräsentativ. Die Repräsentativität sowohl bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung als auch der Morbiditätsverteilung in Deutschland wurde anhand von Vergleichsanalysen zu Versichertenzahlen und Krankheitshäufigkeiten auf Grundlage der Berichtserstattung des Bundesversicherungsamtes (Bundesversicherungsamt - Grundlagenbescheid IV/2015 - Risikogruppenanteile) belegt. Dies bedeutet zusammenfassend, dass aus unserer Sicht die verlangten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Fragestellungen A, B und DEVOTE nicht die Versorgung widerspiegeln, insbesondere im Hinblick des Zeitpunktes zu Beginn der DEVOTE-Studie. DEVOTE spiegelt mit ihrem „Kontroll-Arm“ (Insulin glargin U100) und Design aber hingegen die Versorgungsrealität in Deutschland wider und ist daher aus unserer	Diabetes mellitus angezeigt ist. Die erneute Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden: a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren. <u>Patientengruppe a)</u> Es wurde die randomisierte, aktivkontrollierte und doppelblinde Studie DEVOTE vorgelegt. In dieser Studie wurden Diabetes Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und Risikofaktoren für manifeste kardiovaskuläre Erkrankung untersucht. Es erfolgte ein Vergleich gegenüber Insulin glargin. In der Studie fand eine zielwertbasierte Titration anhand von NPG-Werten statt, die für die Mehrheit der Patienten nicht

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sicht medizinisch sehr relevant und muss in einer adäquaten und medizinisch angemessenen Bewertung umfänglich berücksichtigt werden. Zusammenfassende Schlussfolgerungen Grundsätzlich schließen wir uns dem IQWiG in Bezug auf die Analysen der Studien zu den Fragestellungen A und B an. Auf Grund der Menge, Qualität der Zahlen, fehlenden spezifischen Stratifizierungen und Verzerrungen würden wir allerdings bei Fragestellung A keine Bewertung im Sinne eines höheren Nutzens bei „Erbrechen“ und geringeren Nutzens bei „Depression“ sowie „kardiovaskuläre Ereignisse“ ziehen. Gerade zur Klärung des letzteren Punkt wurde DEVOTE durchgeführt. Zudem hat DEVOTE auch gerade die Patienten mit einem Zielkorridor von 90-125 mg/dl der Nüchternplasmaglukose untersucht. DEVOTE belegt kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec und gibt einen	patientenindividuell, sondern viel zu niedrig gewählt wurde. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“, die einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen, mit großen Unsicherheiten behaftet. Bei den anderen Endpunkten ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Außerdem wurden die offenen, randomisierten und aktiv kontrollierten Studien NN1250-3579 (52 Wochen) mit der Extensionsstudie 3579Ext (weitere 52 Wochen) sowie NN1250 3587 und NN1250 3672 (je 26 Wochen) vorgelegt, die einen Vergleich von Insulin degludec versus Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin untersuchen. Insgesamt ist bei den Ergebnissen der Metaanalyse der einzelnen Studien sowie der Extensionsstudie davon auszugehen, dass weder Vor- noch Nachteile für Insulin degludec bei den erhobenen Endpunkten bestehen. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt. <u>Patientengruppe b)</u> Es wurde die randomisierte, aktivkontrollierte und doppelblinde Studie DEVOTE vorgelegt. In dieser Studie wurden Diabetes Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und Risikofaktoren für manifeste kardiovaskuläre Erkrankung untersucht.

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	signifikanten Hinweis zur Reduktion schwerer, nächtlicher und rezidivierender Hypoglykämien. Schwere Hypoglykämien sind in DEVOTE signifikant mit einer erhöhten Gesamt-Sterblichkeit assoziiert. Daher kommen wir zu der Bewertung, dass in der Gesamtschau der Daten Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin U100 mit einem klinisch relevanten Zusatznutzen verbunden ist, bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko halten wir dies durch DEVOTE für belegt. Zudem hat DEVOTE die aus unserer Sicht adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie, i.e. Insulin glargin U100, untersucht. Diese entspricht aus unserer Sicht dem „medizinischen Standard“ und der Versorgungsrealität, was Verschreibungsdaten bestätigen. Schlussfolgerung unserer Stellungnahme ist, dass Insulin degludec aus unserer Sicht einen klinisch relevanten Zusatznutzen in der Therapie Erwachsener mit Typ-2-Diabetes	Es erfolgte ein Vergleich gegenüber Insulin glargin. In der Studie fand eine zielwertbasierte Titration anhand von NPG-Werten statt, die für die Mehrheit der Patienten nicht patientenindividuell, sondern viel zu niedrig gewählt wurde. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“, die einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen, mit großen Unsicherheiten behaftet. Bei den anderen Endpunkten ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Außerdem wurden drei RCTs vorgelegt, von denen nur die RCT NN1250-3582 (inklusive der zugehörigen Extensionsstudie) relevant ist. Die relevante Studie hatte eine Behandlungsdauer von 52 Wochen plus weitere 26 Wochen in der zugehörigen Extensionsstudie. Verglichen wurde Insulin degludec gegenüber Insulin glargin. Für die erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Stellungnehmer: DDG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hat und dass bei diesem Nutzenbewertungsverfahren Schutz vor Schaden im Vordergrund stehen sollte. Schwere Hypoglykämien sind aus Patientenperspektive wichtige Endpunkte und zudem mit einem signifikant erhöhten Risiko für Gesamt-Sterblichkeit assoziiert. Daher ist die in DEVOTE belegte Reduktion dieser lebensbedrohlichen Komplikation durch Insulin degludec klinisch relevant und muss aus unserer Sicht als Beleg für einen relevanten Zusatznutzen bewertet werden.	

Literaturverzeichnis

1. American Diabetes Association. Standards in Medical Care in Diabetes – 2019. Pharmacological Approaches to glycaemic treatment. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl 1): S90-S102.
2. Landgraf R, Kellerer M, Aberle J et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel 2018; 13 (Supplement): S83-290
3. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. Clin Pharmacokinet 2014; 53: 787-800.
4. Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 723-32.
5. Supplement to: Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. New Engl J Med 2017; 377: 723-32. DOI: 10.1056/NEJMoA1615692
6. Pratley RE, Emerson SS, Franek E et al. Cardiovascular safety and severe hypoglycemia benefit of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 2 diabetes aged 65 years or older: results from DEVOTE (DEVOTE 7). Diabetes Obes Metab 2019 Mar 8. Doi: 10.1111/dom.13699
7. Zinman B, Marso SP, Poulter NR et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). Diabetologia 2018; 61: 48-57
8. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK et al. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. Diabetologia 2018; 61: 58-65.
9. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012; 367: 319-28

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Insulin degludec

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. April 2019
von 14.26 Uhr bis 15.34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Minarzyk

Frau Wild

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Röhrig

Frau Dr. Tangermann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Simang

Frau Pilz

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

Herr Dr. Kienhöfer

Frau Mathey

Frau Dr. Nicola

Frau Dr. Thiele

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

Herr Dr. Schwenk

Herr Dr. Bornholdt

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Klinge

Herr Dr. Wille

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft:**

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Herr Prof. Dr. Kulzer

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:26 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel. Es geht um Insulin degludec, Aufruf nach § 13 Verfahrensordnung. Basis der mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2019, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novo Nordisk Stellung genommen hat, zum anderen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, weiter die Deutsche Diabetes Gesellschaft und die Forschergruppe Diabetes in einer gemeinsamen Stellungnahme, dann Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Lilly, MSD Sharp & Dohme, Sanofi und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir wie üblich Wortprotokoll führen. Deshalb habe ich auch die herzliche Bitte, dass Sie nachher Mikrofon benutzen und Ihren Namen nennen, wenn Sie sich zu Wort melden.

Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Dr. Nicola, Frau Mathey, Frau Dr. Thiele und Herr Dr. Kienhöfer da sein – ja –, dann für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Dr. Klinge und Herr Dr. Wille – ja –, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Müller-Wieland und Herr Professor Kulzer – ja –, für Boehringer Frau Minarzyk und Frau Wild – ja –, für Lilly Frau Dr. Röhrig und Frau Dr. Tangermann – ja –, für MSD Herr Dr. Simang und Frau Pilz – ja –, für Sanofi Herr Dr. Schwenk und Herr Dr. Bornholdt – ja –, für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. – Sind alle aufgerufen worden? – Jawohl.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung oder zu sonstigen aus seiner Sicht relevanten Punkten darzustellen. Mich interessiert im Verlauf der Anhörung, wie die vom IQWiG herausgearbeiteten negativen Effekte von Insulin degludec auf den Endpunkt „Akutes Koronarsyndrom“ in der Extensionsstudie der Patientengruppe a) einzuschätzen sind. Das wird sicherlich ein wichtiger Punkt für die Diskussion sein. Außerdem interessiert mich, wie die klinischen Erfahrungen mit Insulinanaloge in der Langzeitbehandlung von Diabetes-Typ-2-Patienten insbesondere bezüglich kardiovaskulärer Effekte einzuschätzen sind und wie die Optimierung der antidiabetischen Therapie bei den Patienten der DEVOTE-Studie bewertet wird. Das sind ja eigentlich die drei kritischen Punkte.

Ich nehme an, Frau Dr. Thiele, Sie beginnen. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank für Ihre Einleitung. Selbstverständlich werden wir Ihre Fragen im Laufe der Diskussion hoffentlich gut beantworten können.

Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor ich in *medias res* gehe, nenne ich noch ganz kurz die Zuständigkeiten. Frau Mathey rechts neben mir war maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich. Links neben mir sitzt Frau Dr. Nicola; sie hat die medizinischen Fragen im Dossier bearbeitet. Sie ist darüber hinaus auch praktizierende Diabetologin, kann also auch aus der Praxis berichten. Ganz links sehen wir Herrn Dr. Kienhöfer, den Sie ja schon aus der alten Anhörung von vor vier Wochen zu Semaglutid/Ozempic kennen.

Kommen wir zum heutigen Verfahren: Wir befinden uns heute im zweiten Anlauf für Insulin degludec, das mit *brand name* Tresiba heißt, für das Novo Nordisk bereits im März 2014 das

erste Dossier eingereicht hatte. Wir alle wissen, dass dieses Verfahren aus formalen Gründen zu keinem Zusatznutzen geführt hat.

Der G-BA hat dann im März letzten Jahres für Insulin degludec erneut aufgerufen, und zwar auf Grundlage insbesondere der bis zu diesem Zeitpunkt fertiggestellten kardiovaskulären Outcome-Studie DEVOTE. Diesem Aufruf ist Novo Nordisk gefolgt. Wir haben aus den damaligen Versäumnissen gelernt und uns nach einem Beratungsgespräch mit dem G-BA extensiv mit der wirklich sehr komplexen Datenlage zu Tresiba auseinandergesetzt und sie bestmöglich und vollumfassend versucht aufzuarbeiten. So präsentieren wir jetzt in dem vorgelegten Dossier neun klinische Studien und zwei Metaanalysen. Wir haben uns auch sehr darum bemüht, dabei die formalen Anforderungen der AMNOG-Methodik durch- und einzuhalten.

Was uns hier neben den Fragen, die Herr Professor Hecken eben aufgeworfen hat, besonders wichtig ist zu diskutieren, sind folgende zwei Punkte. Es geht hier um die Bewertung eines Basalinsulins. Die klinischen Studien, die wir präsentieren, haben sowohl in der Prüfintervention als auch im Vergleichsarm jeweils ein Insulin, nämlich degludec und glargin. Wir betrachten somit eine Therapie für solche Patienten, die aufgrund ihres Krankheitszustandes eine Insulintherapie benötigen. Insulin hat allerdings im Gegensatz zu bereits vom G-BA bewerteten Antidiabetika, zum Beispiel DPP-4-Inhibitoren oder SGLT-2-Hemmern, ein intrinsisches und vergleichsweise hohes Hypoglykämierisiko. Das zeigt sich zum Beispiel in jeder Fachinformation zu einem Insulin, worin Hypoglykämien als häufigste Nebenwirkung aufgeführt sind. Wenn man sich die DMP-Auswertung der KV Nordrhein von 2014 anguckt, sieht man dort, dass unter Insulin ein gegenüber anderen Antidiabetika zehnfach höheres Hypoglykämierisiko dokumentiert wurde. Diese substanzspezifische Besonderheit von Insulin muss daher aus unserer Sicht bei einer Nutzenbewertung eines Basalinsulins als Endpunkt berücksichtigt werden.

Die Studienergebnisse zu Tresiba über alle Anwendungsgebiete und Patientensubgruppen hinweg zeigen, dass es bei vergleichbarer Blutzuckersenkung im Vergleich zur Vergleichstherapie zu weniger Hypoglykämien gekommen ist, insbesondere zu weniger nächtlichen Ereignissen. Dieses Phänomen wird uns übrigens auch aus dem klinischen Alltag von vielen Ärzten und Patienten zurückgespielt.

Kurz zur besonderen Relevanz von nächtlichen Hypoglykämien: Tritt eine Hypoglykämie tagsüber auf, kann ihr in der Regel mit Gegenmaßnahmen begegnet werden. Dies ist nachts nur eingeschränkt möglich, und deswegen bilden nächtliche Hypoglykämien bzw. die Angst vor diesen eine große Belastung für Diabetespatienten und natürlich für ihre Angehörigen. Neben gesundheitlichen Folgen wie kardiovaskulären Ereignissen beeinträchtigen nächtliche Hypoglykämien beispielsweise die Schlafqualität, damit verbunden natürlich die Konzentrations- und Arbeitsfähigkeit am Folgetag und damit auch die Leistungsfähigkeit. Wir glauben, dass nächtliche Hypoglykämien besonders gut zur Beurteilung des Sicherheitsprofils von Basalinsulin geeignet sind, da in der Nacht anders als am Tag Einflussfaktoren wie Mahlzeiten und physische Aktivität ausgeschaltet sind.

Zusammengefasst sind wir also der Meinung, dass nächtliche Hypoglykämien einen separat zu betrachtenden patientenrelevanten Endpunkt darstellen, der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden müsste; dies würden wir gerne mit Ihnen heute hier diskutieren.

Der zweite Punkt war, dass der G-BA zu einer erneuten Nutzenbewertung aufgerufen hat, und dies besonders im Hinblick auf die bereits vollendete kardiovaskuläre Outcome-Studie DEVOTE. Die DEVOTE-Studie hat über die Dauer von zwei Jahren ungefähr 7.600 Patienten, erwachsene Typ-2-Diabetiker, untersucht und hier die kardiovaskuläre Sicherheit explizit belegt. Hierauf gehen wir jetzt auch gleich noch weiter an; Frau Nicola kann das dann ausführen. Letztendlich ist es aber so, dass sowohl die EMA als auch die FDA das Signal, was Sie schon angesprochen hatten, Herr Hecken, damit beschlossen haben. Aber hierzu können wir gerne auch noch tiefer einsteigen.

Darüber hinaus zeigte sich bei den Patienten mit kardiovaskulärem Risiko auch eine signifikante Reduktion schwerer Hypoglykämien. Sie sind für die betroffenen Patienten besonders gefährlich; denn schlimmstenfalls kann es zu bleibenden Hirnschäden, Koma und Tod führen. Deshalb sind wir der Meinung, dass die DEVOTE eine sehr relevante Studie ist, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden muss und die relevante Reduktionen schwerer Hypoglykämien und die kardiovaskuläre Sicherheit belegt.

Das ist im Grunde unser Eingangsstatement. Wenn Sie damit einverstanden sind, Herr Vorsitzender, würde ich dann an Frau Nicola übergeben, die gerne noch etwas detaillierter auf Ihre Frage bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit eingehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank. – Bitte schön, Frau Nicola.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Vielen Dank. – Ich möchte gerne nochmals kurz auf den von Ihnen angesprochenen Punkt des vermeintlichen Nachteils beim akuten Koronarsyndrom in Anwendungsgebiet a) eingehen. In unserer Stellungnahme haben wir dazu schon ausführlich Stellung genommen.

Die kardiovaskuläre Outcome-Studie DEVOTE hat bei über 7.600 Patienten mit Typ-2 Diabetes die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec bestätigt. Spätestens nach Vorliegen dieser Studie haben beide Zulassungsbehörden, sowohl die EMA als auch die FDA, kein erhöhtes Risiko mehr für Insulin degludec gesehen. Das Signal in den regelmäßigen Sicherheitsberichten in PSURs wurde damit auch geschlossen. Weder im aktuellen Risk-Management-Plan noch aus der aktuellen Abfrage unserer globalen Pharmakovigilanzdatenbank ergab sich ein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für ein akutes Koronarsyndrom.

Jetzt noch kurz zu der von Ihnen angesprochenen Extensionsstudie. Hier sehen wir zwar ein statistisch signifikantes Ergebnis, aber nur in dieser einen unverblindeten Extensionsstudie. Die Ergebnisse müssen sicherlich auch vor dem Hintergrund des erhöhten Verzerrungspotenzials dieser Studie gesehen werden, was ja auch das IQWiG so gesehen hat. Dadurch, dass es den Patienten freigestellt war, an der Extensionsstudie teilzunehmen, haben wir hier einen um 30 Prozent reduzierten Patientenpool. Damit haben wir letztlich eine gebrochene Randomisierung und aufgrund der wenigen Ereignisse auch ein breites Konfidenzintervall. Somit sind diese Ergebnisse sicherlich von limitierter Aussagekraft. Dieser Beurteilung der limitierten Aussagekraft der Extensionsstudie hat sich damals auch die EMA angeschlossen und Insulin degludec auf Basis des Beginns des Studienprogramms schon vor Vorliegen der DEVOTE-Studie zugelassen.

Aufgrund der begrenzten Datenlage des Zulassungsprogrammes, in denen ja kardiovaskuläre Endpunkte nur als Sicherheitsparameter und nicht als primärer Zielparameter erhoben wurden, wurde dann die eben schon mehrfach zitierte kardiovaskuläre Outcome-Studie

durchgeführt. Diese Ergebnisse sind aufgrund der geplanten Größe und Dauer sowie der Tatsache, dass wir hier einen Fokus auf die relevanten Endpunkte haben, für die Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit eine deutlich validere Grundlage als die Zulassungsstudien.

In der DEVOTE-Studie wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec klar bestätigt. Darüber hinaus zeigte die DEVOTE-Studie eine signifikante Reduktion von schweren Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-2 Diabetes, sodass wir zusammenfassend für Insulin degludec beim akuten Koronarsyndrom keinen geringeren Nutzen sehen.

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

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Einleitung. – Ich würde gerne zu zwei Punkten kurz etwas beschreiben und Ihnen dazu auch eine Frage stellen und dann zu dem Punkt der DEVOTE-Studie kommen, allerdings zu einem etwas anderen Aspekt, als Sie ihn gerade benannt haben.

Der erste Punkt, den ich erwähnen möchte, ist derjenige, den Sie gerade zum akuten Koronarsyndrom angesprochen haben. Sie haben jetzt gerade einen Punkt zu der Extentionsstudie beschrieben, bei dem es meines Erachtens wichtig ist, über dieses Verfahren hinaus klarzustellen, was hier der Grund dafür war, dass die Patientinnen und Patienten nicht an der Extentionsstudie teilgenommen haben. Das war eben gerade nicht die freiwillige Entscheidung in der Größenordnung; vielmehr waren zum Zeitpunkt des Abschlusses der ersten Studie bereits die allermeisten Patienten von denjenigen, die nicht in die Extentionsstudie übergegangen sind, nicht mehr in der Beobachtung.

Dies ist etwas, was Sie in jeder bisher hier bewerteten Diabetesstudie gesehen haben, die über ein Jahr, zwei Jahre, drei Jahre, vier Jahre laufen. Das ist etwas völlig Normales, und mit dem Argument, es sei dann nicht mehr verwertbar, könnten Sie einen Großteil der Studie, die im Diabetesbereich durchgeführt werden und ein Jahr oder länger laufen, nicht mehr verwenden. Ich halte das nicht für sachgerecht; es gibt ja auch Methoden, damit umzugehen. Der G-BA ist ja auch damit umgegangen und hat die entsprechenden Studien berücksichtigt. Die entscheidende Frage ist also nicht, wie viele Patientinnen und Patienten unter Beobachtung waren, sondern die Frage, wie viele Patientinnen und Patienten aufgrund der Freiwilligkeit der Entscheidung aus der Beobachtung ausgestiegen sind. Das waren eben nur sehr wenige Patienten. Unabhängig davon trifft zu, was Sie beschrieben haben, nämlich dass die Studie aufgrund dieser Verlängerung eine gewisse höhere Verzerrungsmöglichkeit hat. Das haben wir entsprechend berücksichtigt; deswegen gibt es da einen Anhaltspunkt.

Zu dem akuten Koronarsyndrom, zu dem Ereignis selbst: Es ist doch richtig, dass alle diese Ereignisse, mindestens aber 16 der 17 Ereignisse – das haben Sie leider im Dossier nicht beschrieben – als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse klassifiziert wurden. Es ist doch auch richtig, zumindest, wenn ich mir das an den Unterlagen der Gesamtpopulation mir anschau, dass 60 Prozent adjudizierte Myokardinfarkte sind? Also, das ist kein Kleinkram; vielmehr sind 60 Prozent der Ereignisse von einem Komitee als tatsächliche Myokardinfarkte festgestellt worden. Sie können es vielleicht gleich noch einmal bestätigen oder dem widersprechen, weil ich glaube, dass es wichtig ist, die Zahlen genau zu kennen, weil Sie sie für die von Ihnen gebildete, hier interessierende Teilpopulation nicht berichtet haben.

Ich würde Ihnen sofort Recht geben, dass die größere Studie DEVOTE, die zum einen nicht nur aufgrund der höheren Zahl eingeschlossener Patienten, sondern zum anderen auch aufgrund der Laufzeit größer ist, wodurch man bestimmte Dinge auch länger und besser beobachten kann, einen größeren Wert hat als die Extentionsstudie, wenn die DEVOTE-

Studie denn den Punkt, die Sie in dieser Fragestellung a) untersucht haben, überhaupt adressiert hätte. Kein einziger Patient der DEVOTE-Studie ist vergleichsweise so untersucht und behandelt worden, wie es in der Fragestellung a) der Fall war. Es gibt keine Patientin und keinen Patienten, die oder der eine mindestens zweifache orale Antidiabetika-Vorbehandlung hatte und dann unter Wegnahme aller oralen Antidiabetika außer Metformin erstmals auf Insulin eingestellt worden ist. Diese Patientinnen und Patienten gibt es in der DEVOTE-Studie nicht.

Das heißt, mit einer Studie, die die Fragestellung nicht untersucht hat, und sei sie auch noch so groß, ist es natürlich schwierig, etwas zu bestätigen oder zu falsifizieren, was sie gar nicht untersucht hat. – Vielleicht können Sie zu diesen beiden Punkten kurz Stellung nehmen. Ich würde danach erst zu dem anderen Punkt und anschließend zu der anderen Frage zur DEVOTE-Studie kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Wer möchte? – Frau Thiele.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Frau Dr. Nicola wird gleich noch einmal darauf eingehen. Aber generell, Herr Kaiser, hat die FDA damals die Zulassung von Insulin degludec genau wegen des Signals zurückgestellt, das Sie eben beschrieben haben. Daraufhin gab es die Auflage dieser DEVOTE-Studie; sie haben wir ja nicht freiwillig gemacht. Die EMA sah das anders; sie hat trotzdem mit dem entsprechenden Hinweis in den Fachinformationen zugelassen, die, nebenbei gesagt, alle wieder daraus gelöscht worden sind. Auch die Schweizer Behörde, die ja extra zugelassen hat, hat das so gemacht, und die FDA hat nach der DEVOTE-Studie dann sozusagen auch zugelassen. Also, das sei jetzt nur einmal als allgemeine Aussage vorausgeschickt. Aber Frau Nicola wird das jetzt gerne auch noch einmal etwas weiter beleuchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nicola, bitte.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Herr Kaiser, ich würde gern noch einmal auf die von Ihnen schon zitierten 17 Ereignisse eingehen. Bei nur einem einzigen von diesen 17 Ereignissen wurde vom Prüfarzt ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation postuliert und dargelegt. Das heißt, alle 16 anderen Ereignisse zeigten nach Einschätzung des Studienarztes keinen Zusammenhang mit der Prüfmedikation. Von diesen 17 Ereignissen wurden fünf als moderat und eines als leicht eingeschätzt, und es waren auch Ereignisse wie Stenosen dabei, deren Patientenrelevanz sicherlich noch etwas anders zu beurteilen ist als die von Myokardinfarkten. Das heißt, wir haben hier bei dem Thema akutes Koronarsyndrom auch eine gewisse Mischung von klinischen Ereignissen, die hierunter zusammengefasst wurden.

Herr Dr. Kaiser: Sie haben leider meine Frage nicht beantwortet. Meine erste Frage war, ob es in dieser Teilpopulation, weil in der Gesamtpopulation 20 von 21 Ereignissen als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft wurden, bei 16 von 17 Ereignissen in dieser Population gilt oder bei 17 von 17 Ereignissen.

Meine zweite Frage war, weil in der Gesamtpopulation 60 Prozent der Ereignisse nicht als Stenose, sondern als tatsächlich stattgehabter Myokardinfarkt von einem Adjudizierungskomitee eingestuft wurden, wie groß der entsprechende Anteil bei den 17 Ereignissen in dieser Teilpopulation war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Thiele.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Ich habe mich eben gerade im Team abgestimmt: Über diese Zahlen können wir Ihnen im Augenblick keine Auskunft geben. Wir werden sie Ihnen nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Gut, dann wird man das sehen. Klar ist, weniger als 16 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse können es nicht sein. Ich glaube, wir alle hier gehen davon aus, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für Patienten auch relevant und schwerwiegend sind.

Der zweite Punkt, auf den ich eingehen wollte, war derjenige mit den nächtlichen Hypoglykämien. Außerdem möchte ich primär darauf eingehen, was Sie in Ihrer mündlichen Stellungnahme ein bisschen angerissen, aber insbesondere in Ihrer schriftlichen Stellungnahme sehr ausführlich dargestellt haben. 80 bis 90 Prozent der Literatur, die Sie benannt haben, hatte mit dem Thema hier leider nichts zu tun; denn Sie beziehen sich ganz viel auf Literatur zu Typ-1 Diabetes und haben sich teilweise auch auf bestimmte pathophysiologische Dinge bei Hypoglykämien bezogen, die unter Sulfonylharnstoffen entstehen. Das macht es natürlich sehr schwierig, mit diesen Dingen umzugehen, weil wir uns jetzt gerade erst einmal in einer anderen Situation befinden.

Ein wenig problematisch ist zudem, dass Sie bei dieser Darstellung sehr viel Literatur verwendet haben, die veraltet ist. Sie nehmen zum Beispiel ADA-Empfehlungen aus 2005, obgleich es ganz andere Empfehlungen von der ADA gibt, usw. Die einzige Publikation, von der man sagen kann, sie sei sowohl zielgerichtet auf dieses Thema als auch aktuell, also keine ausgelaufene Leitlinie oder eben eine sehr frühe Empfehlung aus dem letzten Jahrzehnt, also nicht aus diesem Jahrzehnt, ist die kanadische HTA-Analyse, weil Sie auch beschrieben haben, auch HTA Institutionen machen das, und dies eben auch als einen Beleg dafür genommen haben.

Diese kanadische HTA-Analyse hat die nächtlichen Hypoglykämien ergänzend dargestellt, jedoch keine einzige Schlussfolgerung daraus gezogen, weder in der oberen noch in der unteren Zusammenfassung. Was man an der Analyse aber sehr schön sehen kann, was eben auch für Insulinstudien gilt, ist der Umstand, dass im gesamten Datenmaterial nur bei etwa 5 Prozent, bezogen auf die Patienten in den Studien, dieser Endpunkt tatsächlich untersucht worden ist. Das heißt, es ist eben nicht so, dass dies üblicherweise so ist, sondern dass das im Ausnahmefall so ist und es bei der einzigen Analyse, die Sie vorgelegt haben, nämlich der kanadischen, eben nur ergänzend dargestellt worden ist, was völlig konsistent zu dem Vorgehen ist, das wir hier haben.

Nur der Ergänzung halber – das hatten Sie in der schriftlichen Stellungnahme erwähnt, aber nicht in der mündlichen Einleitung –: Die Rate Ratios spielen in der kanadischen Analyse übrigens überhaupt keine Rolle. Insofern ist also das Vorgehen, das wir hier gewählt haben, konsistent. Unser Problem ist ja nicht, dass nächtliche Hypoglykämien irrelevant sind. Vielmehr glaube ich, dass die Frage, die man sich stellen muss, lautet: Welche Bedeutung hat ein isolierter Effekt, bezogen auf nächtliche Hypoglykämien, wenn man in der Gesamtrate der Hypoglykämien nichts sieht? Mein Hinweis soll an dieser Stelle nur dahin gehen, dass die Art und Weise, wie wir da vorgegangen sind, völlig konsistent mit dem kanadischen Vorgehen ist.

Ich habe jetzt aber eine konkrete Frage zu der DEVOTE-Studie. Als wir uns diese Studie anschauten, dachten wir uns: Das ist ein schönes Beispiel dafür, dass man tatsächlich in einer

Situation wie der Nutzenbewertung beim Gemeinsamen Bundesausschuss mit der klaren zweckmäßigen Vergleichstherapie eigentlich auch einmal ein Stratum hat, bei dem man tatsächlich, konkret auf diese Vergleichstherapie des G-BA bezogen, eine Auswertung machen kann. Ungefähr die Hälfte der DEVOTE-Studie ist ja vom Ausgang und dann der späteren Behandlung in der Studie so, dass dies ideal in die Fragestellung b) passen würde; das haben wir ja auch beschrieben. Ein wenig eine Ausnahme ist der Punkt mit dem Insulin glargin, weil da die Insulinanaloga unter Vorbehalt beschrieben sind. Ich halte das hier für weniger relevant, und zwar deshalb, weil Sie den Vorteil in der DEVOTE-Studie insgesamt nicht bei den kardiovaskulären Ereignissen sehen, sondern bei den Hypoglykämien. Deswegen ist dieses Thema meines Erachtens hier für den Punkt nicht so relevant.

Aber ich frage mich, warum Sie in der Stellungnahme eigentlich diese Population nicht ausgewertet haben; denn bisher wurde mit diesen Studien so umgegangen, dass sie nicht genau in die Vergleichstherapie passten, und obwohl es große Studien waren und die Studien als solche dann auch erst einmal gut durchgeführt worden sind, vielleicht mit dem Problem der Durchführung der Vergleichstherapie, hat der G-BA doch konsistent immer nur einen Anhaltspunkt daraus abgeleitet. Das heißt, Sie bekommen eine bessere Aussagesicherheit mit einem solchen Stratum – ich sage das jetzt gerade völlig objektiv, gerade in welche Richtung –, und wenn man auf dieses Stratum schaut, dann haben Sie möglicherweise, bezogen auf schwere unerwünschte Ereignisse, sogar noch einen besseren Effekt. Deswegen frage ich mich: Warum werten Sie dieses Stratum nicht aus? Ich glaube nämlich, es wäre auch für die Information für die Patientenbehandlung eigentlich sehr relevant, zu wissen, ob genau in diesem Stratum nicht ein besonderer positiver Effekt für Insulin degludec besteht, bezogen auf Hypoglykämien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nicola, bitte.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Herr Kaiser, eine Auswertung dieser Subpopulation der DEVOTE-Studie nach Vortherapie erscheint in unseren Augen aus zwei, drei Gründen nicht sachgerecht. In der Studie konnte der Prüfarzt jederzeit individuell eine Anpassung der antidiabetischen und auch der kardiovaskulären Therapie vornehmen. Das wurde ja auch gefordert, damit die individuellen Ziele bei jedem einzelnen Patienten erreicht werden konnten.

Unter diese Anpassung der antidiabetischen Therapie fällt auch der Wechsel des Therapieregimes, wenn dies notwendig war. Das heißt, nach Beginn der Studie fand eine Steigerung des Anteils der Patienten mit Basal-Bolus-Therapie um circa 30 Prozent statt. Es konnten auch vormals insulin-naive Patienten im Laufe der Studie, sofern dies angezeigt war, eine Basal-Bolus-Therapie erhalten. Damit bliebe ein relevanter Anteil der Patienten bei der Betrachtung eines Stratums zu Baseline unberücksichtigt, sodass unserer Ansicht nach eine Betrachtung und Auswertung nach Vortherapie diese patientenindividuellen Anpassungen und Regimewechsel sowie deren sicherlich nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Ergebnisse außer Acht ließe, sodass wir nach wie vor der Auffassung sind, dass man die Gesamtpopulation der DEVOTE-Studie für die Nutzenbewertung heranziehen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Kaiser, dann Herr Wille, dann Frau Bickel.

Herr Dr. Kaiser: Das ist ja konsistent zu dem, wie Sie auch in der Stellungnahme argumentiert haben. Ich sage es einmal so: Wenn man diese Teilpopulation nicht auswertet – wir selber hatten die Daten nicht –, dann kann man natürlich auch nicht sehen, was mit einer solchen

Teilpopulation passiert. Das ist der erste Kommentar, weil es jetzt Ihre Interpretation ist, dass die Gesamtpopulation herangezogen werden sollte.

Sie sprechen von 30 Prozent, die zusätzlich Basal-Bolus-Insulin bekommen. Diese 30 Prozent umfassen schon 15 Prozent derjenigen, die wir in dem relevanten Stratum sehen, nämlich diejenigen, die mit Mischinsulin behandelt worden sind. Das heißt, von den übrigen 60 Prozent der DEVOTE-Studie hat gerade einmal ein Viertel noch ein Bolus-Insulin bekommen. Das ist nur der geringste Teil dieses kompletten Stratums.

Die Spruchpraxis des G-BA ist, dass bezogen auf eine Situation, in der eine bisherige basalunterstützte Therapie unzureichend war – das war das Kriterium für den Einschluss in die Studie –, die Fortführung dieser basalunterstützten Therapie keine angemessene Umsetzung der Vergleichstherapie ist. Ob man diese Gesamtstudie jetzt zusätzlich nimmt und daraus einen Anhaltspunkt ableitet, ist eine zweite Frage.

Aber ich betone noch einmal folgenden Hinweis: Bisher ist aus diesen Studien ein Anhaltspunkt abgeleitet worden, obwohl diese Studien groß sind. Warum verschaffen Sie diesem Präparat für diese Situation, die insofern außergewöhnlich ist, als sie tatsächlich einen Vergleich mit der Vergleichstherapie ermöglicht, nicht die Gelegenheit, in diesem Stratum zu beschreiben und zu zeigen, wie es gegenüber der Vergleichstherapie, nämlich in Fragestellung b), performt? Ich verstehe es wirklich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Thiele nochmals, dann Herr Wille.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Ich meine, wir haben eben gerade erklärt, wie unsere Herangehensweise war. Wir haben es nicht gemacht; das muss ich jetzt einfach mal sagen. Wenn Sie der Meinung sind, dass das wichtig ist, kann ich noch mal die Biostatistiker in Kopenhagen fragen, ob sie das innerhalb der nächsten fünf Tage machen können. Aber gemacht haben wir es aus den von Frau Nicola soeben aufgeführten Gründen nicht. Mehr kann ich dazu jetzt auch nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Wille, dann Frau Bickel.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich will vielleicht noch einmal etwas zurück und zumindest nicht gleich etwas zu diesen Detailfragen sagen. Wir von der AkdÄ haben uns zunächst einmal mit den Konzeptionen eigentlich aller Studien, die eingereicht worden sind, befasst, auch derer, die dann vom IQWiG bewertet wurden, und sind über diesen Zielwert für die Nüchternplasmaglukosewerte mit 70 bis 90 als Zielwert gestolpert, wobei das durchgehend Patienten mit kardiovaskulären Risiken waren, zum Teil mit Hochrisiko. In einer Studie waren das sogar Patienten, die definitionsgemäß als Einschlusskriterium eine Häufung oder eine Neigung zu Hypoglykämien haben mussten. Wir kennen im Grunde genommen keine Leitlinien, die das so empfehlen würden. Im Grunde genommen ist von allen, die von der AkdÄ beteiligt waren, als eigentlich nicht vertretbar angesehen worden – ich will das hier gar nicht noch drastischer schildern –, wie diese Studien angelegt worden sind.

Vor diesem Hintergrund haben wir dann auch alle Ergebnisse derjenigen betrachtet, die in die Auswertung eingeflossen sind, unter anderem eben diese symptomatischen nächtlichen Hypoglykämien, die vom Hersteller als ein wesentlicher Vorteil gesehen worden sind. Man muss sich die Zahlen angucken. In der Fragestellung a) sind bei 75 Prozent aller Patienten nicht nur nächtliche, sondern Hypoglykämien insgesamt provoziert worden. In der

Fragestellung b) geschah dies bei 33 Prozent aller Patienten. Dies spiegelt wider, dass offenbar diese Strategie einer Zielwerterreichung von Nüchternplasmaglukosewerten von 70 bis 90 nicht adäquat ist, insbesondere deshalb, weil es ja bisher überhaupt keine Belege gibt, dass das Anstreben solch niedriger Werte mit einem klinischen Nutzen einherginge. Wir halten das auch nicht für anwendbar für die Praxis. Dazu kann Herr Klinge wahrscheinlich noch etwas mehr sagen.

Vor diesem Hintergrund haben wir zunächst einmal alle Detailergebnisse und Detailbefunde gesehen. Neben den Argumenten, die auch schon vom IQWiG vorgebracht wurden, insbesondere zu den vermeintlich verminderten nächtlichen Hypoglykämien, können wir nur sagen, dass wir sie eigentlich für nicht verwertbar halten.

Wir haben uns länger mit dem akuten Koronarsyndrom und damit beschäftigt, wie wir diese Befunde bewerten sollen. Auch da hatten wir im Hintergrund, dass hierbei ein Studienkonzept verfolgt wurde, das eigentlich nicht praxisrelevant ist. Wir haben durchaus gesehen, dass es da Signale gibt, und wir würden diese Analysen vom IQWiG tatsächlich ernst nehmen. Allerdings haben wir uns dazu entschlossen – dabei haben wir tatsächlich auch ein wenig Analogieschlüsse gezogen, weil eben die DEVOTE-Studie mit diesen doch sehr strengen und eigentlich für die Praxis nicht relevanten Blutzuckereinstellungen gemacht worden ist –, da doch keinen vermehrten Schaden zu sehen, sodass wir unter dem Strich dazu gekommen sind, dass wir keinen nachweislichen Vorteil, aber auch keinen Schaden nachgewiesen sehen.

Wir haben überhaupt ein Problem mit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass durchgehend Insulin glargin genommen worden ist. Auch da sehen wir es nicht als bewiesen an, gerade bezüglich der diabetischen Folgeschäden und auch der kardiovaskulären Folgeereignisse, dass da bisher eine Gleichwertigkeit gegenüber dem Humaninsulin gezeigt worden ist. – So viel vielleicht erst einmal von AkdÄ-Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend dazu Herr Müller-Wieland, dann Frau Bickel mit der Frage.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich möchte drei Punkte ansprechen, zuerst natürlich die immer wiederkehrenden Frage Humaninsulin versus Insulinanalogon. Meines Erachtens hat Herr Kaiser dies bereits differenziert dargestellt. Wir sehen nur – dies haben wir auch in der Stellungnahme beschrieben –, dass zumindest in der Versorgungssituation das Insulin glargin 100 bei der Durchführung einer Basalunterstützten Oralien Therapie der Standard ist. Wenn man diesen Punkt nimmt, dann ist aus unserer Sicht natürlich das Design eines Safety-Designs, wo dann Insulin glargin 100 mit degludec verglichen wird, erst einmal vom Prinzip her ein Studiendesign, das die Versorgungssituation als zweckmäßige Vergleichstherapie oder potenziell zweckmäßige Vergleichstherapie aus unserer Sicht durchaus darlegt.

Der zweite Punkt bezieht sich auf die DEVOTE-Safety. Das empfand ich jetzt als eine sehr differenzierte Diskussion, eben vielleicht ein bisschen großzügig abgetan. DEVOTE ist nun einmal eine große Studie. Wenn man sich noch einmal die Inzidenzrate in der Gesamtkohorte anguckt, also sozusagen potenzielles kardiovaskuläres Risiko mit etwas über vier Ereignissen pro Jahr, so ist das meines Erachtens eine relativ repräsentative kardiovaskuläre Hochrisikogruppe für die uns bekannten Studien bei Patienten mit Typ-2 Diabetes.

Wenn man dann noch einmal, was häufig durchaus auch ein kritischer Punkt ist, diese Safety-Studien vergleicht, unabhängig von der Form der Eskalation, wobei die Eskalation meines Wissens in der Insulindosierung noch relativ vergleichbar ist, aber wenn man sich zumindest

den Einstellungsparameter des HbA1c anguckt, so war es ja in beiden Armen fast deckungsgleich. Wenn man jetzt darauf abstellt, worum es eigentlich geht – wir vergleichen bei einer Eskalation zugrunde liegend Insulin 100 glargin versus Insulin degludec –, dann haben wir immer eine gewisse Verlaufszeit. Wir wissen aus anderen Studien, das man auch erst einmal einen fast identischen HbA1c-Wert hinbekommen muss. Wenn man dann die kardiovaskulären Ereignisse betrachtet, ja, dann waren sie sicher. Jetzt muss ich sagen: Für Humaninsulin ist das nie untersucht worden, und für Insulin glargin gibt es zumindest Daten aus der ORIGIN-Studie, auch wenn man über diese Studie diskutieren kann.

Natürlich muss man die Problematik mit den Hypoglykämien kritisch diskutieren. Aber auch aus der täglichen Praxis und der Patientenperspektive würde ich mit dem Thema der nächtlichen Hypoglykämien auch nicht ganz so großzügig umgehen wie mein Vorredner, weil die Patienten, wenn sie nächtliche schwere Hypoglykämien haben, auch aus ihrer Perspektive – auf das Risiko gehe ich gleich ein –, persönlich und ganz klar in aller Regel eine äußerst große Verunsicherung über ihre Lebenssituation und die Therapiesituation haben, wobei bis zum jetzigen Zeitpunkt – nun kann man sagen, die Zahlen fehlen; aber deswegen haben wir ja die Erfahrungswerte oder beschreibe ich sie – mit keinem echt relevanten Methodenpapier, mit einer Methodik evaluiert worden ist, wie man vielleicht genau diese Situation erfassen sollte.

Die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien, die wir hier auch schon häufig hatten, empfand ich wirklich als akzeptabel. Wir hatten es auch geschrieben: begrüßenswert sowohl in der Studie als auch in dem Modul, in der Diskussion bzw. in der Stellungnahme oder der Bewertung des IQWiG. Damit waren sie auch nach aktuellen Klassifikationen schwere Hypoglykämien, die über die klinische Relevanz per se definiert sind. Das müssen wir jetzt einfach einmal festhalten: Eine schwere Hypoglykämie, wie in DEVOTE und wie in der Bewertung durch das IQWiG akzeptiert operationalisiert, ist per se klinisch relevant; denn so ist sie definiert, in welche Richtung dann auch immer.

Das Problem bei den Hypoglykämien ist ja Folgendes: Meines Erachtens ist es ein Trugschluss, wenn man sich die Literatur anguckt, selbst wenn es Einzelbeobachtungen sind, zu glauben, dass ein einzelner Wert eine echte prädiktive Wahrscheinlichkeit für eine nächtliche Hypoglykämie angibt. Wir sehen sie bei Patienten mit hohen Ausgangswerten, wir sehen sie bei Patienten mit einem starken Blutzuckerabfall, wir sehen sie bei Patienten mit Neuropathie. Es geht also um all diese Imponderabilien, die nicht stratifiziert worden sind und im Moment auch nicht wirklich stratifiziert werden können, sodass aus unserer Sicht erst einmal bei vergleichbarer HbA1c-Einstellung bei einem relativ hohen kardiovaskulären Risiko die Sicherheit gezeigt ist und dann bei vergleichbarem HbA1c – ich wiederhole es – die schweren Hypoglykämien statistisch signifikant sind und auch plausibel in der Altersgruppe der über 65-Jährigen, was ja jetzt auch publiziert worden ist, sogar den Effekt einer Assoziation haben und eine Hazard Ratio von 0,33 aufweisen, also 67 Prozent, immerhin deutlich höher.

Ich weiß nicht, woher jetzt die Zahl von 30 Prozent kommt. Zumindest haben wir sie auch in der Stellungnahme noch einmal dargelegt. Eine Ereignisrate von 0,65 versus 1,4 pro 100 Patientenjahre ist eigentlich das, was wir in allen großen Kollektiven von Patienten Typ-2 Diabetes sehen. Das wollte ich jetzt nur nochmals erwähnen.

(Widerspruch)

– Doch, das ist schon relativ repräsentativ. Natürlich ist es selten, zum Glück; aber die Frage ist, ob man es seltener machen kann.

Über die Titrationswerte nüchtern ist in diesem Kreis bei unterschiedlichen Fragestellungen bereits diskutiert worden, sodass ich sagen würde: Wenn man meint – und davon gehen wir ja aus –, dass möglicherweise schwere Hypoglykämien mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, dann hätte man Ihnen raten sollen, lieber den Nüchternwert nicht so tief abzusenken. Abgesehen davon war das Protokoll ja so, dass zwei Optionen möglich waren, nämlich zwischen 70 und 91, jedoch bei denjenigen Patienten, wo man aus der eigenen klinischen Abschätzung heraus ein Risiko läuft, durchaus den höheren Titrationswert bis 126 zu nehmen. Diese beiden Gruppen sind nicht festgelegt worden, sondern wechselten. Aber das war die pragmatische Empfehlung und durchaus der höhere Wert; das war ja die klinische Einschätzung. Festgehalten also ist dies.

Ein Zweites noch zu den nächtlichen Hypoglykämien: Wir wissen natürlich nicht genau, was die Situation sein kann, potenziell, ob es gefährlich sein kann. Ich glaube, jeder Mensch und Arzt, der schon einmal einen Patienten gesehen hat, der am nächsten Morgen oder drei Tage später wegen einer schweren nächtlichen Hypoglykämie zu ihm oder ins Krankenhaus kommt, ist davon überzeugt, dass es klinisch relevant ist. Die Frage ist jetzt: Ist das ein Indikator für etwas, ist das ein Mediator für etwas? Es gibt sehr viel Pathophysiologie und durchaus mechanistische Studien über das rhythmogene Potenzial dieser Situation. Wir wissen es; deswegen gibt es die zurückhaltenderen Empfehlungen. Wenn wir überhaupt Daten haben, so sehen wir auch in der ORIGIN-Studie – das ist dann später auch publiziert worden –, dass die Patienten mit einer nächtlichen schweren Hypoglykämie in circa dreifach erhöhtem Maße rhythmogene Ereignisse hatten, auch bis zum fatalen Ende. Deswegen empfanden wir auch die kürzlich zu lesende Analyse erneut als interessant, dass zumindest die Assoziation zwischen der Variabilität und den nächtlichen Hypos in der DEVOTE nicht mit MACE, aber mit der Gesamtsterblichkeit sehr klar sei, und das sind jetzt die Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Ich habe jetzt Frau Bickel, Herrn Rodewyk, Herrn Wille und Herrn Kaiser. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe trotzdem noch eine Frage an die Fachgesellschaften bezüglich dieses Zielwertes von 70 bis 90. Ist es denn bei insuliniierten Patienten üblich, diesen Zielwert anzustreben, da doch Insulin ein eigenes Hypoglykämierisiko aufweist? Wir konnten auch dem Bericht entnehmen, dass es eine zweite Strategie gab: Wenn nach Einschätzung des Prüfarztes eine solch stringente Blutzuckereinstellung nicht infrage kam, dann konnte eben auch ein Zielwert von 90 bis 125 mg angestrebt werden. Jetzt eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer diesbezüglich: Wie hoch war der Prozentsatz der Patienten, die diesen höheren Zielwert hatten, und wie viele hatten den niedrigeren Zielwert? – Die andere Frage richtete sich noch einmal an die Fachgesellschaften.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Für den pU Frau Nicola.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Sie beziehen sich in Ihren beiden Fragen auf die DEVOTE-Studie. Wie auch in der Publikation steht, hatten am Anfang der Studie 17 Prozent das alternative Titrationsziel. Das war die individuelle Wahl des Prüfarztes. Im weiteren Verlauf konnte dann, wie Herr Müller-Wieland auch gesagt hat, patientenindividuell zu jedem Zeitpunkt das Titrationsziel gewechselt werden. Das wurde im Schnitt noch einmal bei circa 13 Prozent der Patienten zusätzlich gewechselt, wobei Wechsel hin und her jederzeit möglich waren. Aber unabhängig von dem gewählten Titrationsziel – das ist auch noch ganz wichtig, wenn wir uns jetzt die Titrationsziele außerhalb der DEVOTE-Studie anschauen – lag natürlich die letzte

Entscheidung über das Erfolgen oder Nichterfolgen eines vorgeschlagenen Titrationsschrittes bei dem jeweiligen Prüfarzt. Der Prüfarzt konnte zu jedem Zeitpunkt diesen Titrationsempfehlungen widersprechen. Er musste dafür nur eine Begründung im Protokoll darlegen, beispielsweise: Angst vor Hypoglykämien, es hat eine Hypoglykämie stattgefunden, der Patient verweist, der Patient macht eine Diät, der Patient plant vermehrte körperliche Aktivität. Das heißt, der Prüfarzt konnte zu jedem Zeitpunkt in allen Studien patientenindividuell dem Ganzen im Zweifelsfall halt auch widersprechen.

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

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Noch einmal ergänzend zu der Frage der Titration des Nüchternwertes: Zum einen waren vom Protokoll her eben beide Optionen vorgesehen, und es blieb jetzt bei dem Untersucher, ob man den höheren oder unteren nimmt. So habe ich zumindest das Studiendesign verstanden; wir haben selber an der DEVOTE nicht teilgenommen. Wenn Sie danach fragen, was im Moment die Empfehlung bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung wäre, so ist die eine Empfehlung sicherlich, Hypoglykämie sicher zu therapieren und einen HbA1c-Wert im Bereich von 6,5 bis 7,5 zu erreichen. Die Patienten sind über den Verlauf der Studie von 8,5 Prozent im Mittel auf genau 7,5 Prozent HbA1c eingestellt worden. Es ist auch nicht versucht worden, es weiter zu senken – das kann man auch wieder diskutieren oder nicht –; aber im Mittel haben wir in dieser Studie einen HbA1c von 7,5 Prozent. Ein HbA1c von im Mittel 7,5 Prozent in dieser Population entspricht den allgemeinen Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien.

Das Zweite ist jedoch die Frage: War die Inzidenz der Hypoglykämien in DEVOTE überproportional höher als in sonstigen Beobachtungen in diesem Kollektiv? Das ist nicht der Fall gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich würde jetzt gerne gar nicht einmal auf DEVOTE abzielen, sondern doch noch einmal bei den für die Nutzenbewertung einzig relevanten Studien bleiben. Da waren eben tatsächlich die Zielwerte 70 bis 90; offenbar hat auch der ganz überwiegende Teil diese Titrationsstrategie bekommen. Übrigens ist der in den Leitlinien genannte HbA1c-Wert von 6,5 bis 7,5 meines Erachtens ist bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung nicht so ganz richtig. Wenn man Insulin einsetzt oder andere mit Hypoglykämiegefahr assoziierte Medikamente, wird da von einem HbA1c nicht unter 7 gesprochen; das vielleicht nur dazu.

Außerdem ist mir gerade unterstellt worden, ich ginge ein bisschen zu großzügig mit diesen Hypoglykämien um. Das kann ich nun gar nicht verstehen. Ich habe gerade darauf hingewiesen, dass ich im Grunde genommen das ganze Konzept dieser Studien mit diesen niedrigen Zielwerten eigentlich für nicht vertretbar halte, eben genau weil diese Hypoglykämien offenbar provoziert worden sind.

Um nochmals diese Zahlen zu nennen: Es geht ja bei diesen Studien, die in die Nutzenbewertung eingegangen sind, nicht um die schweren, sondern um die nicht schweren, aber symptomatischen Hypoglykämien. Da kann ich Ihnen die Zahlen hinsichtlich der Fragestellung a) vorlesen: Von den drei gepoolten Studien waren das nach 52 Wochen unter degludec 74,7 %, und unter glargin waren es 75,8 %. Es lag also nicht etwa nur im Prozentbereich; vielmehr waren es Dreiviertel der Patienten, die nicht schwere, aber

symptomatische Hypoglykämien hatten. Von daher sehen wir es so, dass tatsächlich die Konzepte aller Studien, die hier in die Nutzenbewertung eingegangen sind, offenbar eine so strenge, so scharfe Einstellung gewollt haben, sodass solche Unterschiede, die in der Praxis nach meinem Dafürhalten nicht relevant sind, überhaupt aufgetreten sind, wenn Sie jetzt auf diese nächtlichen symptomatischen, aber nicht schweren Hypoglykämien abzielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. Ich will Ihre Bewertung der Studienkonzepte jetzt überhaupt nicht infrage stellen, sondern nur sagen: Wir haben wegen DEVOTE aufgerufen. Deshalb sind die Daten, die aus DEVOTE kommen, schon von einer gewissen Relevanz. Ansonsten wäre das Ganze, was wir hier machen, wenig possierlich. – Frau Bickel hat eine Nachfrage, dann Herr Kaiser ebenso, und anschließend machen wir in der Rednerliste weiter.

Frau Bickel: Ich hatte noch eine zweite Frage. Das ist jetzt also keine Nachfrage dazu, wenn Sie das zulassen. – Okay.

Auch mir geht es nochmals um die DEVOTE-Studie, um die Anpassung der Therapieregime. Wie ich dieser IQWiG-Bewertung entnehmen kann, gab es einen bestimmten Prozentsatz der Studienteilnehmer, die kein Insulin hatten – das waren knapp 16 Prozent in beiden Armen –, außerdem solche, die ausschließlich Basalinsulin hatten, und welche, die Basal-Bolus-Insulin hatten. Wenn ich das richtig verstanden habe, wurde bei Basal-Bolus-Insulin dann einfach an der Dosierung geschraubt, oder vielleicht sind sie auch zurückgegangen; das weiß ich nicht. Aber trotzdem: Wie hoch ist der Prozentsatz der Patienten, die von Basalinsulin noch einmal ein Bolus-Insulin bekommen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nicola, bitte.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Prinzipiell war eine Therapieanpassung ganz individuell möglich. Insgesamt – nur das können wir sagen – wurde der Anteil der Patienten, die eine Basis-Bolus-Therapie bekommen haben, um 30 Prozent gesteigert. Bei den Patienten, die vorab vielleicht „nur“ eine BOT hatten – das waren zum Teil Patienten, die vorab in der Studie Insulin-naiv waren –, konnten natürlich auch alle Anpassungen der anderen antidiabetischen Therapien vorgenommen werden. Insbesondere konnte zum Beispiel ein GLP1-Analogon hinzugegeben werden.

Wenn wir uns dann anschauen, dass wir einen Ausgangs-HbA1c von 8,4 und am Ende einen Wert von 7,5 hatten, wie Herr Müller-Wieland bereits gesagt hat, dann kann man schon allein aufgrund dessen davon ausgehen, dass hier eine ausreichende Therapieeskalation in beiden Patientengruppen stattgefunden hat; denn die Arme sind komplett parallel verlaufen. Die Nüchternblutzuckerwerte, die die Patienten selbst gemessen haben, lagen bei 100, wenn man sich den niedrigsten Titrationswert anschaut, auf den auch titriert wurde, der niedrigste Wert bei 117, wenn man den Mittelwert bildet, und bei den Plasmaglukosen um die 125. Auch die Nüchternblutzuckerwerte zeigen also, dass wir am Ende der Studie eine adäquate Therapieform für alle Patienten dort dargestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ja, aber es war nicht ausgeschlossen, dass Patienten, die Basalinsulin bekommen haben, auch Bolus-Insulin bekommen konnten. Ist das richtig? Ich bin etwas über den IQWiG-Bericht gestolpert, weil darin ja steht: Der Wert ist nahezu konstant mit 38 Prozent.

Das können natürlich auch Verschiebungen von denjenigen sein, die kein Insulin bekommen haben. Deswegen war ich an dieser Stelle etwas verwirrt über den IQWiG-Bericht und wollte es daher noch einmal nachfragen.

Sie sprechen ja immer von 30 Prozent, Sie meinen jetzt 15 Prozent in beiden Armen jeweils, oder was meinen Sie mit 30 Prozent? Der Unterschied besteht von Basal-Bolus-Insulin von 46 Prozent auf knapp 60 Prozent (?); das sind knapp 15 Prozent jeweils im Arm. Oder woher kommen jetzt 30 Prozent?

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Das sind natürlich die Anpassungen, die im Verlauf der Studie passiert sind. Das waren Rückumstellungen hin und her; die Therapie konnte wie im klinischen Alltag von Patienten jederzeit angepasst werden. Das sind natürlich in den meisten Fällen aufgrund der chronischen Progredienz der Erkrankung Therapieeskalationen. Es können selbstverständlich aber auch einmal *Down*-Eskalationen sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Deswegen hatte ich mich auch gemeldet. Ich versuche jetzt, sowohl die Äußerung der AkdÄ als auch das, was die DDG beschrieben hat, als auch das, was Sie nachgefragt haben, Frau Bickel, mit dem zusammenzubringen, weshalb wir hier so auf diese Auswertung der Teilpopulation hingewiesen haben.

Die Situation sehr niedriger Blutzuckerwerte ist natürlich in einer Konstellation, da die Patientinnen und Patienten bereits mit einer intensivierten Insulintherapie behandelt werden, eine in geringerem Maße relevante als in einer Situation, die wir in den Verfahren hier bei Insulinstudien schon häufig gesehen haben. Das, was in dem Stratum der mit Basalinsulin vorbehandelten Patientinnen und Patienten zu großen Teilen passiert, ist nämlich Folgendes: unzureichende Blutzuckereinstellung, sehr niedrige Blutzuckerziele und der Versuch, darauf mit einer Dosisescalation des Basalinsulins zu reagieren. Das ist das Problem in diesem Stratum.

In dem Stratum, in dem die Patientinnen und Patienten bereits ein Bolus-Insulin hatten – das ist eben die Hälfte dieser 30 Prozent, die Sie erwähnen –, dann von Mischinsulin auf Einzelkomponenten, Basal- und Bolus-Insulin, umgestellt worden sind oder die intensivierte Insulintherapie optimiert worden ist, ist das genau dieses 50-Prozent-Stratum, von dem wir sagen: Das ist ein wirklich relevantes Stratum in dieser DEVOTE-Studie; da spielt diese Diskussion um die individuellen Zielwerte, ich will nicht sagen, keine Rolle, aber eine geringere Rolle als genau in diesem Stratum mit der Basalinsulintherapie. Die 30 Prozent kommen also nicht durch 15 und 15 zustande, sondern die kommen aus 15 Prozent Umstellungen von Mischinsulin auf Einzelkomponenten und 15 Prozent zusätzlich Bolus-Insulin zustande, weil man in dieser Studie kein Mischinsulin genommen hat, sondern immer die Einzelkomponenten. Trotzdem bleibt natürlich unklar, wie viele der 40 Prozent, die am Anfang nur ein Basalinsulin hatten, tatsächlich ein Bolus-Insulin dazubekommen haben. Das können höchstens 15 Prozent sein. Es sind also weniger als 50 Prozent; das ist klar. Der Großteil muss irgendeine Dosisanpassung bekommen haben. Möglicherweise haben die Insulintherapienaiven auch ein Bolus-Insulin bekommen. Das heißt, dies reduziert die 15 Prozent noch.

Hier in diesem Stratum der Basalvorbehandelten ist in der Kombination mit niedrigen Blutzuckerwerten ähnlich wie in bisherigen Insulinstudien keine geregelte Eskalation

vorgesehen – sie ist zwar möglich, aber nicht geregelt vorgesehen –, während wir in dem Stratum der 50 Prozent, die bereits ein Bolus-Insulin als Komponente hatten, eine ganz andere Situation haben, und deswegen erfolgte unser Hinweis darauf. Meines Erachtens ist nach den Daten, die man hier sieht – dies haben wir auch in dem Bericht beschrieben – möglicherweise ein Vorteil von Insulin degludec in einer Größenordnung zu sehen, den man so an dieser Stelle in der Gesamtpopulation noch gar nicht sieht. Das bringt gerade diese vier Positionen jetzt einmal zusammen, warum wir das inhaltlich für so relevant halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Professor Kulzer, Sie hatten sich noch gemeldet. Dann habe ich Herrn Rodewyk.

Herr Prof. Dr. Kulzer (DDG): Ich will noch kurz etwas zu den nächtlichen Hypoglykämien sagen. Ich widerspreche durchaus der Aussage, wir hätten wenig Literatur zum Thema nächtliche Hypoglykämien. Gerade mit CGM/FGM haben wir mittlerweile eine Fülle von Studien, die das wirklich sehr gut erfassen. Ebenso wissen wir – auch da gibt es ganz gute Studien –, dass nächtliche Unterzuckerungen für Patienten belastender sind als tägliche Unterzuckerung, also solche, die tagsüber stattfinden. Das hängt damit zusammen, dass Menschen es lieben, Kontrolle zu haben, und sie lieben es überhaupt nicht, keine Kontrolle zu haben und hilflos zu werden. Tagsüber hat man die Illusion oder denkt, dass man das noch selbst beeinflussen könne, während man nachts schläft, kein Signal bekommt und das Gefühl hat, es passiere etwas mit einem. Das ist wahrscheinlich der Grund dafür, warum diese Hypoglykämien vom Patienten als schwerer erlebt werden.

Jetzt weise ich auch, wie es Herr Müller-Wieland schon gesagt hat, noch einmal darauf hin, dass die Zahl von nächtlichen Unterzuckerungen tatsächlich im Vergleich zu anderen Studien nicht unterschiedlich ist. Das heißt, ich sehe auch die Diskussion um die Titration eigentlich als einen Nebenkriegsschauplatz, weil es im Endeffekt nicht mehr Hypoglykämien als im Durchschnitt gab. Außerdem ist es eine randomisierte kontrollierte Studie, bei der ja beide gleichermaßen dieses Titrationsziel hatten.

Ich glaube auch, dass die Hypoglykämieerfassung mit symptomatischen schweren Unterzuckerungen ganz in Ordnung ist. Ich glaube schon, dass man beim Basalinsulin trotzdem die nächtlichen Hypoglykämien anders bewerten sollte. Das Basalinsulin hat ja genau in der Nacht seinen Vorteil, genau dann, wenn ansonsten keine anderen Einflussfaktoren gegeben sind. Das heißt, die nächtlichen Unterzuckerungen sind bezüglich eines Basalinsulins meines Erachtens anders zu bewerten als bei einem Bolus-Insulin. Da sollte man meines Erachtens tatsächlich auch bei den symptomatischen Unterzuckerungen die Zeitkorridore noch einmal im Kopf haben. Wenn wir die Anzahl schwerer Unterzuckerungen oder symptomatischer Unterzuckerungen sehen, dann sind sie ja auf 24 Stunden zusammengepoolt. Für die nächtlichen Unterzuckerungen haben wir ja nur ein Viertel der Zeit, sodass sie letztendlich in der Anzahl der anderen Unterzuckerungen verschwinden. Das heißt, wenn man die nächtlichen Unterzuckerungen tatsächlich herausrechnen müsste, dann müsste man tatsächlich genauer hinschauen, und ich halte diese Unterzuckerungen für durchaus patientenrelevant. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu nochmals Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zu der Literatur: Natürlich haben Sie recht, dass es zu nächtlichen Hypoglykämien eine Vielzahl von Literatur gibt. Worauf ich hingewiesen habe – ich weiß nicht,

auf welche Literatur Sie sich jetzt bezogen haben –, ist der Punkt, dass der Großteil hier im Bereich Typ-1 Diabetes vom Hersteller beschrieben wurde und natürlich auch zum Großteil an der Stelle untersucht worden ist, was nicht bedeutet, dass es bei Typ-2 Diabetes nicht untersucht worden ist; das ist nicht mein Hinweis, sondern dass es zum Großteil ein Typ-2 Diabetes ist.

Hinsichtlich Ihrer Beschreibung zur Lebensqualität: Auch da ist ein Großteil im Bereich Typ-1 Diabetes untersucht worden. Aber auch da heißt es nicht, dass es nicht bei Typ-2 Diabetes untersucht worden ist. Wir sehen in den Studien hier trotz weniger beschriebener nächtlicher Hypoglykämien keinen Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das kann natürlich potenziell auch den Instrumenten geschuldet sein, die nicht sensitiv sind. Aber das ist nun erst einmal Fakt: Wir sehen hier trotz solcher Unterschiede keinen Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. An solche Instrumente muss man jetzt natürlich langfristig auch mal heran.

Nur auch noch einmal als Hinweis, bezogen auf Fallstricke der Interpretation: Wir sehen in der Studie der Fragestellung b) trotz weniger nicht schwerer Hypoglykämien nächtlich dennoch numerisch deutlich mehr schwere Hypoglykämien nächtlich – nächtlich, unter Insulin degludec. Ihnen geht es ja auch, wie Sie auch beschrieben haben, nicht nur, aber hauptsächlich eben um das Vermeiden von schweren Hypoglykämien; völlig nachvollziehbar. An dieser Stelle sehen Sie sogar so ein konträr verlaufendes Bild. Deswegen ist es eine sehr schwierige Sache, eine Interpretation von nächtlichen Hypoglykämien vorzunehmen, ohne einen Gesamtratenunterschied zu sehen, was in der DEVOTE-Studie ja anders ist.

(Zuruf von Herr Prof. Dr. Kulzer [DDG])

– Das ist ja mein Hinweis. In der DEVOTE-Studie sehen Sie das konsistent. Da kann man sich natürlich – – Wenn ich das noch mal sagen darf, weil ich gerade angesprochen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie haben sich ja das Wort geraubt.

Herr Dr. Kaiser: Sorry. Ja, ich habe es gerade selbst gemerkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es aufgegeben. Machen Sie ruhig. Darüber schreiben wir dann noch einen Aufsatz, und dann ist es gut.

Herr Dr. Kaiser: Es ist auch gleich vorbei. – In der DEVOTE-Studie haben Sie die Sachen halt konsistent. Aber dann brauchen Sie das auch nicht zur Einzelinterpretation, sondern können erklären, wo diese Unterschiede in der Gesamtrate entstehen. Da kommt eben mehr der Punkt der Zielwerte, über den wir eben gesprochen haben, hinein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Klinge, Sie wollen in dem Buch auch noch vorkommen. – Bitte schön.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): In Bezug auf die Therapieziele ist mir durchaus wichtig, dass es aus meiner Sicht aus klinisch tätiger Diabetologie offensichtlich einen großen Unterschied zwischen den Antworten auf folgende Fragen gibt: Wie behandeln wir unsere Patienten? Wie sind Patienten in diesen Studien behandelt worden?

Wir würden auf Unterzuckerung oder niedrige Nüchternblutzuckerwerte mit Reduktion der Insulindosis und nicht mit einer Steigerung reagieren. Von daher halte ich es für hochgradig relevant, dass es diesbezüglich einen Unterschied gibt. Es geht ja nicht um die Frage, ob

Patienten in Studien einen Vorteil haben, sondern darum, was im wahren Leben passiert. Im wahren Leben, glaube ich, macht das kein Diabetologe. Das noch einmal deutlich zu sagen ist mir sehr wichtig.

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

Herr Dr. Rodewyk: Wenn ich das gerade richtig verstanden habe, so konnten Sie jetzt nicht sagen, wie viele Patienten jeweils unter Insulin degludec und im Insulin-glargin-Arm auf 70 oder 90 jeweils eingestellt waren, weil sie hin- und hergewechselt haben. Aber Sie können doch wahrscheinlich folgende Frage beantworten: Sind die Hypoglykämien – und zwar erst einmal egal, ob im Glargin- oder im Degludec-Arm – primär bei denjenigen nächtlich aufgetreten, bei denen der Zielwert 70 bis 90 war, oder bei denjenigen, bei denen der Zielwert 90 bis 125 war? Können Sie das sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Thiele.

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Wir schauen das jetzt gerade einmal nach. Vielleicht können Sie zwischendurch noch eine andere Frage stellen, bis wir das haben. Das können wir Ihnen jetzt nicht aus dem Kopf sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wer will denn nun noch etwas fragen? – Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich will nicht fragen, aber ich will einen kurzen Kommentar äußern, nur einen Satz, nicht zu dem Thema, wie das praktische Leben aussieht, sondern zu Ihrer Frage, solange Sie da suchen: Das wäre ein systematischer Fehler; deswegen machen wir randomisierte Studien. Herr Kaiser, ich hoffe, Sie pflichten mir bei: Wir haben eine große Studie. Das heißt, egal was Sie finden, es wäre für beide gleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ergänzend: Sie machen eine Gruppe abhängig von einem Parameter, der sich durch das Therapieergebnis selbst über die Zeit entwickelt, und dann haben Sie eine komische Zusammensetzung von Gruppen. Wenn das am Anfang bestimmt worden wäre oder wenn man beschreiben könnte, ob zu Studienbeginn vielleicht bei Visite 1 ein bestimmtes Therapieziel vereinbart worden ist, und dies als Merkmal nähme, dann könnte man meines Erachtens mit den Auswertungen noch etwas anfangen. Aber damit, ob irgendwann im Verlauf da etwas mit den Analysen gewechselt wurde, kann man nichts anfangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Bitte schön, Frau Mathey, dann teilen Sie uns das mit, womit wir nichts anfangen können.

Frau Mathey (Novo Nordisk): Vielen Dank. – Ich habe in den vorhandenen Zahlen jetzt nachgeschaut. Es gab keine Effektmodifikation in Subgruppen bezüglich dieses Merkmals des eingeordneten Titrationsziels. Also hat das diesbezüglich erst einmal keine ausschlaggebende Rolle gespielt. Die genauen Zahlen habe ich deshalb eben auch gerade nicht verfügbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich weiß nicht, ob das irgendwie aussagekräftig ist, weil das irgendwie auch nicht vorbestimmt war. Insofern kann man es meines Erachtens nicht verwerten. Dass es keine Effektmodifikation gab, ist einfach methodisch nicht verwertbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist richtig. Okay. – Bitte schön, Frau Nicola.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Ich würde nur noch gern kurz einmal auf den Punkt eingehen, dass man im wirklichen Leben sozusagen bei Vorliegen einer Hypoglykämie die Dosis zurücknehmen würde und dass das in dieser Studie nicht passiert ist. Dem will ich noch einmal dahin gehend widersprechen, dass eine zurückliegende Hypoglykämie immer der Punkt war, die Dosis nicht zu steigern, sondern eben eine Dosisreduktion vorzunehmen. Das ist in allen BEGIN-Studienprogrammen entsprechend so durchgeführt worden und stand auch so im Protokoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nicola. – Herr Klinge.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Das ist sicherlich völlig korrekt; das habe ich auch nicht gesagt. Ich habe gesagt, dass ich selbst auf niedrige Nüchternblutzuckerwerte ohne Unterzuckerung mit einer Dosisreduktion reagieren würde, und genau das passiert in den Studien nicht. An den BEGIN-Studien haben wir damals selber teilgenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Frau Thiele, möchten Sie?

Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk): Vielen Dank für die doch sehr kontroverse Diskussion. Ich möchte hier noch einmal sagen: Wir sind aufgerufen worden wegen der DEVOTE-Studie; sie haben wir dargestellt. Wir haben, um diesmal vollständig zu sein, denn vielleicht erinnern Sie sich, dass wir das letzte Mal aus formalen Gründen nicht bewertet worden sind, die BEGIN-Studien, also die frühen pivotalen Studien, zur Vollständigkeit auch mit aufgearbeitet.

Wir sind nach wie vor der Meinung, dass die DEVOTE-Studie eine für die Bewertung relevante Studie ist. Wir sehen die schweren Hypoglykämien hier deutlich reduziert. Wir sehen die Sicherheit in der DEVOTE-Studie in Bezug auf Insulin degludec, also Tresiba.

Den Sachverhalt mit den nächtlichen Hypoglykämien haben Sie hier jetzt kontrovers diskutiert. Wir denken nach wie vor, dass wir ein positives Zeichen für Reduktion der nächtlichen Hypoglykämien haben. Wir haben ebenfalls gehört, dass das bei den Patienten durchaus auch klinisch relevant ist.

Die Punkte, die wir nicht beantworten konnten, bzw. die Fragen, die Herr Kaiser hatte – danke auch für seine Hinweise –, werde ich von Novo Nordisk Kopenhagen in den nächsten fünf Tagen noch zu bekommen versuchen. Ich kann Ihnen allerdings nicht zusagen, ob das wirklich klappt, weil wir keine Biostatistik hier in Deutschland haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die Beteiligung an dieser Anhörung und für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das, was wir in der letzten Stunde hier diskutiert haben, selbstverständlich zu werten haben. – Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15:34 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: 2017-B-131 Insulin degludec (Typ 2 DM)

Stand: September 2017

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

Insulin degludec 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.

Sulfonylharnstoffe
Biguanide
DPP-4-Hemmer (Gliptine)
Glinide
Inkretinmimetika (Glutide)
Alpha-Glukosidasehemmer
SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine)
Thiazolidindione (Glitazone)
Insuline und Analoga

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

- Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:
 - o Linagliptin vom 21.02.2013 sowie Linagliptin (neues AWG) vom 16.05.2013
 - o Dapagliflozin vom 06.06.2013 sowie Dapagliflozin/Metformin vom 07.08.2014
 - o Lixisenatid vom 05.09.2013
 - o Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.10.2013
 - o Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 01.10.2013; Vildagliptin (erneute Nutzenbewertung) vom 21.05.2015
 - o Canagliflozin vom 04.09.2014 sowie Canagliflozin/Metformin vom 05.02.2015
 - o Insulin degludec vom 16.10.2014 sowie Insulin degludec (neues AWG) vom 04.12.2014 und vom 20.08. 2015
 - o Albiglutid vom 19.03.2015
 - o Dulaglutid vom 16. 07 2015
 - o Insulin degludec/Liraglutid vom 15.10.2015 sowie Insulin degludec/Liraglutid (neues AWG)

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

Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

	vom 04.02.2016 - o Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung) sowie Empagliflozin/Metformin vom 01.09.2016 - o Sitagliptin sowie Sitagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf) - o Saxagliptin sowie Saxagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf) – Bestehender Verordnungsausschluss (AM-RL, Anlage III): Glitazone – Bestehende Verordnungseinschränkungen (AM-RL, Anlage III): schnell wirkende/lang wirkende Insulinanaloga, Glinide, orale Antidiabetika, Harn- und Blutzuckerteststreifen – Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL): Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Insulin degludec A10AE06 Tresiba	Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.
Biguanide	
Metformin A10BA02 z.B. glucobon biomo®	Therapie des Diabetes mellitus Typ II; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann glucobon biomo in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden. [...] Bei übergewichtigen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II konnte nach Versagen diätetischer Maßnahmen eine Senkung der Häufigkeit von diabetesbedingten Komplikationen unter Behandlung mit Metforminhydrochlorid als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden (siehe 5.1 "Pharmakodynamische Eigenschaften").
Sulfonylharnstoffe	
Glibenclamid A10BB01 z.B. Euglucon® N	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglukosespiegels geführt haben. Euglucon N kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.
Glimepirid A10BB12 z.B. Amaryl®	Amaryl ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.
Gliquidon A10BB08 z.B. Glurenorm®	Glurenorm wird angewendet bei nicht-insulinabhängigem 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 Blutglukosespiegels geführt haben. Glurenorm kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Gliclazid A10BB09 z.B. DIADISTANE®	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ II) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduzierung alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.
Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	
Acarbose A10BF01 z.B. Acarbose – 1 A Pharma®	Acarbose - 1 A Pharma ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM, Diabetes mellitus Typ 2), wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde. Acarbose - 1 A Pharma kann in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet werden.
Miglitol A10BF02 z.B. Diastabol®	Diastabol wird für die Behandlung von Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus Typ 2 (NIDDM) in Verbindung mit Diät oder Diät und Sulfonylharnstoffen empfohlen, wenn durch Diät allein oder durch Diät und Sulfonylharnstoff-Therapie der Blutzucker nicht ausreichend eingestellt werden kann.
GLP-(Glucagon-like Peptide)-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika)	
Albiglutid A10BX13 Eperzan®	Eperzan ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als: 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. Kombinationstherapie In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).
Dulaglutid A10BX14 Trulicity®	Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als: Monotherapie Sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. Kombinationstherapie In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. Daten zu verschiedenen Kombinationen).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Exenatide A10BX04 z.B. Byetta®	Byetta ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit - Metformin - Sulfonylharnstoffen - Thiazolidindionen - Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat - Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. Byetta ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Arzneimitteln keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
Liraglutid A10BX07 Victoza®	Victoza wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet • als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist • zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.
Lixisenatid ¹ 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 (verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen, siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).
Gliptine (DPP (Dipeptidylpeptidase)-4 Hemmer)	
Linagliptin ¹ A10BH05 Trajenta®	Trajenta wird angewendet bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als: Monotherapie • wenn Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. Kombinationstherapie • in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes einschließlich Insulin, wenn diese zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten zu verschiedenen Kombinationen).
Saxagliptin	Onglyza ist bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung zur Verbesserung der

¹ Marktrücknahme bei bestehender Zulassung

A10BH03 Onglyza®	Blutzuckerkontrolle indiziert: • Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist. • In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen).
Saxagliptin/Metformin A10BD10 Komboglyze®	Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern: • Bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind. • In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen). • Bei Patienten, die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.
Sitagliptin A10BH01 z.B. Januvia®	Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: Als 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. Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit: • Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. • einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. • einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma(PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPARγ-Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken. Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit: • einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. • einem PPARγ-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. Januvia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Sitagliptin/Metformin A10BD07 z.B. Janumet®	Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Janumet ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden. Janumet ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten

	indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Janumet ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma(PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Janumet ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Vildagliptin ¹ A10BH02 z.B. Jalra®	Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: 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. In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit - Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, - einem Sulfonylharnstoff 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, - einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist. orale Dreifach-Kombinationstherapie mit: - 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 Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.
Vildagliptin/Metformin ¹ A10BD08 z.B. Eurcreas®	Vildagliptin/Metformin ist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus indiziert: Vildagliptin/Metformin ist für die Behandlung von Erwachsenen indiziert, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden. Vildagliptin/Metformin ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. Dreifachkombinationstherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert bei erwachsenen Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können. Vildagliptin/Metformin ist als Dreifachkombinationstherapie mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)

Canagliflozin ¹ A10BX11 Invokana®	Invokana wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als: Monotherapie - Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird. Kombinationstherapie - 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).
Canagliflozin/Metformin ¹ A10BD16 Vokanamet®	Vokanamet wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle: - bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, - bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für Daten zu verschiedenen Kombinationstherapien) - bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten.
Dapagliflozin A10BX09 z.B. Forxiga®	Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als: Monotherapie 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. Add-on-Kombinationstherapie In Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden 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).
Dapagliflozin/Metformin A10BD15 z.B. Xigduo®	Xigduo ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: - bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird - in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen) - bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.
Empagliflozin A10BX12 Jardiance®	Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet - als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird

	- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.
Empagliflozin/Metformin¹ A10BD20 Synjardy®	Synjardy ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung angezeigt: • bei Patienten, die unter ihrer maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend eingestellt sind • in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend eingestellt sind • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. Studienergebnisse im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.
Glinide	Verordnungseinschränkung Anlage III – AM-RL
Nateglinid A10BX03 Starlix®	Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.
Repaglinid A10BX02 z.B. Repaglinid AL®	Repaglinid ist indiziert bei Patienten mit Typ 2 Diabetes (NIDDM, nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus), wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Typ 2 Diabetes-Patienten in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.
Glitazone	Verordnungsausschluss Anlage III – AM-RL
Humaninsuline	
Insulin human A10A C01 z.B. Berlinsulin H 30/70	Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.
Insulinanaloge	Verordnungseinschränkung Anlage III – AM-RL
Insuline schnell wirkend: Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisin A10AB01-06 z.B. NovoRapid 100	NovoRapid wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

I.E./ml	
Insuline lang wirkend: Insulin glargin, Insulin detemir A10AE01-05 z.B. Lantus 100 I.E./ml	Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	1
Indikation:.....	2
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	4
Cochrane Reviews.....	33
Systematische Reviews	36
Leitlinien	125
Literatur:.....	152
Anhang 1:.....	164
Anhang 2:.....	166
Anhang 3.....	167

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. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, CADTH, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Die Recherche wurde am 28.04.2016 abgeschlossen (Suchzeitraum eingeschränkt auf die letzten 5 Jahre) und ergab 1322 Quellen. Eine Folgerecherche, die am 05.01.2017 abgeschlossen wurde (Suchzeitraum eingeschränkt auf April 2016 bis Januar 2017) ergab 173 Quellen. Die Treffer wurden nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Für die Synopse wurden nur die Quellen aus den letzten 5 Jahren berücksichtigt. Insgesamt ergab dies 130 Dokumente, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden. Am 03.07.2017 erfolgte eine Überprüfung der eingeschlossenen Leitlinien, bei der zwei Leitlinien durch die aktuelleren Versionen ausgetauscht wurden.

Indikation:

Diabetes mellitus Typ 2

Abkürzungen:

ACP	American College of Physicians
AE	Adverse event
AM	Arzneimittel
AGI	Alpha-Glukosidaseinhibitor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body mass index
BIAsp	Biphasic insulin aspart
CI	Confidence Interval
CHF	Congestive heart failure
CV	cardiovascular
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DBP	Diastolic blood pressure
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für innere Medizin
DPP-4	Dipeptidylpeptidase IV
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
FINS	Fasting plasma insulin
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	Glucagon like peptide-1
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High density lipoprotein
HOMA-b	Homeostasis model assessment-b
HOMA-IR	Homeostasis model assessment-insulin resistance
HRQoL	Health Related Quality of Life
IAsp	Insulin Aspart
IDet	Insulin Detemir
IGlar	Insulin Glargin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LDL	Low density lipoprotein
MD	Mean difference
Met	Metformin
MH-OR	Mantel-Haenszel odds ratio
MI	Myocardial infarction
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
NPH	neutrales Protamin Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Oral antidiabetic drugs
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PPG	Postprandial glucose

RCT	Randomized controlled trial
RR	Risk ratio
SAE	Severe adverse events
SBP	Systolic blood pressure
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium dependent glucose transporter 2
SH	Sulfonylharnstoffe
SOC	Systemorganklasse
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TG	Triglyzerid
TRIP	Turn Research into Practice Database
TZD	thiazolidinediones
UTI	Urinary tract infection
WMD	Weighted mean difference
WHO	World Health Organization

G-BA, 2016 [30]. 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 15. Dezember 2016 Siehe auch: IQWiG, 2016 [97], IQWiG, 2013 [96], G-BA, 2013 [29].	Anlage XII wird wie folgt geändert: 1. Die Angaben zu Sitagliptin in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 (BANZ AT 14.11.2013 B4) werden aufgehoben. 2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sitagliptin wie folgt ergänzt: Zugelassenes Anwendungsgebiet¹: Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia®/Xelevia® indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle: Als 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. Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit: – Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken. – einem 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. – einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPARγ)-Agonisten (d.h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPARγ-Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken² Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit: – einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. – einem PPARγ-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. Januvia®/Xelevia® ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken. ¹ Zulassungen vom 29.07.2009 (a), 21.03.2007 (b), 19.12.2007 (c), 02.06.2009 (d), 09.11.2009 (e). ² Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für die Nutzenbewertung von Sitagliptin nach § 35a SGB V. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: a) <u>Für die Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die</u>

	<u>Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
	b) <u>In Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
	c) <u>In Kombination mit einem 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/Unverträglichkeit nicht geeignet ist:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
	d) <u>In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
	e) <u>In Kombination mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie:

	Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [32]. 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 15. Dezember 2016 Siehe auch: IQWiG 2016 [99], G-BA, 2013 [31], IQWiG, 2013 [61]; IQWiG, 2013 [98].	Anlage XII wird wie folgt geändert: 1. Die Angaben zu Sitagliptin/Metformin in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 (BAnz AT 14.11.2013 B4) werden aufgehoben. 2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin wie folgt ergänzt: Zugelassenes Anwendungsgebiet: Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Janumet® ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden. Janumet® ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken. Janumet® ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferatoractivated Receptor gamma(PPARγ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPARγ-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.² Janumet® ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. a) <u>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:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

	b) <u>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:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) <u>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:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [28]. 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 15. Dezember 2016	Anlage XII wird wie folgt geändert: 1. Die Angaben zu Saxagliptin/Metformin in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 (BAnz AT 14.11.2013 B4) werden aufgehoben. 2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin wie folgt ergänzt: Zugelassenes Anwendungsgebiet: Komboglyze® ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. Komboglyze® ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Siehe auch: IQWiG 2016 [95], G-BA, 2013 [52], IQWiG 2013 [59], IQWiG 2013 [92],	Komboglyze® ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach- Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert a) <u>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:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) <u>Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [26]. 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 –	Anlage XII wird wie folgt geändert: 1. Die Angaben zu Saxagliptin in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 (BANz AT 14.11.2013 B4) werden aufgehoben. 2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Saxagliptin wie folgt ergänzt: Zugelassenes Anwendungsgebiet: Onglyza ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.² Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit • Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. • einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von

Saxagliptin 15. Dezember 2016 Siehe auch: IQWiG 2016 [94], IQWiG 2016 [91], G-BA, 2013 [45], IQWiG, 2013 [89].	Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. • einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.³ Als orale Dreifachtherapie • in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. a) <u>In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) <u>In Kombination einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) <u>Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) <u>In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie:

	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [24]. 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 – Empagliflozin 01. September 2016 Siehe auch: IQWiG 2016 [76], G-BA 2015 [49], IQWiG, 2014 [65], IQWiG, 2014 [75].	Anlage XII wird wie folgt geändert: 1. Die Angaben zu Empagliflozin in der Fassung des Beschlusses vom 5. Februar 2015 (BANz AT 06.03.2015 B4) werden aufgehoben. 2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Empagliflozin wie folgt ergänzt: Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Mai 2014): Jardiance® ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als: <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. <u>Add-on-Kombinationstherapie</u> In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen). Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie <u>a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird</u> a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren² Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) jeweils in Kombination mit weiterer Medikation

	zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert</u> <u>b1) In der Zweifachkombination mit Metformin</u> b1.1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. b1.2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren² Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin b2.1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b2.2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren² Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren² <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von

	Empagliflozin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. <u>c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren</u> c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber Metformin und Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren² Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren² <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber Metformin und Humaninsulin jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. <u>d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)</u> d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren² Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²

	<i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Empagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
G-BA, 2016 [25]. 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 – Empagliflozin/Metformin 01. September 2016 Siehe auch: IQWiG 2016 [77].	Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Empagliflozin/Metformin wie folgt ergänzt: Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Mai 2015): Synjardy® ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt • bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. • bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen). • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. <u>a) Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:</u> a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren² Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren² Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren²: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit diesen anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:</u>

	b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren² (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>c) Kombinationstherapie mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:</u> c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung¹ Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung¹ in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren²: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2016 [51]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschus	Fazit: Die Richtlinie wird wie folgt geändert: 1. Die Anlage 1 der DMP-Anforderungen-Richtlinie wird wie folgt gefasst:

ses über eine Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie: Änderung der Anlage 1 (**DMP Diabetes mellitus** Typ 2) und Änderung der Anlage 8 (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation)

21. Januar 2016

Siehe auch: **G-BA, 2005 [16]; G-BA, 2008 [18]; IQWiG, 2011[100]**

Behandlung nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten, verfügbaren Evidenz sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen Versorgungssektors (§ 137f Abs. 2 Satz 2 Nr. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch, SGB V)

2. Die Anlage 8 der DMP-Anforderungen-Richtlinie wird wie folgt geändert:

a) Die laufende Nummer 3 wird wie folgt gefasst:

Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Ausprägung
„3	Fußstatus	1. Pulsstatus: Unauffällig/ Auffällig/ Nicht untersucht 2. Sensibilitätsprüfung: Unauffällig/ Auffällig/ Nicht untersucht 3. weiteres Risiko für Ulcus: Fußdeformität/ Hyperkeratose mit Einblutung/ Z.n. Ulcus/ Z.n. Amputation/ ja/ nein/ nicht untersucht 4. Ulkus: oberflächlich/ tief/ nein/ nicht untersucht 5. (Wund)Infektion: ja/ nein/ nicht untersucht*

b) In der Zeile zu der laufenden Nummer 3a wird in der Spalte Dokumentationsparameter nach dem Wort „Injektionsstellen“ der Klammerzusatz „(bei Insulintherapie)“ eingefügt.

c) Der laufenden Nummer 3a wird folgende laufende Nummer 3b angefügt:

Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Ausprägung
„3b	Intervall für künftige Fußinspektionen (bei Patientinnen und Patienten ab dem vollendeten 18. Lebensjahr)	Jährlich/alle 6 Monate/alle 3 Monate oder häufiger*

d) In der Zeile zu der laufenden Nummer 12 wird in der Spalte Dokumentationsparameter das Wort „orale“ gestrichen.

e) Nach der laufenden Nummer 18 wird folgende laufende Nummer 18a eingefügt:

Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Ausprägung
„18a	Schulung schon vor Einschreibung ins DMP bereits wahrgenommen ⁵⁾	Diabetes-Schulung/Hypertonie-Schulung/Keine*

f) Der Fußnote 4 wird folgende Fußnote 5 angefügt:
⁵⁾Hinweis für die Ausfüllanleitung: Die Angaben sind nur bei der ersten Dokumentation zu machen.“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am ersten Tag des auf die Veröffentlichung im Bundesanzeiger folgenden Quartals in Kraft.

G-BA, 2016 [20].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse **Glinide** zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom

Fazit:

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2010 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), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [I]), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage III wird um eine Nummer 50 ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
50. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen: - Nateglinid - Repaglinid Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.	Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

18. Februar 2016 Siehe auch: G-BA, 2016 [21], IQWiG, 2009 [78]	
G-BA, 2016 [40]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec/Liraglutid (<i>neues Anwendungsgebiet</i>) 4. Februar 2016 Siehe auch IQWiG, 2015 [83]	Fazit: Zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec /Liraglutid in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, wenn diese in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen: Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin, bzw. Metformin plus Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2015 [41]. 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 –	Fazit: 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

Insulin degludec/Liraglutid 15. Oktober 2015 Siehe auch IQWiG, 2015 [82].	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 Metformin¹: 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.
G-BA, 2015 [33]. 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 21. Mai 2015 Siehe auch: G-BA, 2013 [46]; IQWiG, 2013 [101], IQWiG, 2013 [62]; IQWiG, 2015 [102].	Fazit: In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Vildagliptin in der Fassung vom 1. Oktober 2013 unter c) wie folgt geändert: Die Angaben zu Vildagliptin unter c) „Zweifachkombination Vildagliptin mit einem 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“ werden wie folgt gefaßt: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [38]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) vom 20. August 2015 Siehe auch IQWiG, 2015 [81], IQWiG, 2015 [67]	Fazit: a) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin1: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in der Monotherapie: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in Kombination mit anderen Antidiabetika: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin plus Metformin <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin (plus Metformin): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2015 [34]. 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 – Albiglutid 19. März 2015 Siehe auch	Fazit: a) In der 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 Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt b1) In der Zweifachkombination mit Metformin Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist,</i>

IQWiG, 2014 [68].	ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Hinweis für einen geringen Zusatznutzen. b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber Metformin und Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) gegenüber Metformin und Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2015 [36]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine	Fazit: a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung alleine nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dulaglutid vom 16. Juli 2015 Siehe auch IQWiG, 2014 [74]; IQWiG, 2014 [66]	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) In der Zweifachkombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert: b1) In der Zweifachkombination mit Metformin: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin in Kombination mit Glimepirid: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin): Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) In der Dreifachkombinationstherapie mit zwei oralen Antidiabetika, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber Metformin und Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) In Kombination mit Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum,

	wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
G-BA, 2015 [48]. 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 – Canagliflozin/Metformin 5. Februar 2015 Siehe auch G-BA, 2015 [53]; IQWiG, 2014 [71]	Fazit: a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 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 Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [39]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec 16. Oktober 2014 Siehe auch IQWiG, 2014 [80]	Fazit: a) Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Humaninsulin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: Zweckmäßige Vergleichstherapie: • Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin plus ggf. Metformin (Hinweis: In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne orales Antidiabetikum) im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin (plus ggf. Metformin): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin
G-BA, 2014 [37]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über	Fazit: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombination mit einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin) ist: Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)

die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) 4. Dezember 2014	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin: Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.
G-BA, 2014 [22]. 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 – Canagliflozin 4. September 2014 Siehe auch IQWiG, 2014 [70]; IQWiG, 2014 [64]	Fazit: a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin) Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) BAnz AT 24.12.2014 B3 3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist,

	ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin und Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. e) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Canagliflozin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2014 [23]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach	Fazit: a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. 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: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

§ 35a SGB V – Dapagliflozin/Metformin 7. August 2014 Siehe auch: IQWiG, 2014 [72].	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [47]. 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 1. Oktober 2013 Siehe auch: IQWiG, 2013 [103]; IQWiG, 2013 [63];	Fazit: a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [44]. Beschluss des	Fazit: a) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend

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 – Lixisenatid 5. September 2013 Siehe auch: IQWiG, 2013 [88].	senkt: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Add-on Zweifach-Kombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Add-on Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt. d) Add-on Kombination mit einem Basalinsulin mit oder ohne Metformin, wenn Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [42]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-	Fazit: Zweckmäßige Vergleichstherapie: 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. <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß</i>

RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin (<i>neues Anwendungsgebiet</i>) 16. Mai 2013 Siehe auch IQWiG, 2012 [86]	<i>Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)</i> Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin + Metformin: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatz-nutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).
G-BA, 2013 [43]. 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 21. Februar 2013 Siehe auch: IQWiG, 2011 [87]	Fazit: a) Monotherapie Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt. b) Zweifachkombinationstherapie: Linagliptin + Metformin Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Dreifachkombinationstherapie: Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (<i>Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.
G-BA, 2013 [27]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der	Fazit: Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin (<i>Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht</i>

Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) 1. Oktober 2013 Siehe auch: IQWiG, 2013 [93].	<i>ausreichend wirksam ist</i>). Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
G-BA, 2013 [35]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin 6. Juni 2013 Siehe auch: IQWiG, 2013 [73]; IQWiG, 2013 [60]	Fazit: a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Metformin und Insulin), wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i>

	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) Add-on Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
IQWiG, 2013 [90]. Saxagliptin (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 28. November 2013	Ziel: Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus für das im Juli 2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet der Monotherapie: • Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. • Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Ergebnisse Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Saxagliptin in der Monotherapie zu treffen. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.
G-BA, 2010 [17]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV:	Fazit: I. Die Anlage IV wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt: Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren - auch Gliptine oder Inkretinverstärker genannt - sind orale Antidiabetika. Im März 2007 wurde mit Sitagliptin der erste Vertreter dieser Wirkstoffklasse in Europa zugelassen. Es folgten im September 2007 Vildagliptin und 2009 Saxagliptin. Weitere DPP-4 Inhibitoren wie Alogliptin, Denagliptin, Dutogliptin oder Linagliptin sind in der Entwicklung. In Europa sind Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin als Mono- und teilweise auch als fixe Kombinationspräparate mit Metformin verfügbar. Sie sind für die Behandlung erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Die zugelassenen Anwendungsgebiete beschränken sich auf Patienten, bei denen mit einer Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle

Therapiehinweis
zu **Gliptinen**
bzw. **DPP-4**
Inhibitoren

7. Dezember
2010

erzielt wurde. Außerdem wird grundsätzlich der vorrangige Einsatz von Metformin vorausgesetzt, es sei denn, es besteht eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin. Für die Add-on Kombinationstherapie mit Gliniden oder Alphaglucosidasehemmern sind die DPP-4 Inhibitoren nicht untersucht.

		Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin
Zugelassene Anwendungsgebiete		z.B. Januvia, Xeluvia	z.B. Galvus, Jalra	z.B. Onglyza
		1 x 100 mg ggf. Dosisreduktion mit SH / Insulin	2 x 50 mg, 1x 50 mg mit SH	1 x 5 mg, ggf. Dosisreduktion mit SH
Monotherapie		-Diät und Bewegung allein nicht ausreichend und - Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet	nein	nein
Orale Zweifach-kombination mit	Metformin	Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin nicht ausreichend	trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen Metformin unzureichend eingestellt	Metformin-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend
	Sulfonylharnstoff (SH)	- Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem SH in der höchsten vertragenen Dosis nicht ausreichend und - Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet	- Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines SH unzureichend und - Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet	- SH-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend - Metformin ungeeignet
	Thiazolidindion (TZD)*	- Anwendung eines TZD* angebracht und - Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem TZD* nicht ausreichend	- ungenügende Blutzuckereinstellung und - Patient für Anwendung eines TZD* geeignet	- Patient für die Anwendung eines TZDs* geeignet - TZD*-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend

	<table><tr><td rowspan="2">Orale Dreifach-kombination mit</td><td>SH und Metformin</td><td>Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit SH und Metformin nicht ausreichend</td><td>nein</td><td>nein</td></tr><tr><td>TZD* und Metformin</td><td>Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit TZD* und Metformin nicht ausreichend</td><td>nein</td><td>nein</td></tr><tr><td colspan="2">zusätzlich zu Insulin</td><td>Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend</td><td>nein</td><td>nein</td></tr></table> * Nach Verordnungsausschluss der Glitazone (TZD) in den Arzneimittelrichtlinien und Vertriebeinstellung von Rosiglitazon durch Anordnung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte, stellt die Kombinationstherapie mit Glitazonen keine alternative Behandlungsoption mehr dar.	Orale Dreifach-kombination mit	SH und Metformin	Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit SH und Metformin nicht ausreichend	nein	nein	TZD* und Metformin	Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit TZD* und Metformin nicht ausreichend	nein	nein	zusätzlich zu Insulin		Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend	nein	nein
Orale Dreifach-kombination mit	SH und Metformin		Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit SH und Metformin nicht ausreichend	nein	nein										
	TZD* und Metformin	Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit TZD* und Metformin nicht ausreichend	nein	nein											
zusätzlich zu Insulin		Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend	nein	nein											
G-BA, 2010 [55]. Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Siehe auch: IQWiG, 2008 [79].	Fazit: Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2008. Verordnungsausschluss der Glitazone: „Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.“														
IQWiG, 2009 [85]. Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 26.02.2009 Siehe auch G-BA, 2010 [54]	Fazit: Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander. Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.														
G-BA, 2008 [50]. Bekanntmachung eines Beschlusses des	Fazit: „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														

Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 10. April 2008 Siehe auch IQWiG, 2005 [84].	medizinisch begründeten Einzelfällen Insulinanaloga ausnahmsweise weiterhin verordnet werden können.“
G-BA, 2008 [19]. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide 19. Juni 2008/16. Oktober 2008 Siehe auch IQWiG, 2007 [69]	Fazit: Unwirtschaftlichkeit von Exenatide: „Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich.“

Cochrane Reviews

Shyangdan DS et al., 2011 [119]. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus	1. Fragestellung To assess the effects of glucagon-like peptide analogues in patients with type 2 diabetes mellitus.
	2. Methodik Population: Pat (>18 J) mit DM Typ 2 Intervention: GLP-1 analogue (auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff) Komparator: placebo, insulin, an oral anti-diabetic agent, or another GLP-1 analogue Endpunkt: <u>Primary outcomes:</u> HbA1C, Hypoglykämie, Gewicht <u>Secondary outcomes:</u> HRQoL, Adverse events, mortality, morbidity (both specific to diabetes such as retinopathy or nephropathy, and cardiovascular morbidity, for example angina pectoris, myocardial infarction, heart failure, stroke, peripheral vascular disease), blood pressure, fasting blood glucose and post-prandial glucose, plasma lipids, beta-cell function Studiendauer: mind. 8 Wochen Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche: bis März 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 (n=6,899) Qualität der Studien/ Risk of bias: Cochrane risk of bias tool
	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien</u>

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
A - Rosenstock 2009	?	?	+	+	+
E - Bergenstal 2010	+	+	+	+	+
E - Blevins 2011	+	?	-	+	+
E - Diamant 2010	+	+	-	+	+
E - Drucker 2008	?	?	-	+	+
Lixi - Ratner 2010	+	+	+	+	+
L - Kaku 2010	?	?	+	+	+
L - LEAD 1 Marre 2009	?	?	+	+	+
L - LEAD 2 Nauck 2009	+	+	+	+	+
L - LEAD 4 Zinman 2009	+	+	+	+	+
L - LEAD 5 Russell-J 2009	+	+	?	+	+
L - LEAD 6 Buse 2009	?	+	-	+	+
L - Pratley 2010	+	+	-	+	+
LY2189265 -Umpierrez 2011	+	?	+	+	+
L - Yang 2010	?	?	+	+	+
T - Nauck 2009	+	+	+	+	+
T - Ratner 2010	+	?	+	+	+

(Darstellung nur für **Exanatide and Liraglutid**)

Exanatide

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

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

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

Exenatide versus insulin (glargine) 1 trial

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

Liraglutide

Liraglutide (0.9 mg) versus placebo, 1 trial

HbA1c: The reduction in HbA1c level at end of the study was significantly greater with 0.9 mg liraglutide than with 0.6 mg liraglutide (-

	1.56% versus -1.46%) or placebo (-1.56% versus -0.4%). <u>Liraglutide (1.2 mg) versus placebo, 3 trials</u> <i>HbA1c</i>: The overall mean difference was -1.15 (95% CI -1.33 to -0.96, $P < 0.00001$) <u>Liraglutide (1.8 mg) versus placebo, 4 trials</u> <i>HbA1c</i>: difference of -1.15 (95% CI -1.31 to -0.99, $P < 0.00001$) <u>Liraglutide (1.8 mg) versus insulin (glargine) 1 trial</u> <i>HbA1c</i>: 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). <u>Liraglutide versus sulphonylurea (glimepiride) 2 trials</u> <i>HbA1c</i>: no significant difference between 1.2 or 1.8 mg liraglutide and glimepiride. GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist <u>GLP-1 agonist versus GLP-1 agonist (exenatide vs liraglutide), 1trial</u> <i>HbA1c</i>: significantly more reduced with liraglutide (-1.22% versus -0.79%, mean difference 0.33 (95% CI 0.11 to 0.55, $P < 0.0001$). <u>Summary:</u> In comparison with placebo, all GLP-1 agonists reduced glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c) levels by about 1%. Exenatide 2 mg once weekly and liraglutide 1.8 mg reduced it by 0.20% and 0.24% respectively more than insulin glargine. Exenatide 2 mg once weekly reduced HbA1c more than exenatide 10 µg twice daily, sitagliptin and pioglitazone. Liraglutide 1.8 mg reduced HbA1c by 0.33% more than exenatide 10 µg twice daily. Liraglutide led to similar improvements in HbA1c compared to sulphonylureas but reduced it more than sitagliptin and rosiglitazone. Both exenatide and liraglutide led to greater weight loss than most active comparators, including in participants not experiencing nausea. Hypoglycaemia occurred more frequently in participants taking concomitant sulphonylurea. GLP-1 agonists caused gastrointestinal adverse effects, mainly nausea. These adverse events were strongest at the beginning and then subsided. Beta-cell function was improved with GLP-1 agonists but the effect did not persist after cessation of treatment.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Studies were mostly of short duration, usually 26 weeks. Both exenatide and liraglutide led to greater weight loss thanmost active comparators, including in participants not experiencing nausea. Hypoglycaemia occurred more frequently in participants taking concomitant

	sulphonylurea. GLP-1 agonists caused gastrointestinal adverse effects, mainly nausea. These adverse events were strongest at the beginning and then subsided. Beta-cell function was improved with GLP-1 agonists but the effect did not persist after cessation of treatment. None of the studies was long enough to assess long-term positive or negative effects.

Systematische Reviews

Gu J et al., 2016 [57]. The efficacy and safety of liraglutide added to metformin in patients with diabetes: a metaanalysis of randomized controlled trials	1. Fragestellung In this study we conducted a meta-analysis to compare the efficacy and safety of liraglutide plus metformin with other drugs in patients with T2DM.
	2. Methodik Population: adult patients with T2DM [HbA1c between either 6.5 or 7.0 and either 10.0 or 11.0%, depending on previous treatment] Intervention: Liraglutide plus metformin Komparator: antidiabetic therapy or placebo Endpunkt: HbA1c, bodyweight, fasting plasma glucose (FPG), postprandial plasma glucose (PPG), systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Feb. 2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 RCTs (N= 4,657) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale Heterogenität: I^2 statistic of < 25%, ~50%, ~75%, ~100% are considered to have no, low, moderate, and high degree of heterogeneity
	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:</u> 5 Studien = Jadad Score 3; 4 Studien = Jadad Score 4 (Any study with a score ≥ 3 is considered to be of high quality)

Study	Year	Intervention
Nauck M ¹⁹	2009	0.6 mg liraglutide
		1.2 mg liraglutide
		1.8 mg liraglutide
		4 mg glimepiride
		Placebo
Russell-Jones D ²⁰	2009	1.8 mg liraglutide
		Placebo
		24 IU insulin glargine
Dungan KM ⁴¹	2014	1.8 mg liraglutide
		1.5 mg dulaglutide
Ma ZJ ⁴²	2015	1.8 mg liraglutide
		NPH
Davies M ⁴³	2011	1.2 mg liraglutide
		1.8 mg liraglutide
		100 mg sitagliptin
Brady EM ⁴⁴	2014	1.2 mg liraglutide
		4 mg glimepiride
Yang W ⁴⁵	2011	0.6 mg liraglutide
		1.2 mg liraglutide
		1.8 mg liraglutide
		4 mg glimepiride
Charbonnel B ⁴⁶	2013	1.2 mg liraglutide
		100 mg sitagliptin
Pratley R ⁴⁰	2011	1.2 mg liraglutide
		1.8 mg liraglutide
		100 mg sitagliptin

Ergebnisse (9 RCTs)

(1) Change in HbA1c

- **Liraglutide plus metformin significantly decreased HbA1c** compared with control (placebo, sitagliptin, glimepiride, dulaglutide, insulin glargine, and NPH) (WMD = -0.36 %, 95%CI: - 0.57%, - 0.14%; P = 0.001).
- Liraglutide (1.8 mg/day) plus metformin significantly lowered HbA1c compared with sitagliptin (WMD = - 0.60%, 95%CI: - 0.62%, - 0.58%; P < 0.001), dulaglutide (WMD = -0.06%, 95%CI: - 0.07%, - 0.05%; P < 0.001), and insulin glargine (WMD = - 0.24%, 95%CI: - 0.26%, - 0.22%; P < 0.001), but not glimepiride (WMD = 0.00%, 95%CI: - 0.03%, 0.03%; P = 0.936)
- Liraglutide (1.2 mg/day) plus metformin notably decreased HbA1c compared with sitagliptin (WMD = -0.28%, 95%CI: -0.47%, - 0.10%; P < 0.001), but not glimepiride (WMD = - 0.01%, 95%CI: - 0.11%, 0.08%; P = 0.807)
- Liraglutide (0.6 mg/day) plus metformin notably decreased HbA1c compared with placebo (WMD = - 0.80%, 95%CI: - 0.83%, - 0.77%; P < 0.001), but increased HbA1c compared with glimepiride (WMD = 0.30%, 95%CI: 0.27%, 0.33%; P < 0.001)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This meta-analysis investigated the efficacy and safety of liraglutide in

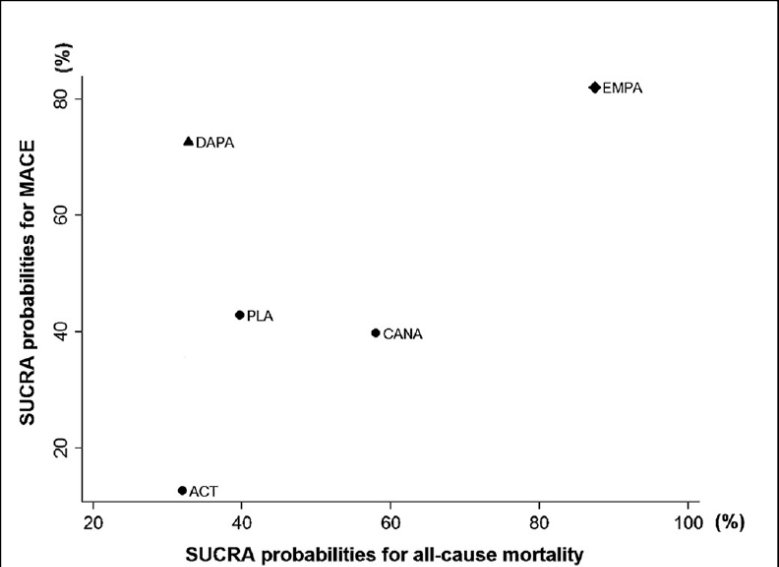
	combination with metformin, compared to other therapies for patients with T2DM. Overall, the results of our study suggest that compared with other therapies, liraglutide in combination with metformin showed greater reduction in terms of HbA1c levels, body weight, FPG, and PPG, and similar changes in SBP and DBP. In addition, when used as add-on therapy to metformin, liraglutide did not increase the risk of hypoglycemia, but induced a higher incidence of gastrointestinal disorders. However, considering the potential limitations in this study, more large-scale, well-conducted RCTs are needed to identify our findings.
Zaccardi F et al., 2016 [128]. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis	1. Fragestellung To assess the comparative efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors in adults with type 2 diabetes.
	2. Methodik Population: adults with type 2 diabetes Intervention: canagliflozin, dapagliflozin or empagliflozin Komparator: placebo or other glucose-lowering drugs Endpunkt: HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), body weight (primary outcomes); systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, LDL and HDL cholesterol, and triglycerides. Safety outcomes Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis November 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 38 RCTs (N=23,997) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool Heterogenität: I² statistic
	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:</u> Overall, the risk of bias for the domains included in the Cochrane risk assessment tool were judged to be low, high and unclear in 89.5, 1.8 and 8.7% of the cases, respectively. The risk of bias was high or unclear in 1.8, 10.8 and 16.7% of canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin RCTs, respectively. <u>Ergebnisse</u> (1) Change in HbA1c <i>Ergebnisse aus der Metaanalyse</i> – Direct pairwise random-effects meta-analyses showed significant reductions in HbA1c versus placebo, from –0.9% (95% CI –1.0 to –0.7) or –9.8mmol/mol (95% CI –10.9 to –7.6) for canagliflozin 300mg to –0.6% (95% CI –0.7 to –0.4) or –6.5mmol/mol (95% CI –7.6 to –4.4) for dapagliflozin 5mg – compared with other glucose-lowering drugs (sulphonylureas,

	DPP-4 inhibitors or metformin), pairwise differences ranged from a significant reduction of -0.3% (95% CI -0.5 to -0.1) or -3.3mmol/mol (95% CI -5.4 to -1.1), comparing dapagliflozin 10mg with DPP-4 inhibitors, to a non-significant increase of 0.1% (95% CI -0.1 to 0.2) or 1.1mmol/mol (95% CI -1.1 to 2.2) for empagliflozin 10mg versus metformin <i>Ergebnisse aus der Netzwerk-Meta-Analyse</i> - Comparisons among SGLT2 inhibitors showed greater HbA1c reductions with canagliflozin 300mg compared with all other SGLT2 drugs [from -0.3% (-3.3mmol/mol) vs dapagliflozin 5mg to -0.1% (-1.1mmol/mol) vs canagliflozin 100 mg] and no significant differences between dapagliflozin and empagliflozin at different doses (2) Safety - Among SGLT2 inhibitors, canagliflozin at both doses significantly increased the risk of hypoglycaemia compared with dapagliflozin 10mg (ORs 1.5) and empagliflozin 10mg (ORs 1.4; Table 3). In a sensitivity analysis excluding studies with insulin or sulphonylurea as background therapy, canagliflozin at both doses increased the risk of hypoglycaemia compared with dapagliflozin 10mg (ORs 1.7 to 1.9), although no significant differences were found versus placebo for all SGLT2 inhibitors 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In conclusion, SGLT2 inhibitors improved cardiometabolic markers in patients with type 2 diabetes, with canagliflozin 300mg generally performing better than other inhibitors; however, they increased the risk of genital infection. RCTs with direct SGLT2 comparisons would further delineate their comparative efficacy and tolerability. Moreover, given their effects on blood pressure and lipoproteins, ongoing RCTs with cardiovascular outcomes will clarify whether changes in intermediate biomarkers would also translate into a reduction in relevant vascular complications confirming early positive results of this class of glucose-lowering agents
Wang Y et al., 2016 [126]. An overview of the effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor monotherapy on glycemic and other clinical	1. Fragestellung We aimed to determine the effect of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor monotherapy on glycemic and other clinical laboratory parameters versus other antidiabetic medications or placebo therapy in patients with type 2 diabetes mellitus 2. Methodik Population: Intervention: SGLT2 inhibitor monotherapy Komparator: placebo or active control Endpunkt:

laboratory parameters in type 2 diabetes patients	Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Dezember 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 RCTs Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool Heterogenität: Cochran's Q und I^2 If heterogeneity was found, a random-effects model that included weighting of the trials was used ($P, 0.10$). If heterogeneity was not found, a fixed-effects model with weighting of the trials was used. 3. Ergebnisdarstellung <u>Hinweis:</u> es werden ausschließlich die Studien dargestellt, die sich gegen einen aktiven Komparator vergleichen (N=3 RCTs = 850 Patienten). 2 Studien: SGLT2 inhibitor vs. Metformin 1 Studie: SGLT2 inhibitor vs. Pioglitazone <u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:</u> The assessment of quality were inadequate descriptions of blinding of outcome assessment (eleven trials), inadequate descriptions of the randomization sequence (ten trials), inadequate descriptions of the allocation concealment or the blinding of participants or personnel (eight trials for each variable), and discrepancies between the variables mentioned in the methodology section and those reported in the results section (two trials). <u>Ergebnisse:</u> (1) Change in HbA1c - No significant difference was found for patients receiving SGLT2 inhibitor treatment compared with those receiving active control ($P=0.60$; I^2 0%) (2) Change in Body weight - not statistically significant (-10, [95% CI, -0.27, 0.07], $P=0.25$; I^2 0%) (3) Overall adverse events - No significant difference in risk was found for SGLT2 inhibitors versus active control for overall adverse events, discontinuations due to adverse events, serious adverse events, and adverse events related to treatment. Heterogeneity for the overall adverse events was 29.6%, whereas it was 0% for adverse events related to treatment, serious adverse events, and discontinuations due to adverse events (I^2 Heterogeneity for the overall adverse events was 29.6%, whereas it was 0% for adverse events related to treatment, serious adverse events, and discontinuations due to adverse events) - The risk of diarrhea was greater for patients receiving active control than those receiving SGLT2 inhibitors (0.33, [95% CI, 0.14, 0.79], $P=0.01$). Similarly, the risk of rash and tendonitis was

	greater for patients receiving active control than those receiving SGLT2 inhibitors ($P=0.05$). In the comparison of adverse events by the preferred term between SGLT2 inhibitors and placebo therapy or active control, no obvious heterogeneity was found within the trials ($I^2=45\%$; $P=0.05$ for all adverse events). 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Overall, SGLT2 inhibitors significantly decreased HbA1c, body weight, and the LDL/HDL ratio. They were also safe and well tolerated. Compared with either placebo therapy or active control, SGLT2 inhibitors posed no risk for discontinuation due to adverse events, serious adverse events, or adverse events related to treatment. However, given the lack of reporting of renal and lipid parameters, more placebo-controlled trials are necessary to determine their effects on these variables, particularly in comparison with other antidiabetic medications. Hinweise FBMed Fazit der Autoren bezieht sich primär auf die Placebovergleiche, die hier nicht dargestellt wurden.
Tang H et al., 2016 [122]. Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Siehe auch: Monami M et al., 2016 [110].	1. Fragestellung We therefore conducted a network metaanalysis of all available RCTs to comprehensively assess the comparative effects of SGLT2 inhibitors on CV safety and mortality and clarify whether potential effects on CV outcomes are a specific drug effect or a class effect. 2. Methodik Population: ≥ 18 years of age with T2DM Intervention: SGLT2 inhibitors als Mono- oder Kombinationstherapie Komparator: placebo, another SGLT2 inhibitor, other active antidiabetic treatments Endpunkt: all-cause mortality, major adverse cardiovascular events (MACE); heart failure or heart failure requiring hospitalization, unstable angina or unstable angina requiring hospitalization, atrial fibrillation, and transient ischemic attack Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Januar 2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 37 RCTs (N= 28,859) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool Heterogenität: I^2 of $<25\%$, $\geq 25\%$ and $<75\%$, and $\geq 75\%$ indicating a low, moderate, and high level of evidence of statistical heterogeneity, respectively. 3. Ergebnisdarstellung Patients were randomly assigned to a SGLT2 inhibitor (canagliflozin, dapagliflozin, or empagliflozin) or control groups (placebo or other active antidiabetic treatments).

	<u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:</u> 30 RCTs reported adequate random sequence generation, and 26 RCTs reported adequate allocation concealment. Masking conditions were high in 2 RCTs, which were both “open label” in their extended periods. In addition, only 1 RCT prespecified CV events as primary outcomes, and none of the studies had incomplete outcome data. All the trials were funded by industry <u>Ergebnisse</u> results of our pairwise meta-analysis were consistent with the results of our network meta-analysis → In the network meta-analyses, low statistical heterogeneity was observed in networks ($\tau^2 = 0$). No loop inconsistency was detected in the loop of comparisons between direct and indirect evidence (all 95% CIs across 0). In addition, no global inconsistency was detected within any network (all $p > 0.05$). Among the 37 trials selected, 34 (involving 26,565 patients with 1,016 events) provided adequate data for MACE outcomes. (1) major adverse cardiovascular events (MACE) (in 34 RCTs) – Empagliflozin was significantly associated with a lower risk of MACE than placebo (OR 0.81, 95% CI 0.70 to 0.93), but there was no significant difference between dapagliflozin (OR 0.81, 95% CI 0.46 to 1.45) or canagliflozin (OR 1.10, 95% CI 0.53 to 2.29) and placebo (2) All-cause mortality (in 37 RCTs) – Only empagliflozin was significantly better at reducing all-cause mortality than placebo (OR 0.67, 95% CI 0.56 to 0.81), and there were no significant differences between the other 2 SGLT2 inhibitors and placebo (canagliflozin: OR 0.85, 95% CI 0.36 to 2.05; dapagliflozin: OR 1.12, 95% CI 0.51 to 2.44) (3) heart failure or heart failure requiring hospitalization – only empagliflozin was associated with lower incidence than placebo (OR 0.65, 95% CI 0.50 to 0.84); the other 2 SGLT2 inhibitors had no effects on this outcome (dapagliflozin: OR 0.60, 95% CI 0.27 to 1.33; canagliflozin: OR 0.68, 95% CI 0.22 to 2.06) – risk of heart failure or heart failure requiring hospitalization was similar between these 3 SGLT2 inhibitors – SGLT2 inhibitors were generally similar to placebo for risks of unstable angina or unstable angina requiring hospitalization, atrial fibrillation, and transient ischemic attack → There was no significant difference in these events between these SGLT2 inhibitors <u>Sensitivitätsanalysen</u> – In the sensitivity analyses restricting to trials with followup of at least 52 weeks (22 RCTs), white patients (34 RCTs) and SGLT2 inhibitors in combination with other active antidiabetic drugs (24 RCTs), the results were unchanged

	 Figure 4. Clustered ranking plot of the network based on the SUCRA probabilities for MACE and any-cause mortality. Each symbol represents a group of treatments that belong to the same cluster. Treatments lying in the upper right corner are considered to be safer than the other treatments for both outcomes. ACT = active treatments; CANA = canagliflozin; DAPA = dapagliflozin; EMPA = empagliflozin; PLA = placebo.
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Our network meta-analysis of all eligible RCTs involving 30,250 patients showed that none of the 3 SGLT2 inhibitors was harmful for CV outcomes or all-cause mortality. For the primary outcomes, only empagliflozin appeared associated with a lower risk of MACE and all-cause mortality compared to placebo, whereas neither dapagliflozin nor canagliflozin was significantly associated with any harm. With respect to secondary outcomes, only empagliflozin had lower risk of heart failure or heart failure requiring hospitalization than placebo, and all 3 SGLT2 inhibitors had similar risk of unstable angina or unstable angina requiring hospitalization, atrial fibrillation, and transient ischemic attack.
Storgaard H et al., 2016 [121]. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and	1. Fragestellung We conducted the present systematic review with meta-analyses of RCTs evaluating the safety and efficacy of the SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin) administered in highest clinically relevant doses for at least 12 weeks compared to placebo or OAD. 2. Methodik Population: adult patients (at least 18 years of age) with type 2 diabetes Intervention: SGLT2-i canagliflozin 300 mg; dapagliflozin 10 mg; empagliflozin 25mg Komparator: placebo or OAD Endpunkt: HbA1c (change from baseline), serious adverse events

Meta-Analysis	(primäre Endpkt.); fasting plasma glucose (FPG) (mmol/L), change in body weight (kg), systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP (mmHg)), heart rate (beats per minute (bpm)), plasma lipid profile (lowdensity lipoprotein (LDL) cholesterol (mmol/L) (which is known to increase the risk of CVD) uvm. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Oktober 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 42 RCTs Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool Heterogenität: Based on the expected clinical heterogeneity, we expected that our analyses would display statistical between-trial heterogeneity ($I^2 > 0\%$). I^2 values were used as a measure of heterogeneity and are reported if they exceeded 30%								
	3. Ergebnisdarstellung <u>Hinweis:</u> es werden ausschließlich die Studien dargestellt, die sich gegen einen aktiven Komparator vergleichen (N=12 RCTs). 4 Studien: canagliflozin versus glimepiride oder sitagliptin 4 Studie: dapagliflozin versus metformin, glipizide oder saxagliptin 4 Studie: <u>empagliflozin versus linagliptin, glimepiride oder sitagliptin</u> <u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:</u> All RCTs had a low risk of bias in the assessment of randomisation (allocation sequence generation and concealment) and were double blind. One RCT was classified as unclear risk of attrition bias Ergebnisse <table><tr><th>Study ID</th><th>Intervention</th><th>Control</th><th>Co-intervention</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Study ID	Intervention	Control	Co-intervention				
Study ID	Intervention	Control	Co-intervention						

RCTs with OAD control			
Cefalu 2013 [89, 90]	Canagliflozin 300 mg	Glimepiride 8 mg	Metformin
Gonzalez 2013 [50]	Canagliflozin 300 mg	Sitagliptin 100 mg	Metformin
Rosenstock 2012 [17]	Canagliflozin 300 mg	Sitagliptin 100mg	Metformin
Scherthner 2013 [91]	Canagliflozin 300 mg	Sitagliptin 100 mg	Metformin, SU
Henry 2012 [92]	Dapagliflozin 10 mg	Metformin 1500 mg	None
List 2009 [51]	Dapagliflozin 10 mg	Metformin 2000 mg	None
Nauck 2011 [93–95]	Dapagliflozin 10 mg	Glipizide 20 mg	Metformin
Rosenstock 2015 [96]	Dapagliflozin 10 mg	Saxagliptin 5 mg	Metformin
DeFronzo 2015 [97]	Empagliflozin 25 mg	Linagliptin 5 mg	Metformin
Lewin 2015 [98]	Empagliflozin 25 mg	Linagliptin 5 mg	None
Ridderstråle 2014 [99, 100]	Empagliflozin 25 mg	Glimepiride 1 to 4 mg	Metformin
Roden 2013 [52]	Empagliflozin 25 mg	Sitagliptin 100 mg	None

BMI, body mass index (kg/m²); HbA1c, glycated haemoglobin A1c

(1) Change in HbA1c

- Analyses of 12 RCTs showed that SGLT2-i were associated with a larger reduction in HbA1c than OAD (-0.20%, -0.28±0.13%). There was between study heterogeneity, evidence of small study effects ($P = 0.0385$), and no difference between subgroups of trials stratified by the OAD ($P = 0.11$).
- We found no difference in HbA1c-reduction between SGLT2-I and metformin (-0.05%, 0.21 to 0.12%, Fig 3), but a larger HbA1c reducing effect of SGLT2-I compared with SU (-0.15%, -0.21 to -0.08%) and DPP-4-i (-0.25%, -0.36 to -0.14%).

(2) Serious adverse events and Non-serious adverse events

- Only a few serious adverse events were recorded and no differences were seen between SGLT2-i versus OAD (1.02, 0.78 to 1.34, 12 RCTs, 6,759 patients).
- SGLT2-i were associated with a decreased risk of non-severe hypoglycaemia compared with SU (0.16, 0.11, 0.22), but not compared with metformin (0.5, 0.18 to 1.43) or DPP-4-i (1.00, 0.49 to 2.02).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

However, our analyses showed evidence of bias and heterogeneity. Likewise, the incidence of serious adverse

Events including mortality, CVD and cancer was not increased as a result of SGLT2-i, but reporting was inconsistent. Several CVD risk factors such as obesity, blood pressure and HDL-cholesterol may be improved by SGLT2-i therapy, whereas the incidences of UTI and GTI

	are increased in the SGLT2-i groups. Additional evidence may therefore be needed to determine the benefit and safety of SGLT2-i. The RCTs included in our review were largely carried out in research hospital settings. Given the high prevalence of type 2 diabetes in the general population, RCTs conducted outside the hospital settings seem warranted.
Singh S et al., 2016 [120]. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis	1. Fragestellung We conducted a systematic review of the literature and a series of paired meta-analyses to assess the differences in glycaemic control, weight change and the risk of hypoglycaemia in adults with type 2 diabetes.
	2. Methodik Population: adults with type 2 diabetes inadequately controlled by OADs Intervention: GLP-1 RA (exenatide 10 µg twice daily, liraglutide 1.2 or 1.8 mg once daily, exenatide 2 mg once weekly (long acting release [LAR]), lixisenatide 20 µg once daily, albiglutide 30 or 50 mg once weekly, and dulaglutide 0.75 or 1.5 mg once weekly plus at least one OAD Komparator: basal insulin (ie, insulin detemir, insulin glargine, insulin degludec, neutral protamine hagedorn [NPH] insulin) plus at least one OAD Endpunkt: efficacy (glycated hemoglobin [HbA1c], weight) and safety outcomes (hypoglycemia, gastrointestinal adverse events). Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis September 2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 RCTs in Systematische Review und 11 RCTs in die Meta-Analyse Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration's tool Heterogenität: I²
	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien:</u> The risk of bias for all trials included is presented in Figure S1, Supporting Information. Selection bias was assessed as unclear in 7 trials for random sequence generation and in 4 trials for allocation concealment. Absence of reporting was the main reason for the decision to assign an RCT as presenting unclear risk of bias. All trials were open label. Attrition bias (see incomplete outcome data) was assessed to be low in 12 trials (percentage of patients lost to follow-up reported as 0%-3% in all arms) and was unclear in 3. Two trials were deemed to have an unclear risk with regard to reporting

Trial name and author	Study duration (weeks)	Intervention
<i>Exenatide 10 µg twice daily vs insulin glargine</i>		
Bunck 2009	52	Exenatide ¹
		Glargine
HEELA (Davies 2009)	26	Exenatide
		Glargine
Heine 2005	26	Exenatide
		Glargine
Gurkan 2014	26	Exenatide
		Glargine
Barnett 2007	32	Exenatide
		Glargine
<i>Exenatide 2 mg once weekly vs insulin glargine</i>		
DURATION-3 (Diamant 2010, 2014)	156	Exenatide
		Glargine
Inagaki 2012	62	Exenatide
		Glargine
<i>Exenatide 2 mg once weekly vs insulin detemir</i>		
Davies 2013	30	Exenatide
		Detemir
<i>Liraglutide 1.8 mg once daily vs insulin glargine</i>		
EAGLE (D'Alessio 2015)	24	Liraglutide
		Glargine
LEAD-5 (Russell-Jones 2009)	26	Liraglutide
		Glargine
<i>Liraglutide 1.8 mg once daily vs insulin degludec</i>		
DUAL-I (Gough 2014, 2015)	52	Liraglutide
		Degludec
<i>Albiglutide 30 mg once weekly vs insulin glargine</i>		
HARMONY4 (Weissman 2014)	156	Albiglutide
		Glargine

TABLE 1 Continued

Trial name and author	Study duration (weeks)	Intervention
<i>Dulaglutide once weekly vs insulin glargine</i>		
AWARD-2 (Giorgino 2015)	78	Dulaglutide 0.75 mg
		Dulaglutide 1.5 mg
		Glargine
Araki 2015	34	Dulaglutide 0.75 mg
		Glargine
<i>Lixisenatide versus insulin glargine</i>		
LixiLan-O (Rosenstock 2016)		Lixisenatide 20 µg
	30	Glargine

Ergebnisse

Eleven trials were included in pair-wise metaanalyses: 5 trials of exenatide 10 µg vs insulin glargine^{19,20,34,37,38}; 2 trials of exenatide 2 mg LAR vs insulin glargine^{29,33}; 2 trials of liraglutide 1.8 mg vs insulin glargine^{36,39}; and 2 trials of dulaglutide 0.75 mg vs insulin glargine^{21,28}

(1) Change in HbA1c

- The once-weekly GLP-1 RAs, exenatide long acting release (LAR)

	and dulaglutide, led to greater, statistically significant mean HbA1c reductions vs basal insulins (exenatide: -0.31% [95% confidence interval -0.42, -0.19], dulaglutide: -0.39% [-0.49, -0.29]) whilst once-daily liraglutide and twice-daily exenatide did not (liraglutide: 0.06% [-0.06, 0.18], exenatide: 0.01% [-0.11, 0.13]). (2) Mean weight – reduction was seen with all GLP-1 RAs while mean weight gain was seen with basal insulins. Interpretation of the analysis of hypoglycaemia was limited by inconsistent definitions and reporting. Because of the limited number of available studies sensitivity analyses to explore heterogeneity could not be conducted. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In conclusion, the current analysis indicates that once-weekly GLP-1 Ras, exenatide LAR and dulaglutide, demonstrate a greater reduction in HbA1c compared to basal insulin after 26 weeks of treatment. Once- or twice-daily GLP-1 RAs, liraglutide and exenatide, also demonstrate a reduction in HbA1c, but these changes were similar to those seen with basal insulin. Treatment with all GLP-1 RAs results in significant reduction in bodyweight as compared to basal insulins. However, clarity and consistency is required in defining hypoglycaemia in clinical trials, to allow meaningful conclusions to be inferred for this outcome when comparing GLP-1 RAs with basal insulin.
Palmer SC et al., 2016 [113]. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes A Meta-analysis	1. Fragestellung To estimate the relative efficacy and safety associated with glucose-lowering drugs including insulin 2. Methodik Population: Intervention/ Komparator: metformin, sulfonylurea, thiazolidinedione, DPP-4 inhibitor, SGLT2 inhibitor, GLP-1 receptor agonist, basal insulin, meglitinide, and α-glucosidase inhibitor. Trials in which basal-bolus and prandial insulin regimens were compared with the specified drug classes of interest or placebo or standard therapy were also included. Endpunkt: cardiovascular mortality; all-cause mortality, myocardial infarction, stroke, hemoglobinA1c(HbA1C) level, and treatment failure (lack of efficacy or need for rescue treatment). Secondary individual safety end points were serious adverse events, hypoglycemia, and body weight. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis März 2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 301 RCTs (N=118.094) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool Heterogenität: heterogeneity variance for the network (tau [τ]) with an

	empirical distribution of heterogeneity variances, considering the range of expected treatment estimates (ORs and SMDs), in which values of τ from 0.1 to 0.5 were reasonable, 0.5 to 1.0 were considered fairly high, and greater than 1.0 represented fairly extreme heterogeneity. 3. Ergebnisdarstellung In 177 trials (56 598 patients), drugs were given as monotherapy; in 109 trials (53 030 patients), drugs were added to metformin; and in 29 trials (10 598 patients), drugs were added to metformin and sulfonylurea therapy <u>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien</u> Overall, the risk of bias was high or unclear for random sequence generation in 208 trials (69.1%); concealment of treatment allocation in 232 trials (77.1%); masking of participants, masking of investigators, or both in 96 trials (31.9%); masking of outcome assessment in 281 trials (93.4%); completeness of outcome reporting in 179 trials (59.5%); and selective reporting of outcomes in 172 trials (57.5%). The trial sponsor was involved in authorship, data management, or both in 190 trials (63.1%). <u>Ergebnisse</u> – A total of 301 clinical trials (1 417 367 patient-months) were included; 177 trials (56 598 patients) of drugs given as monotherapy; 109 trials (53 030 patients) of drugs added to metformin (dual therapy); and 29 trials (10 598 patients) of drugs added to metformin and sulfonylurea (triple therapy). (1) cardiovascular or all-cause mortality – There were no significant differences in associations between any drug class as monotherapy, dual therapy, or triple therapy with odds of cardiovascular or all-cause mortality. (2) Change in HbA1c – Compared with metformin, sulfonylurea (standardized mean difference [SMD], 0.18 [95%CI, 0.01 to 0.34]), thiazolidinedione (SMD, 0.16 [95%CI, 0.00 to 0.31]), DPP-4 inhibitor (SMD, 0.33 [95%CI, 0.13 to 0.52]), and α-glucosidase inhibitor (SMD, 0.35 [95%CI, 0.12 to 0.58]) monotherapy were associated with higher HbA1C levels. – Sulfonylurea (odds ratio [OR], 3.13 [95%CI, 2.39 to 4.12]; risk difference [RD], 10% [95%CI, 7% to 13%]) and basal insulin (OR, 17.9 [95%CI, 1.97 to 162]; RD, 10% [95%CI, 0.08% to 20%]) were associated with greatest odds of hypoglycemia. – When added to metformin, drugs were associated with similar HbA1C levels, while SGLT-2 inhibitors offered the lowest odds of hypoglycemia (OR, 0.12 [95%CI, 0.08 to 0.18]; RD, -22% [-27% to -18%]). – When added to metformin and sulfonylurea, GLP-1 receptor

	agonists were associated with the lowest odds of hypoglycemia (OR, 0.60 [95%CI, 0.39 to 0.94]; RD, -10% [95%CI, -18% to -2%]). 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Among adults with type 2 diabetes, there were no significant differences in the associations between any of 9 available classes of glucose-lowering drugs (alone or in combination) and the risk of cardiovascular or all-cause mortality. Metformin was associated with lower or no significant difference in HbA1C levels compared with any of the other drug classes. All drugs were estimated to be effective when added to metformin. These findings are consistent with American Diabetes Association recommendations for using metformin monotherapy as initial treatment for patients with type 2 diabetes and selection of additional therapies based on patient-specific considerations. In this systematic review with network meta-analysis, risks of cardiovascular and all-cause mortality were not different between any glucose-lowering drugs alone or in combination. Metformin was associated with lower or similar HbA1C levels compared with all other drugs given as monotherapy. All drugs were estimated to be effective when added to metformin.
Abd El Aziz et al., 2016 [1]. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or longacting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients	1. Fragestellung To study differences in clinical outcomes between initiating glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RAs) vs insulin treatment in patients with type 2 diabetes treated with oral glucose-lowering medications (OGLM). 2. Methodik Population: type 2 diabetic patients on a background treatment of oral glucose-lowering medications Intervention: GLP-1 RA Komparator: long-acting or pre-mixed insulin Endpunkt: The primary endpoint was the difference in HbA1c reduction between baseline value and study end comparing GLP-1 RA and insulin treatment (Δ). Secondary endpoints were mean change from baseline in fasting plasma glucose, bodyweight, blood pressure, heartrate, serum lipid and lipoprotein concentrations and the proportion of patients experiencing episodes of hypoglycaemia. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): nicht angegeben Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 studies (23 publications) (n = 7.484) Qualitätsbewertung der Studien: The quality of publications eligible for the present analysis was judged according to the Jadad score. Fast alle Publikationen wurden mit Jadad-Score = 3 bewertet.

3. Ergebnisdarstellung

Study	Study duration (weeks)	Study medication	Comparator	Background treatment (at randomization)	% of patients treated with sulfonylureas (SU)	Sample size GLP-1 RA/Insulin (n)
GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) vs basal insulin (+ oral glucose-lowering medication)						
Short-acting GLP-1 RAs						
Heine et al. 2005 ³⁰	26	Exenatide b.i.d. ¹	Insulin <i>glargine</i>	Met ² + SU	100	282/267
Barnett et al. 2007 ³¹	16	Exenatide b.i.d.	Insulin <i>glargine</i>	Met or SU	44.9	68/70
Nauck et al. 2007 ³²	52	Exenatide b.i.d.	BIA ³ 70/30 b.i.d.	Met + SU	100	253/248
Bergental et al. 2009 ³³	24	Exenatide b.i.d.	BIA 70/30 q.d. or b.i.d.	Met + SU	100	124/124/124 ⁴
Bunck et al. 2009 ³⁴	52	Exenatide b.i.d.	Insulin <i>glargine</i>	Met	0	36/33
Davies et al. 2009 ³⁵	26	Exenatide b.i.d.	Insulin <i>glargine</i>	Met/SU/TZD ⁵	85.3	118/117
Gallwitz et al. 2011 ³⁶	26	Exenatide b.i.d.	BIA 70/30 q.d.	Met	0	181/173
Long-acting GLP-1 RAs						
Diamant et al. 2010 ³⁷	26	Exenatide q.w. ⁷	Insulin <i>glargine</i>	Met ± SU	30.0	233/223
Inagaki et al. 2012 ³⁸	26	Exenatide q.w.	Insulin <i>glargine</i>	BG ⁸ ± TZD	59.7	215/212
Davies et al. 2013 ³⁹	26	Exenatide q.w.	Insulin <i>glargine</i>	Met ± SU	-. ⁶	111/105
Weissman et al. 2014 ⁴⁰	52	Albiglutide q.w.	Insulin <i>glargine</i>	Met ± SU	81.8	504/241
Russell-Jones et al. 2009 ⁴¹	26	Liraglutide q.w.	Insulin <i>glargine</i>	Met + SU	100	230/232
D'Alessio et al. 2015 ⁴²	24	Liraglutide q.w.	Insulin <i>glargine</i>	Met ± SU	68.3	481/484
Gough et al. 2015 ⁴³	52	Liraglutide q.w.	Insulin <i>glargine</i>	Met ± TZD	0	414/413
Araki et al. 2015 ⁴⁴	26	Dulaglutide q.w.	Insulin <i>glargine</i>	BG ¹⁰ and/or SU	64.0	181/180
Giorgino et al. 2015 ⁴⁵	78	Dulaglutide q.w.	Insulin <i>glargine</i>	Met + SU	100	273/272/262 ¹¹
GLP-1 RAs vs. rapid-acting insulin (+ basal insulin)						
Diamant et al. 2014 ⁴⁶	30	Exenatide b.i.d.	Insulin <i>lispro</i> t.i.d.	Met	0	315/312
Mathieu et al. 2014 ⁴⁷	26	Liraglutide q.d.	Insulin <i>aspart</i> q.d.	Met	0	88/89
Rosenstock et al. 2014 ⁴⁸	26	Albiglutide q.d.	Insulin <i>lispro</i> t.i.d.	Met, TZD, SU, PIO ¹² , AGI ¹³	5.3	285/281

¹ Bis in die = twice a day.

² Metformin.

³ BIA = Biphasic insulin aspart.

⁴ Numbers are given for the study arms exenatide b.i.d./BIA 70/30 q.d./BIA 70/30 b.i.d.

⁵ Met + SU or Met + TZD (thiazolidinedione) or SU + TZD or Met + SU + TZD.

⁶ No precise numbers given.

⁷ q.w. = once weekly.

⁸ Biguanide derivate.

⁹ Median.

¹⁰ Patients were receiving metformin or buformin.

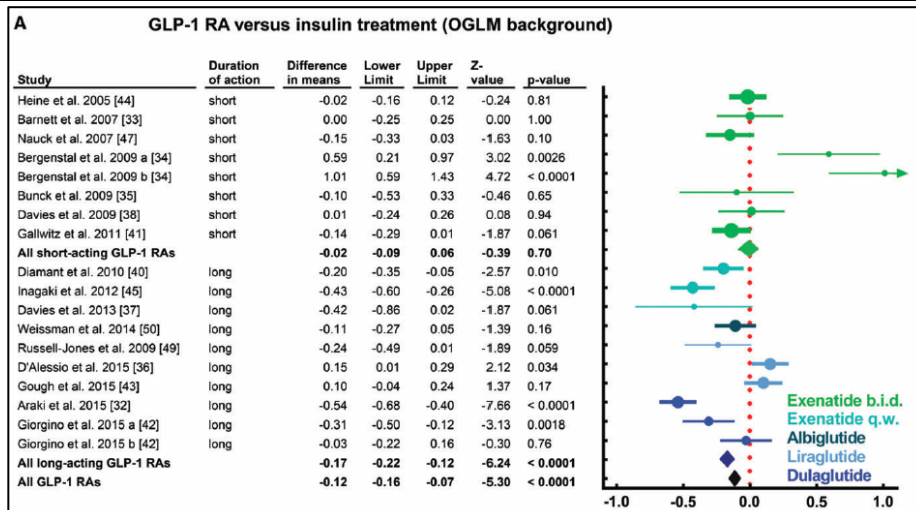
¹¹ Numbers are given for the study arms dulaglutide q.w. 1.5 mg/dulaglutide q.w. 0.75 mg/insulin *glargine*.

¹² Pioglitazone.

¹³ α-glucosidase inhibitors.

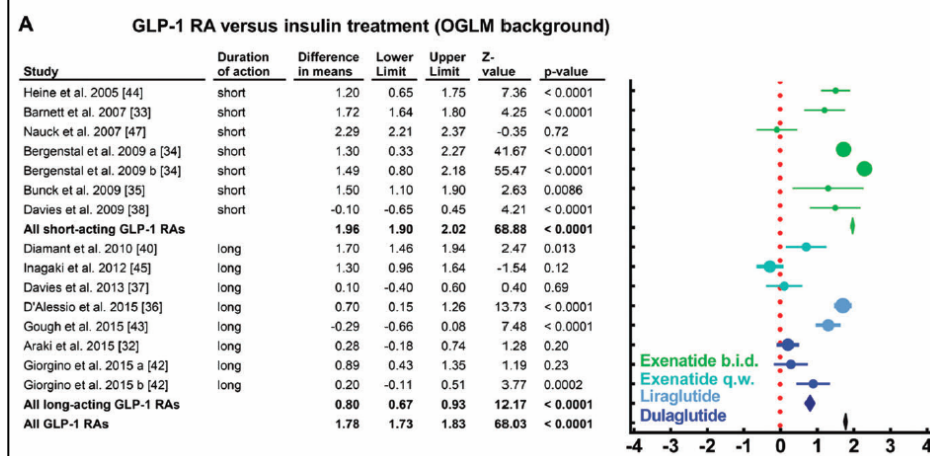
Glycaemic control

Short-acting GLP-1 receptor agonists had a similar effect on HbA1c concentrations compared to insulin treatment (Δ ; -0.02% [95% CI -0.09 to 0.06 , $P = .70$]), while long-acting GLP-1 RAs caused a significantly greater reduction than insulin treatment (Δ -0.17% [95% CI -0.22 to -0.12 , $P < .001$]). All GLP-1 RAs taken together caused a reduction greater than that with insulin treatment by Δ -0.12% (95% CI -0.16 to -0.07 , $P < .0001$).



Meta-analysis (Forest plot) depicting the difference between GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA) and insulin treatment regarding a change between baseline and study end in glycated haemoglobin

Basal insulin was superior to GLP-1 RAs in lowering fasting plasma glucose (Figure 2). The difference between short-acting GLP-1 RAs and insulin treatment was greater than that comparing longacting compounds and insulin treatment (Δ 2.0 mmol/L [95% CI 1.9- 2.0, P < .001] and Δ 0.8 [95% CI .7-.9, P < .0001], respectively). A comparison of all GLP-1 RAs and insulin treatment resulted in a difference of Δ 1.8 mmol/L (95% CI 1.7-1.8, P < .0001).



Meta-analysis (Forest plot) depicting the difference between GLP-1 receptor agonist and insulin treatment regarding a change between baseline and study end in fasting plasma glucose.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The results of the present meta-analysis indicate that GLP-1 RAs have a similar impact on the reduction of HbA1c values, when compared to treatment with simple insulin regimens such as "bedtime" basal insulin once daily or twice daily premixed insulin. If anything, overall glycaemic control was slightly better with GLP-1 RAs than with insulin treatment (Figure 1). This was more obvious, in studies using

	long-acting GLP-1 RAs, while short-acting GLP-1 RAs lead to glycaemic control similar to that of insulin treatment. Glycaemic control was better with (particularly long-acting) GLP-1 RAs, although fasting plasma glucose was better controlled by insulin, especially in comparison to short-acting GLP-1 RAs. This may be considered to be expected, as (especially basal) insulin mainly addresses the control of fasting glucose concentrations. The apparent discrepancy between differences in HbA1c control (better with GLP-1 RA) and the control of fasting plasma glucose (better with insulin regimens) implies a more effective prevention of post-prandial glycaemic excursions with GLP-1 RAs, in line with mechanistic studies showing a reduction in meal-related glucose increments with GLP-1 RAs. Another finding of our present analysis is a small, but robust, reduction in LDL cholesterol with GLP-1 RAs, but not with insulin therapy, resulting in a statistically significant difference in favour of GLP-1 RAs.
Andersen SE et al., 2016 [5]. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis	1. Fragestellung The risk of hypoglycaemia may differ among sulphonylureas (SUs), but evidence from head-to-head comparisons is sparse. Performing a network meta-analysis to use indirect evidence from randomized controlled trials (RCTs), we compared the relative risk of hypoglycaemia with newer generation SUs when added to metformin. 2. Methodik Population: patients with T2DM aged 18 or older, who had received metformin monotherapy ≥ 1000 mg for at least 4 weeks and required add-on therapy with another oral antihyperglycaemic agent due to inadequate control (HbA1C $> 6.5\%$ (47.5 mmol/mol)) Intervention: glimepiride, gliclazide, glibenclamide (glyburide), glipizide Komparator: placebo or an oral non-SU agent Endpunkte: overall hypoglycaemia of any severity, severe hypoglycaemia, mean change in HbA1C and change in body weight Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): inception until 8 January 2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 27 RCTs (n = 16.260) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad 3. Ergebnisdarstellung Our primary network meta-analysis for hypoglycaemia was based on data from 27 studies. The inconsistency and notesplit models revealed no statistically significant inconsistency between direct and indirect evidence. The network meta-analyses were performed using a Bayesian

Markov-chain Monte Carlo method

Jadad score was 4 out of 5, most often due to missing information about the randomization (15 trials) or blinding (12 trials). No definition of hypoglycaemia was mentioned in 1 out of 11 trials rated 5 out of 5 and in 2 out of 5 trials rated 4 out of 5 in Jadad. Nine trials provided no definition of severe hypoglycaemia, one of which rated 5 out of 5 and two of which rated 4 out of 5 in Jadad. Visual inspection of comparison-adjusted funnel plots did not suggest any small study effects or publication bias.

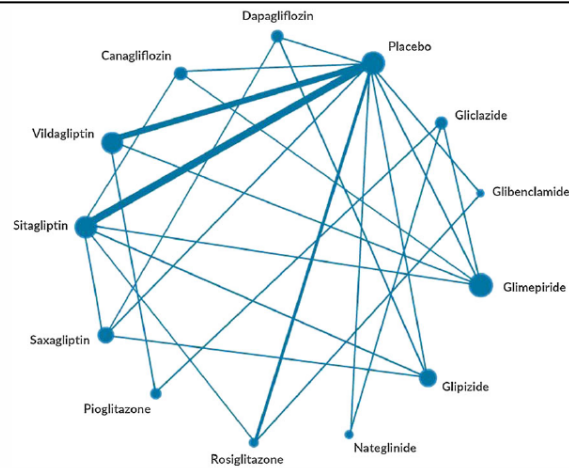


Figure 2

The evidence network of eligible comparisons for hypoglycaemia. The width of the lines is proportional to the number of trials comparing each pair of treatments, and the area of each node is proportional to the number of randomized participants (sample size)

Study	Group ^a	No.	Mean age (y)	Female (%)	Known duration of diabetes (y)	HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} (mmol/mol)	Fasting plasma glucose, (mmol l ⁻¹)
Fonseca <i>et al.</i> [47]	Rosiglitazone	1	58.3 (8.8)	32	8.3 (6.3)	8.9 (1.3)	73.8	12.2 (3.1)
	Placebo	116	58.8 (9.2)	26	7.3 (5.7)	8.6 (1.3)	70.5	11.9 (2.9)
Charpentier <i>et al.</i> [43]	Glimepiride	147	Median 56.8	42	Median 5.6	6.4 (1.1)	46.4	10.4 (1.8)
	Placebo	75	Median 56.7	40	Median 7.0	7.8 (1.2)	61.7	10.6 (1.8)
Marre <i>et al.</i> [52]	Glibenclamide	101	58.0 (13.0)	51	5.9 (5.4)	7.9 (1.6)	62.8	10.7 (3.0)
	Placebo	104	57.5 (11.5)	40	5.4 (4.9)	8.1 (1.8)	65.0	11.0 (3.2)
Marre <i>et al.</i> [53]	Nateglinide	160	57.3 (10.5)	39	6.8 (5.5)	8.2 (NR)	66.1	9.9 (2.5) ^b
	Placebo	152	56.4 (10.3)	45	6.5 (6.5)	8.3 (NR)	67.2	10.1 (2.5) ^b
Scherthaner <i>et al.</i> [22]	Glibenclamide	405	60.5 (9.9)	49	5.6 (5.9)	8.4 (1.1)	68.3	10.2 (2.6)
	Placebo	440	60.6 (10.5)	48	5.8 (5.8)	8.2 (1.0)	66.1	10.1 (2.6)
Feinglos <i>et al.</i> [45]	Glipizide	61	57.7 (10.7)	54	6.5 (NR)	7.5 (NR)	58.5	8.6 (1.5) ^b
	Placebo	61	58.8 (10.0)	59	4.6 (NR)	7.6 (NR)	59.6	8.7 (1.5) ^b
Matthews <i>et al.</i> [54]	Pioglitazone	317	56 (9.2)	49	5.8 (5.1)	8.7 (1.1)	49.7	11.8 (3.1)
	Glibenclamide	313	57 (9.0)	51	5.5 (5.1)	8.5 (0.9)	69.4	11.3 (2.6)
Charbonnel <i>et al.</i> [42]	Sitagliptin	464	54.4 (10.4)	44	6.0 (5.0)	8.0 (0.8)	63.9	9.4 (2.3)
	Placebo	237	54.7 (9.7)	41	6.6 (5.5)	8.0 (0.8)	63.9	9.7 (2.3)
Garber <i>et al.</i> [48]	Glibenclamide	160	56 (NR)	44	5 (4)	8.5 (1.2)	69.4	10.6 (2.9)
	Rosiglitazone	158	56 (NR)	35	6 (5)	8.4 (1.1)	68.3	10.4 (2.7)
Ristic <i>et al.</i> [59]	Nateglinide	133	62.0 (11.0)	46	7.2 (6.3)	7.7 (0.6)	60.7	9.0 (1.5)
	Glibenclamide	129	61.6 (10.1)	50	6.7 (5.6)	7.6 (0.6)	59.6	8.7 (1.5)
Nauck <i>et al.</i> [55]	Sitagliptin	588	56.8 (9.3)	43	6.5 (6.1)	7.7 (0.9)	60.7	8.8 (1.9)
	Glipizide	584	56.6 (9.8)	39	6.2 (5.4)	7.6 (0.9)	59.6	8.8 (2.1)
Bolli <i>et al.</i> [39]	Vildagliptin	295	56.3 (9.3)	38	6.4 (4.9)	8.4 (1.0)	68.3	10.9 (2.6)
	Pioglitazone	281	57.0 (9.7)	36	6.4 (5.2)	8.4 (0.9)	68.3	11.0 (2.7)
Bosi <i>et al.</i> [40]	Vildagliptin	185	53.9 (9.5)	39	5.8 (4.7)	8.4 (1.0)	68.3	9.9 (2.6)
	Placebo	182	54.5 (10.3)	47	6.2 (5.3)	8.3 (0.9)	67.2	10.1 (2.4)
Raz <i>et al.</i> [58]	Sitagliptin	96	53.6 (9.5)	49	8.4 (6.5)	9.3 (0.9)	78.1	11.2 (2.6)
	Placebo	94	56.1 (9.5)	59	7.3 (5.3)	9.1 (0.8)	76.0	11.0 (2.4)
Scott <i>et al.</i> [63]	Sitagliptin	94	55.2 (9.8)	45	4.9 (3.5)	7.8 (1.0)	61.7	8.7 (1.7)
	Rosiglitazone	87	54.8 (10.5)	37	4.6 (4.0)	7.7 (0.8)	60.7	8.7 (1.8)
DeFronzo <i>et al.</i> [44]	Saxagliptin	191	54.7 (9.6)	46	6.4 (4.7)	8.1 (0.8)	65.0	10.0 (2.6)
	Placebo	179	54.8 (10.2)	46	6.7 (5.6)	8.1 (1.0)	65.0	9.7 (2.4)
Ferrannini <i>et al.</i> [46]	Vildagliptin	1396	57.5 (9.1)	47	5.7 (5.2)	7.3 (0.6)	56.3	9.2 (2.3)
	Glimepiride	1393	57.5 (9.3)	46	5.8 (5.0)	7.3 (0.7)	56.3	9.2 (2.2)

Study	Group ^a	No.	Mean age (y)	Female (%)	Known duration of diabetes (y)	HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} (mmol/mol)	Fasting plasma glucose, (mmol l ⁻¹)
Goodman <i>et al.</i> [50]	Vildagliptin	248	54.9 (10.8)	47	NR	8.5 (1.0)	69.4	10.8 (2.8)
	Placebo	122	54.5 (9.7)	33	NR	8.7 (1.0)	71.6	11.1 (2.8)
Bailey <i>et al.</i> [38]	Dapagliflozin	135	52.7 (9.9)	43	6.1 (5.4)	7.9 (0.8)	62.8	8.7 (2.2)
	Placebo	137	53.7 (10.3)	45	5.8 (5.1)	8.1 (1.0)	65.0	9.2 (2.6)
Göke <i>et al.</i> [49]	Saxagliptin	428	57.5 (10.3)	51	5.5 (4.5)	7.7 (0.9)	60.7	9.0 (2.3)
	Glipizide	430	57.6 (10.4)	46	5.4 (4.7)	7.7 (0.9)	60.7	8.9 (2.2)
Scheen <i>et al.</i> [61]	Saxagliptin	403	58.8 (10.1)	53	6.3 (5.0)	7.7 (1.0)	60.7	8.9 (2.5)
	Sitagliptin	398	58.1 (10.5)	49	6.3 (4.7)	7.7 (0.9)	60.7	8.9 (2.4)
Arechavala <i>et al.</i> [37]	Sitagliptin	516	56.3 (9.7)	45	6.8 (4.6)	7.5 (0.7)	58.5	8.0 (1.8)
	Glimepiride	519	56.2 (10.1)	46	6.7 (4.8)	7.5 (0.8)	58.5	8.1 (1.9)
Nauck <i>et al.</i> [56]	Dapagliflozin	406	58 (9)	45	6 (5)	7.7 (0.9)	60.7	9.0 (2.1)
	Glipizide	408	59 (10)	45	7 (6)	7.7 (0.9)	60.7	9.1 (2.3)
Pan <i>et al.</i> [57]	Vildagliptin	145	54.2 (9.6)	50	4.9 (4.8)	8.1 (0.9)	65.0	8.8 (2.0)
	Placebo	144	54.5 (9.7)	54	5.2 (4.6)	8.0 (0.8)	63.9	8.8 (2.1)
Cefalu <i>et al.</i> [41]	Glimepiride	482	56.3 (9.0)	45	6.6 (5.0)	7.8 (0.8)	61.7	9.2 (2.1)
	Canagliflozin	485	55.8 (9.2)	50	6.7 (5.5)	7.8 (0.8)	61.7	9.1 (2.0)
Lavalle-González <i>et al.</i> [51]	Placebo	183	55.3 (9.8)	49	6.8 (5.3)	8.0 (0.9)	63.9	9.1 (2.1)
	Canagliflozin	367	55.3 (9.2)	55	7.1 (5.4)	7.9 (0.9)	62.8	9.6 (2.5)
	Sitagliptin	366	55.5 (9.6)	53	6.8 (5.2)	7.9 (0.9)	62.8	9.4 (2.3)
Rosenstock <i>et al.</i> [60]	Saxagliptin	176	55 (10)	47	8.2 (5.5)	9.0 (1.1)	74.9	10.7 (2.5)
	Dapagliflozin	179	54 (10)	50	7.4 (5.4)	8.9 (1.2)	73.8	10.3 (2.7)

Data are presented as mean with standard deviation (SD) unless stated otherwise. NR, not reported; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin

^aOnly study arms included in the meta-analysis are shown

^bSD calculated from standard error of mean (SE)

comparative risk of hypoglycaemia of any severity with the four SUs + metformin.

Among the SUs, the risk of hypoglycaemia was lowest with gliclazide. Only the risk associated with glipizide, however, was statistically higher than the risk with gliclazide (OR 4.60, CrI: 1.04, 19.48).

comparative risk of hypoglycaemia when comparing all the individual oral anti-glycaemic agents using placebo as reference

A significantly higher risk of hypoglycaemia than with placebo was noted for nateglinide, glimepiride, glipizide, and glibenclamide, but not for gliclazide (OR 2.91, CrI: 0.87–9.93). Moreover, the risk with gliclazide was not statistically different from that of the other non-SU agents included in the present analysis with the exception of pioglitazone (OR 9.75, CrI: 2.40–42.38)

Severe hypoglycaemia (22 studies)

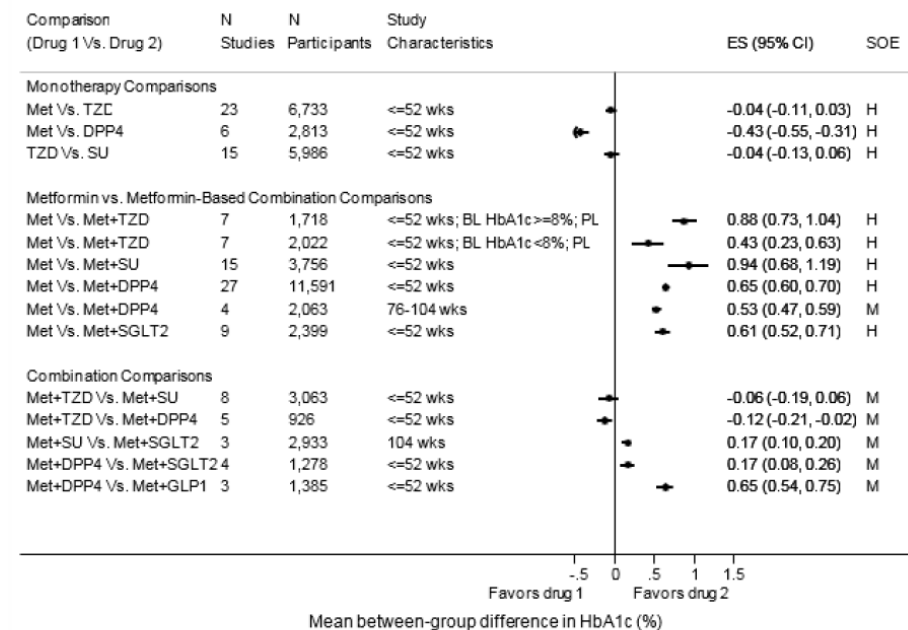
rare for all drug classes. Most trials reported zero events. Severe hypoglycaemia affected none of the patients enrolled for glibenclamide or gliclazide compared to 0–2.1% of the patients enrolled for glimepiride and 0–2.6% of the patients enrolled for glipizide.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In this systematic review, we examined the risk of hypoglycaemia associated with four SUs and eight non-SU antihyperglycaemic drugs by compiling direct and indirect evidence from 27 RCTs in patients with T2DM inadequately controlled by metformin monotherapy. Indicating that the risk of hypoglycaemia may differ among the SUs with gliclazide having the lowest of the four, our results are consistent with direct evidence from the only sufficiently powered head-to-head trial, the GUIDE study, which demonstrated fewer hypoglycaemic episodes with gliclazide than with glimepiride. Although our analysis

	suggests a relevant difference between the SU agents, the credibility intervals are wide, reflecting considerable clinical uncertainty. The risk of hypoglycaemia does not seem to pertain to SUs as a drug class as such. We conclude that when added to metformin, gliclazide confers the lowest risk of hypoglycaemia between the newer generation SU agents.
Bolen S et al., 2016 [7]. Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update	1. Fragestellung This review updates the 2011 review on oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes. We are focusing on priority head-to-head drug class comparisons identified, a priori, as clinically relevant comparisons for which there are evidence gaps.
	2. Methodik Population: adults ages 18 or older with type 2 diabetes mellitus Intervention und Komparator: monotherapy (metformin, sulfonylureas, thiazolidinediones, dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] inhibitors, glucagon-like peptide-1 [GLP-1] agonists, and sodium glucose cotransporter-2 [SGLT-2] inhibitors) or metformin-based combination therapy (metformin plus one of these monotherapy drugs or insulin) comparisons Endpunkte: Hemoglobin A1c, weight, systolic blood pressure, heart rate. All-cause mortality, Cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality, Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy, safety Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): April 2009 through April 2015. We updated the MEDLINE search to identify randomized controlled trials indexed through December 31, 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 216 Studies. Nicht nur RCTs, auch Beobachtungsstudien Qualitätsbewertung der Studien: Jadad criteria, GRADE
	3. Ergebnisdarstellung Hemoglobin A1c (162 RCTs (reported in 189 articles)) We found that most diabetes medications as monotherapy (metformin, thiazolidinediones, and sulfonylureas) reduced HbA1c to a similar degree in the short term. Metformin was more effective in reducing HbA1c than the DPP-4 inhibitors as monotherapy by about 0.4 percent Two-drug combination therapies with metformin (such as metformin plus thiazolidinediones, metformin plus sulfonylureas, metformin plus SGLT-2 inhibitors, and metformin plus DPP-4 inhibitors) were generally more effective in reducing HbA1c than metformin monotherapy by about 1 percent. For the combination comparisons, metformin plus a GLP-1 receptor agonist reduced HbA1c more than metformin plus DPP-4 inhibitors by 0.65 percent.

Figure B. Pooled between-group differences in hemoglobin A1c and strength of evidence for monotherapy and metformin-based combination comparisons



BL = baseline; CI = confidence interval; DPP4 = dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; ES = effect size (mean between-group difference in HbA1c); GLP1 = glucagon-like peptide-1 agonists; H = high; HbA1c = hemoglobin A1c; M = moderate; Met = metformin; PL = profile likelihood estimate; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; SOE = strength of evidence; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.
The width of the horizontal lines represents the 95% confidence intervals for each pooled analysis. Drug 1 is the reference group.

All-Cause Mortality and Macrovascular and Microvascular Outcomes (118 studies (reported in 141 publications), 96 were RCTs and 21 were observational (mainly retrospective cohort) studies)

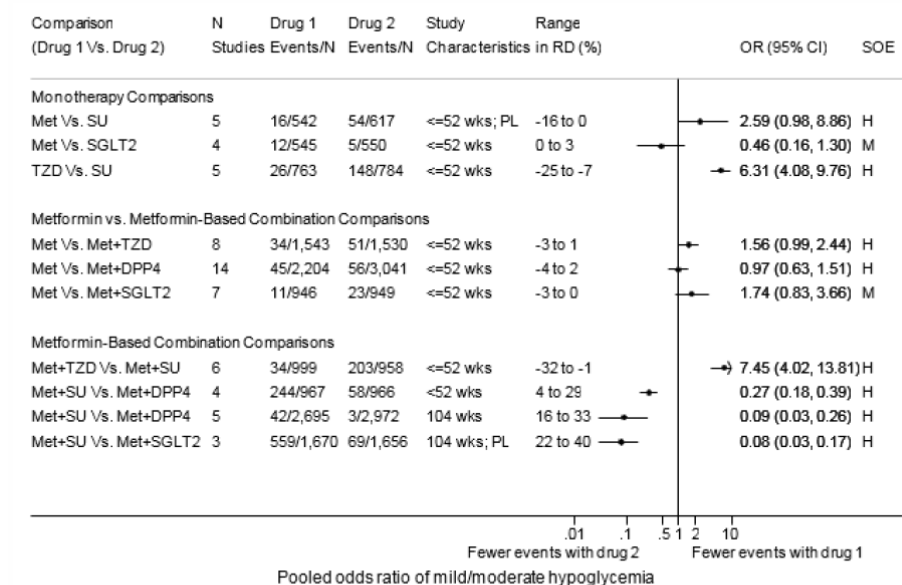
Only one comparison had moderate strength of evidence for any of these outcomes. The rest of the outcomes were rated as low strength of evidence or insufficient. We found moderate strength of evidence that sulfonylurea monotherapy was associated with a 50-percent to 70-percent higher relative risk (absolute risk difference, 0.1% to 2.9% in RCTs; number needed to treat, 20 to 1,000) of cardiovascular mortality compared with metformin monotherapy.

Our findings on all cause-mortality and cardiovascular morbidity, drawn from the same RCTs plus additional observational studies, also favored metformin over sulfonylureas; however, the strength of evidence was low for these outcomes because of less consistency in results across studies.

Safety

Sulfonylureas alone and in combination with metformin had a higher risk of mild, moderate, or total hypoglycemia than any other monotherapies and metformin-based combinations for which we identified evidence.

Figure D. Pooled odds ratios of mild/moderate hypoglycemia and strength of evidence for monotherapy and metformin-based combination comparisons



CI = confidence interval; DPP4 = dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; H = high; M = moderate; Met = metformin; OR = odds ratio; PL = profile likelihood estimate; RD = absolute risk difference; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; SOE = strength of evidence; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinediones.
The width of the horizontal lines represents the 95% confidence intervals for each pooled analysis. Drug 1 is the reference group.

Metformin and GLP-1 receptor agonists were associated with more gastrointestinal side effects (typically nausea, vomiting, or diarrhea) than any other medications with sufficient studies for comparison, regardless of whether they were used as monotherapy or in combination

We found low strength of evidence that the risk of congestive heart failure was 1.2 to 1.6 times as great with thiazolidinediones as with sulfonylureas (pooled OR, 1.6; 95% CI, 0.96 to 2.8; range in RD, 0% to 2%) or metformin (2 RCTs lasting less than a year with no events; 1 4-year RCT with an RD of 3%; and range in hazard ratio of 1.2 to 1.5 in 2 observational studies).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Combination therapy with metformin generally reduced HbA1c by 0.7 to 1 absolute percentage points compared with metformin monotherapy. While we found moderate strength of evidence that some combination comparisons were more effective than others, most between-group differences were small (<0.3 percentage points), with questionable clinical relevance. Only one combination comparison with moderate strength of evidence was favored by greater than 0.3 percentage points over any other combination comparison: the combination of metformin plus a GLP-1 receptor agonist reduced HbA1c more than metformin plus a DPP-4 inhibitor by 0.65 percentage points.

The “best” second-line therapy after metformin is still unclear. We evaluated non-metformin-based monotherapy comparisons in this

	report and demonstrated that the other monotherapies, with the exception of DPP-4 inhibitors, which are not as effective in reducing HbA1c as metformin, generally decrease HbA1c to a similar extent (and comparably to metformin). These other monotherapies' effects on body weight vary, as do their risks, such as congestive heart failure (increased risk for thiazolidinediones), hypoglycemia (highest risk with sulfonylureas, including for severe hypoglycemia for many comparisons), gastrointestinal side effects (nausea and vomiting with GLP-1 receptor agonists), and genital mycotic infections (increased risk for SGLT-2 inhibitors). Most importantly, we do not have conclusive evidence on the relative long-term effects of non-metformin-based monotherapy comparisons on all-cause mortality or cardiovascular outcomes, microvascular outcomes, and rare serious adverse events (e.g., pancreatitis risk with GLP-1 receptor agonists). The evidence supports metformin as a firstline therapy, given its beneficial effects on HbA1c, weight, cardiovascular mortality (vs. sulfonylureas), and relative safety profile. The comparative long-term benefits and harms of other diabetes medications remain unclear.
Lee C et al., 2016 [105]. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes – A network meta-analysis	1. Fragestellung To estimate and compare the effect of all triple therapy combinations that have been studied in clinical trials on glycaemic control as assessed by HbA1c and to examine the effect on weight changes and hypoglycaemia to further inform evidence based practice in the management of type 2 diabetes.
	2. Methodik Population: adults (aged ≥18 years) with type 2 diabetes Intervention und Komparator: at least one study arm involved triple therapy; at least two study arms were on different drug class combinations. Drug classes available for the treatment of type 2 diabetes include MET, SU, DPP-4, INS, glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1), sodium-glucose linked transporter protein 2 inhibitors (SGLT2), alpha glucosidase inhibitors (AGI), thiazolidinediones (TZD), and meglitinides (MEG). Endpunkte: change in HbA1c, change in body weight, and number of participants experienced at least mild hypoglycaemia during treatment period Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to 8th April 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 40 RCTs (n = 15,182) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Scale
	3. Ergebnisdarstellung Relative rankings of the therapy combinations were estimated using the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA). SURCA is

the cumulative probabilities of a treatment to achieve each of all possible ranks out of all competing treatments

The quality of studies was rated “good” in 93% of the trials

Four of the 40 trials included had three arms but two of the trials had two dual therapy arms, hence, 46 direct comparisons were available for comparison among nine therapy combinations (one dual (none/placebo added) and eight triple). Where available, the number of studies per direct comparison between therapy combination pairs ranged from 1 to 13. The triple therapies available for comparison comprised SU, DPP-4, GLP-1, SGLT2, INS, AGI, TZD or MEG added to existing dual therapy.

Table 1 – Characteristics of included studies.

Study	Country	Study arms included in analysis (combinations by drug class)	Sample size	Treatment duration (weeks)	Female (%)	Mean diabetes duration (years)
Standl et al. [9]	4 countries	MET/SU/AGI	$n_1 = 65$	24	47	8.5
		MET/SU	$n_2 = 68$			
Yale et al. [10]	Canada	MET/SU/TZD	$n_1 = 101$	24	44	11.4
		MET/SU	$n_2 = 99$			
Heine et al. [11]	13 countries	MET/SU/GLP-1	$n_1 = 282$	26	44	9.6
		MET/SU/INS	$n_2 = 267$			
Kendall et al. [12]	USA	MET/SU/GLP-1	$n_1 = 241$	30	42	9.1
		MET/SU	$n_2 = 247$			
Roberts et al. [13]	USA	MET/SU/TZD	$n_1 = 82$	26	38	8.3
		MET/TZD	$n_2 = 77$			
Rosenstock et al. [14]	USA	MET/SU/TZD	$n_1 = 112$	24	48	8.3
		MET/SU/INS	$n_2 = 104$			
Hermansen et al. [15]	Multi-national	MET/SU/DPP-4	$n_1 = 116$	24	48	9.9
		MET/SU	$n_2 = 113$ (52% of entire cohort)			
Nauck et al. [16]	13 countries	MET/SU/GLP-1	$n_1 = 253$	52	49	9.9
		MET/SU/INS	$n_2 = 248$			
Kadoglou et al. [17]	–	MET/SU/TZD	$n_1 = 35$	26	57	8.0
		MET/SU	$n_2 = 35$			
Bergental et al. [18]	USA	MET/SU/GLP-1	$n_1 = 124$	24	52	9.0
		MET/SU/INS	$n_2 = 124$			
		MET/INS	$n_3 = 124$			
Juurinen et al. [19]	Finland	MET/INS/MEG	$n_1 = 40$	24	45	9.4
		MET/INS	$n_2 = 41$			
Raskin et al. [20]	USA	MET/INS/TZD	$n_1 = 102$	34	58	8.8
		MET/TZD	$n_2 = 98$			
Russell-Jones et al. [21]	17 countries	MET/SU/GLP-1	$n_1 = 230$	26	43	9.4
		MET/SU/INS	$n_2 = 232$			
		MET/SU	$n_3 = 114$			
Zinman et al. [22]	2 countries	MET/GLP-1/TZD	$n_1 = 178$	26	44	9
		MET/TZD	$n_2 = 177$			
DeFronzo et al. [23]	USA	MET/GLP-1/TZD	$n_1 = 47$	20	49	4.7
		MET/GLP-1	$n_2 = 45$			
		MET/TZD	$n_3 = 45$			
Liutkus et al. [24]	5 countries	MET/GLP-1/TZD	$n_1 = 105$	26	41	6.3
		MET/TZD	$n_2 = 52$ (95% of entire cohort)			
Vilsboll et al. [25]	23 countries	MET/DPP-4/INS	$n_1 = 229$	24	49	12.5
		MET/INS	$n_2 = 233$ (72% of entire cohort)			

Bosi et al. [26]	Multi-national	MET/DPP-4/TZD	$n_1 = 404$	52 (interim data for 26 weeks)	48	7.2
Hollander et al. [3]	8 countries	MET/TZD	$n_2 = 399$	26	46	9.8
Owens et al. [27]	11 countries	MET/DPP-4/INS	$n_1 = 80$			
Barnett et al. [28]	10 countries	MET/SU/DPP-4	$n_2 = 85$			
			(76% of entire cohort)	24	53	73% >5 years
		MET/SU	$n_1 = 792$			
		MET/DDP-4/INS	$n_2 = 263$	24	59	11.9
		Met/INS	$n_1 = 209$			
			$n_2 = 105$			
			(69% of entire cohort)			
DeFronzo et al. [29]	20 countries	MET/DPP-4/TZD	$n_1 = 780$	26	56	6.4
		MET/TZD	$n_2 = 388$			
			(75% of entire cohort)			
DeVries et al. [30]	9 countries	MET/GLP-1/INS	$n_1 = 162$	26	45	8.6
		MET/GLP-1	$n_2 = 161$			
Violante et al. [31]	7 countries	MET/DPP-4/GLP-1	$n_1 = 128$	20	50	8
		MET/GLP-1	$n_2 = 127$			
Derosa et al. [32]	Italy	MET/DPP-4/TZD	$n_1 = 228$	52	50	–
		MET/TZD	$n_2 = 225$			
Dobs et al. [33]	Multi-national	MET/DPP-4/TZD	$n_1 = 170$	54	43	9.3
		MET/TZD	$n_2 = 92$			
Fonseca et al. [34]	12 countries	MET/DPP-4/TZD	$n_1 = 157$	26	38	9.8
		MET/TZD	$n_2 = 156$			
Haring et al. [35]	12 countries	MET/SU/SGLT2	$n_1 = 216$	24	49	80% >5 years
		MET/SU	$n_2 = 225$			
Kothny et al. [36]	11 countries	MET/DPP-4/INS	$n_1 = 139$	24	50	13.0
		MET/INS	$n_2 = 137$			
			(62% of entire cohort)			
Liu et al. [37]	Taiwan	MET/SU/TZD	$n_1 = 60$	24	63	7.8
		MET/SU/DPP-4	$n_2 = 60$			
Schernthaner et al. [38]	17 countries	MET/SU/SGLT2	$n_1 = 377$	52	44	9.6
		MET/SU/DPP-4	$n_2 = 378$			
Wilding et al. [39]	11 countries	MET/SU/SGLT2	$n_1 = 156$	52 (interim data for 26 weeks)	50	9.9
		MET/SU	$n_2 = 156$			
Yki-Jarvinen et al. [40]	19 countries	MET/DPP-4/INS	$n_1 = 470$	24	48	86% >5 years
		MET/INS	$n_2 = 464$			
			(74% of entire cohort)			
Jabbour et al. [41]	6 countries	MET/DPP-4/SGLT2	$n_1 = 113$	24	41	6.6
		MET/DPP-4	$n_2 = 113$			
			(51% of entire cohort)			
Kovacs et al. [42]	8 countries	MET/SGLT2/TZD	$n_1 = 127$	24	47	43% >5 years
		MET/TZD	$n_2 = 124$			
			(75% of entire cohort)			
Lukashevich et al. [43]	11 countries	MET/SU/DPP-4	$n_1 = 158$	24	52	7.3
		MET/SU	$n_2 = 160$			

Moses et al. [44]	6 countries	MET/SU/DPP-4	$n_1 = 129$	24	40	–
		MET/SU	$n_2 = 128$			
Wysham et al. [45]	3 countries	MET/GLP-1/TZD	$n_1 = 276$	52 (Placebo only included in first 26 weeks)	43	9
		MET/TZD	$n_2 = 141$			
Home et al. [46]	9 countries	MET/SU/GLP-1	$n_1 = 271$	52	47	8.9
		MET/SU/TZD	$n_2 = 277$			
		MET/SU	$n_3 = 115$			
Matthaei et al. [47]	6 countries	MET/SU/SGLT2	$n_1 = 108$	24	51	9.5
		MET/SU	$n_2 = 108$			

AGI = alpha glucosidase inhibitor; BMI = body mass index; DPP-4 = dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; FAS/ITT = full analysis set or intention-to-treat; FBG = fasting blood glucose; FPG = fasting plasma glucose; GLP-1 = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c = glycated haemoglobin; INS = insulin; MEG = meglitinide; MET = metformin; PP = per protocol; SGLT2 = sodium-glucose linked transporter protein 2 inhibitor; SU = sulphonylurea; TZD = thiazolidinedione.

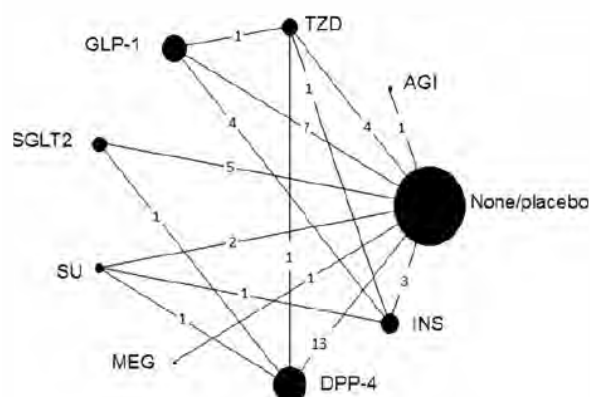


Fig. 1 – Network plot of available diabetes treatment combinations for studies with a treatment duration of 6–12 months (20–54 weeks). The number of studies available per direct comparison is provided in the network. The size of the node reflects the number of studies available for the therapy combination.

	HbA1c Compared with none/placebo added to dual therapy, the addition of a third therapy to existing dual therapy resulted in significant additional mean reductions in HbA1c, which ranged from -0.56% [95% confidence intervals: -0.70, -0.42] (-6.2 mmol/mol [-7.7, -4.6]) for DPP-4 to -0.94% [-1.18, 0.70] (-10.3 mmol/mol [-13.0, -7.7]) for TZD. Nonsignificant mean reductions in HbA1c were observed when AGI or MEG was added to dual therapy. When a third therapy was compared with other third therapies added to existing dual therapy, significant difference was observed between DPP-4 and GLP-1, INS, and TZD. TZD was ranked the most effective in the reduction of HbA1c (SUCRA = 89.6%). There was limited evidence to suggest inconsistency between studies ($p = 0.80$). When study arms containing INS were excluded, 28 studies with 31 direct comparisons were available for seven therapy combinations (MEG was not studied in these trials). TZD remained the most effective in the reduction of HbA1c (SUCRA = 89.2%). Of note, however, the point estimate of the mean reduction in HbA1c for SU was 0.4% (4.4 mmol/mol) greater than that in the analysis of all studies (from -0.59% [-0.90, -0.28] (6.5 mmol/mol [-9.9, 3.1]) to -0.99% [-1.32, -0.66] (-10.9 [-14.5, -7.3])) and its relative ranking improved with SUCRA value increasing from 43.8% to 87.1%. Body weight Body weight was reported in 27 two-arm studies and 4 three arm studies (2 with two dual therapy arms), which resulted in 37 direct comparisons available for eight therapy combinations (data were not available for AGI). Compared with none/placebo added to dual therapy, a more favourable weight difference was observed for GLP-1 (-1.85 kg [-2.81, -0.89]) and SGLT-2 (-1.79 kg [-3.03, -0.55]). There was, however, evidence of inconsistency between direct and indirect evidence ($p < 0.0001$). Hypoglycaemia Twenty-seven studies reported the number of participants that experienced at least one episode of mild, or worse, hypoglycaemia during the treatment period, which resulted in 33 direct comparisons available for nine therapy combinations. Compared with none/placebo added to dual therapy, the odds of hypoglycaemia were higher for DPP-4 (1.95 [1.15, 3.29]), SGLT2 (2.27 [1.07, 4.82]), GLP-1 (2.61 [1.42, 4.79]), TZD (2.83 [1.22, 6.57]), and INS (5.94 [2.80, 12.60]). There was limited evidence of inconsistency between studies ($p = 0.61$). 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In the present study we found an additional 0.56% (6.2 mmol/mol;

	DPP-4) to 0.94% (10.3 mmol/ mol; TZD) HbA1c reduction for a third therapy added to an existing dual therapy.																																																																																																																																																																																																									
Meng Q et al., 2016 [109]. Efficacy of canagliflozin combined with antidiabetic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized control trials	1. Fragestellung to evaluate the synergistic effect of canagliflozin 100-mg dose and 300-mg dose vs a placebo in combination with other antidiabetic medications in adult patients with type 2 diabetes on the key outcomes of glycemic control and weight regulation.																																																																																																																																																																																																									
	2. Methodik Population: adults with type 2 diabetes Intervention: canagliflozin combined with conventional antidiabetic drugs – canagliflozin monotherapy was excluded Komparator: placebo combined with other antidiabetic drugs Endpunkte: changes in HbA1c, fasting plasma glucose, and bodyweight between baseline and end of intervention Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): inception to January 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool																																																																																																																																																																																																									
	3. Ergebnisdarstellung <table><tr><th colspan="10">Table 1 Basic characteristics of included randomized controlled trials</th></tr><tr><th></th><th>Year</th><th>Interventions</th><th>n</th><th>Mean age (years)[†]</th><th>HbA1c (%)[‡]</th><th>FPG (mmol/L or mg/dL)[‡]</th><th>BMI[§]</th><th>Duration of Interventions (weeks)</th><th>Mean duration of diabetes (years)</th></tr><tr><td rowspan="6">Rosenstock et al.¹¹</td><td rowspan="6">2012</td><td>PBO + MET</td><td>65</td><td>53.3 (7.8)</td><td>7.75 (0.83)</td><td>164 (38)[‡]</td><td>30.6 (4.6)</td><td rowspan="6">12</td><td>6.4 (5.0)</td></tr><tr><td>CANA 50 mg QD + MET</td><td>64</td><td>53.3 (8.5)</td><td>8.00 (0.99)</td><td>170 (45)[‡]</td><td>31.7 (4.6)</td><td>5.6 (5.0)</td></tr><tr><td>CANA 100 mg QD + MET</td><td>64</td><td>51.7 (8.0)</td><td>7.83 (0.96)</td><td>168 (42)[‡]</td><td>31.7 (5.0)</td><td>6.1 (4.7)</td></tr><tr><td>CANA 200 mg QD + MET</td><td>65</td><td>52.9 (9.6)</td><td>7.61 (0.80)</td><td>160 (37)[‡]</td><td>31.4 (5.2)</td><td>6.4 (5.7)</td></tr><tr><td>CANA 300 mg QD + MET</td><td>64</td><td>52.3 (6.9)</td><td>7.69 (1.02)</td><td>159 (44)[‡]</td><td>31.6 (4.9)</td><td>5.9 (5.2)</td></tr><tr><td>CANA 300 mg BID + MET</td><td>64</td><td>52.2 (7.1)</td><td>7.73 (0.89)</td><td>157 (34)[‡]</td><td>31.8 (5.2)</td><td>5.8 (4.6)</td></tr><tr><td rowspan="4">Lavalle-Gonzalez et al.¹²</td><td rowspan="4">2013</td><td>SITA 100 mg QD + MET</td><td>65</td><td>51.7 (8.1)</td><td>7.64 (0.95)</td><td>158 (42)[‡]</td><td>31.6 (5.0)</td><td rowspan="4">26</td><td>5.6 (4.7)</td></tr><tr><td>PBO + MET</td><td>183</td><td>55.3 (9.76)</td><td>8.0 (0.9)</td><td>9.1 (2.1)</td><td>31.1 (6.1)</td><td>6.8 (5.3)</td></tr><tr><td>CANA 100 mg QD + MET</td><td>368</td><td>55.5 (9.38)</td><td>7.9 (0.9)</td><td>9.3 (2.3)</td><td>32.4 (6.47)</td><td>6.7 (5.4)</td></tr><tr><td>CANA 300 mg QD + MET</td><td>367</td><td>55.3 (9.19)</td><td>7.9 (0.9)</td><td>9.6 (2.5)</td><td>31.4 (6.3)</td><td>7.1 (5.4)</td></tr><tr><td rowspan="3">Wilding et al.¹⁴</td><td rowspan="3">2013</td><td>SITA 100 mg QD + MET</td><td>366</td><td>55.5 (9.55)</td><td>7.9 (0.9)</td><td>9.4 (2.3)</td><td>32.0 (6.1)</td><td rowspan="3">52</td><td>6.8 (5.2)</td></tr><tr><td>PBO + MET&SUI</td><td>156</td><td>56.8 (8.3)</td><td>8.1 (0.9)</td><td>9.4 (2.2)</td><td>32.7 (6.8)</td><td>10.3 (6.7)</td></tr><tr><td>CANA 100 mg QD + MET&SU</td><td>157</td><td>57.4 (10.5)</td><td>8.1 (0.9)</td><td>9.6 (2.3)</td><td>33.3 (6.3)</td><td>9.0 (5.7)</td></tr><tr><td rowspan="3">Forst et al.¹⁵</td><td rowspan="3">2014</td><td>CANA 300 mg QD + MET&SU</td><td>156</td><td>56.1 (8.9)</td><td>8.1 (0.9)</td><td>9.3 (2.1)</td><td>33.2 (6.3)</td><td rowspan="3">26</td><td>9.4 (6.4)</td></tr><tr><td>PBO + MET&PIO</td><td>115</td><td>58.3 (9.6)</td><td>8.0 (1.0)</td><td>9.1 (2.2)</td><td>32.5 (6.4)</td><td>10.1 (6.6)</td></tr><tr><td>CANA 100 mg QD + MET&PIO</td><td>113</td><td>56.7 (10.4)</td><td>8.0 (0.9)</td><td>9.4 (2.2)</td><td>32.3 (6.2)</td><td>10.5 (6.6)</td></tr><tr><td rowspan="3">Neal et al.¹³</td><td rowspan="3">2014</td><td>CANA 300 mg QD + MET&PIO</td><td>114</td><td>57.0 (10.2)</td><td>7.9 (0.9)</td><td>9.1 (2.3)</td><td>32.8 (7.7)</td><td rowspan="3">52</td><td>11.0 (7.6)</td></tr><tr><td>PBO + INS/AHA</td><td>690</td><td>63.0 (38–82)[§]</td><td>8.3 (0.9)</td><td>9.2 (2.7)</td><td>33.1 (6.5)</td><td>16.0 (7.8)</td></tr><tr><td>CANA 100 mg QD + INS/AHA</td><td>692</td><td>62.0 (32–83)[§]</td><td>8.3 (0.9)</td><td>9.2 (2.7)</td><td>33.0 (6.5)</td><td>16.4 (7.3)</td></tr><tr><td rowspan="3">Ji et al.¹⁶</td><td rowspan="3">2015</td><td>CANA 300 mg QD + INS/AHA</td><td>690</td><td>63.0 (37–85)[§]</td><td>8.3 (0.9)</td><td>9.2 (2.8)</td><td>33.6 (6.2)</td><td rowspan="3">18</td><td>16.3 (7.4)</td></tr><tr><td>PBO + MET/MET&SU</td><td>226</td><td>55.8 (9.4)</td><td>7.9 (0.9)</td><td>8.8 (1.8)</td><td>25.5 (3.6)</td><td>6.4 (4.6)</td></tr><tr><td>CANA 100 mg QD + MET/MET&SU</td><td>223</td><td>56.5 (8.3)</td><td>8.0 (0.9)</td><td>8.7 (1.9)</td><td>25.6 (3.4)</td><td>6.8 (4.5)</td></tr><tr><td></td><td></td><td>CANA 300 mg QD + MET/MET&SU</td><td>227</td><td>56.4 (9.2)</td><td>8.0 (0.9)</td><td>8.9 (2.0)</td><td>26.0 (3.4)</td><td></td><td>6.9 (4.9)</td></tr></table> [†] Measured by mean (standard deviation). [‡] Measured by mg/dL. [§] Measured by mean (range). BID, twice per day; BMI, body mass index; CANA, canagliflozin; FPG, fast plasma glucose; HbA1c, glycosylated haemoglobin; INS, insulin; MET, metformin; PBO, placebo; PIO, pioglitazone; QD, once per day; RCT, randomized controlled trials; SU, sulphonylurea.	Table 1 Basic characteristics of included randomized controlled trials											Year	Interventions	n	Mean age (years) [†]	HbA1c (%) [‡]	FPG (mmol/L or mg/dL) [‡]	BMI [§]	Duration of Interventions (weeks)	Mean duration of diabetes (years)	Rosenstock et al. ¹¹	2012	PBO + MET	65	53.3 (7.8)	7.75 (0.83)	164 (38) [‡]	30.6 (4.6)	12	6.4 (5.0)	CANA 50 mg QD + MET	64	53.3 (8.5)	8.00 (0.99)	170 (45) [‡]	31.7 (4.6)	5.6 (5.0)	CANA 100 mg QD + MET	64	51.7 (8.0)	7.83 (0.96)	168 (42) [‡]	31.7 (5.0)	6.1 (4.7)	CANA 200 mg QD + MET	65	52.9 (9.6)	7.61 (0.80)	160 (37) [‡]	31.4 (5.2)	6.4 (5.7)	CANA 300 mg QD + MET	64	52.3 (6.9)	7.69 (1.02)	159 (44) [‡]	31.6 (4.9)	5.9 (5.2)	CANA 300 mg BID + MET	64	52.2 (7.1)	7.73 (0.89)	157 (34) [‡]	31.8 (5.2)	5.8 (4.6)	Lavalle-Gonzalez et al. ¹²	2013	SITA 100 mg QD + MET	65	51.7 (8.1)	7.64 (0.95)	158 (42) [‡]	31.6 (5.0)	26	5.6 (4.7)	PBO + MET	183	55.3 (9.76)	8.0 (0.9)	9.1 (2.1)	31.1 (6.1)	6.8 (5.3)	CANA 100 mg QD + MET	368	55.5 (9.38)	7.9 (0.9)	9.3 (2.3)	32.4 (6.47)	6.7 (5.4)	CANA 300 mg QD + MET	367	55.3 (9.19)	7.9 (0.9)	9.6 (2.5)	31.4 (6.3)	7.1 (5.4)	Wilding et al. ¹⁴	2013	SITA 100 mg QD + MET	366	55.5 (9.55)	7.9 (0.9)	9.4 (2.3)	32.0 (6.1)	52	6.8 (5.2)	PBO + MET&SUI	156	56.8 (8.3)	8.1 (0.9)	9.4 (2.2)	32.7 (6.8)	10.3 (6.7)	CANA 100 mg QD + MET&SU	157	57.4 (10.5)	8.1 (0.9)	9.6 (2.3)	33.3 (6.3)	9.0 (5.7)	Forst et al. ¹⁵	2014	CANA 300 mg QD + MET&SU	156	56.1 (8.9)	8.1 (0.9)	9.3 (2.1)	33.2 (6.3)	26	9.4 (6.4)	PBO + MET&PIO	115	58.3 (9.6)	8.0 (1.0)	9.1 (2.2)	32.5 (6.4)	10.1 (6.6)	CANA 100 mg QD + MET&PIO	113	56.7 (10.4)	8.0 (0.9)	9.4 (2.2)	32.3 (6.2)	10.5 (6.6)	Neal et al. ¹³	2014	CANA 300 mg QD + MET&PIO	114	57.0 (10.2)	7.9 (0.9)	9.1 (2.3)	32.8 (7.7)	52	11.0 (7.6)	PBO + INS/AHA	690	63.0 (38–82) [§]	8.3 (0.9)	9.2 (2.7)	33.1 (6.5)	16.0 (7.8)	CANA 100 mg QD + INS/AHA	692	62.0 (32–83) [§]	8.3 (0.9)	9.2 (2.7)	33.0 (6.5)	16.4 (7.3)	Ji et al. ¹⁶	2015	CANA 300 mg QD + INS/AHA	690	63.0 (37–85) [§]	8.3 (0.9)	9.2 (2.8)	33.6 (6.2)	18	16.3 (7.4)	PBO + MET/MET&SU	226	55.8 (9.4)	7.9 (0.9)	8.8 (1.8)	25.5 (3.6)	6.4 (4.6)	CANA 100 mg QD + MET/MET&SU	223	56.5 (8.3)	8.0 (0.9)	8.7 (1.9)	25.6 (3.4)	6.8 (4.5)			CANA 300 mg QD + MET/MET&SU	227	56.4 (9.2)	8.0 (0.9)	8.9 (2.0)	26.0 (3.4)	
Table 1 Basic characteristics of included randomized controlled trials																																																																																																																																																																																																										
	Year	Interventions	n	Mean age (years) [†]	HbA1c (%) [‡]	FPG (mmol/L or mg/dL) [‡]	BMI [§]	Duration of Interventions (weeks)	Mean duration of diabetes (years)																																																																																																																																																																																																	
Rosenstock et al. ¹¹	2012	PBO + MET	65	53.3 (7.8)	7.75 (0.83)	164 (38) [‡]	30.6 (4.6)	12	6.4 (5.0)																																																																																																																																																																																																	
		CANA 50 mg QD + MET	64	53.3 (8.5)	8.00 (0.99)	170 (45) [‡]	31.7 (4.6)		5.6 (5.0)																																																																																																																																																																																																	
		CANA 100 mg QD + MET	64	51.7 (8.0)	7.83 (0.96)	168 (42) [‡]	31.7 (5.0)		6.1 (4.7)																																																																																																																																																																																																	
		CANA 200 mg QD + MET	65	52.9 (9.6)	7.61 (0.80)	160 (37) [‡]	31.4 (5.2)		6.4 (5.7)																																																																																																																																																																																																	
		CANA 300 mg QD + MET	64	52.3 (6.9)	7.69 (1.02)	159 (44) [‡]	31.6 (4.9)		5.9 (5.2)																																																																																																																																																																																																	
		CANA 300 mg BID + MET	64	52.2 (7.1)	7.73 (0.89)	157 (34) [‡]	31.8 (5.2)		5.8 (4.6)																																																																																																																																																																																																	
Lavalle-Gonzalez et al. ¹²	2013	SITA 100 mg QD + MET	65	51.7 (8.1)	7.64 (0.95)	158 (42) [‡]	31.6 (5.0)	26	5.6 (4.7)																																																																																																																																																																																																	
		PBO + MET	183	55.3 (9.76)	8.0 (0.9)	9.1 (2.1)	31.1 (6.1)		6.8 (5.3)																																																																																																																																																																																																	
		CANA 100 mg QD + MET	368	55.5 (9.38)	7.9 (0.9)	9.3 (2.3)	32.4 (6.47)		6.7 (5.4)																																																																																																																																																																																																	
		CANA 300 mg QD + MET	367	55.3 (9.19)	7.9 (0.9)	9.6 (2.5)	31.4 (6.3)		7.1 (5.4)																																																																																																																																																																																																	
Wilding et al. ¹⁴	2013	SITA 100 mg QD + MET	366	55.5 (9.55)	7.9 (0.9)	9.4 (2.3)	32.0 (6.1)	52	6.8 (5.2)																																																																																																																																																																																																	
		PBO + MET&SUI	156	56.8 (8.3)	8.1 (0.9)	9.4 (2.2)	32.7 (6.8)		10.3 (6.7)																																																																																																																																																																																																	
		CANA 100 mg QD + MET&SU	157	57.4 (10.5)	8.1 (0.9)	9.6 (2.3)	33.3 (6.3)		9.0 (5.7)																																																																																																																																																																																																	
Forst et al. ¹⁵	2014	CANA 300 mg QD + MET&SU	156	56.1 (8.9)	8.1 (0.9)	9.3 (2.1)	33.2 (6.3)	26	9.4 (6.4)																																																																																																																																																																																																	
		PBO + MET&PIO	115	58.3 (9.6)	8.0 (1.0)	9.1 (2.2)	32.5 (6.4)		10.1 (6.6)																																																																																																																																																																																																	
		CANA 100 mg QD + MET&PIO	113	56.7 (10.4)	8.0 (0.9)	9.4 (2.2)	32.3 (6.2)		10.5 (6.6)																																																																																																																																																																																																	
Neal et al. ¹³	2014	CANA 300 mg QD + MET&PIO	114	57.0 (10.2)	7.9 (0.9)	9.1 (2.3)	32.8 (7.7)	52	11.0 (7.6)																																																																																																																																																																																																	
		PBO + INS/AHA	690	63.0 (38–82) [§]	8.3 (0.9)	9.2 (2.7)	33.1 (6.5)		16.0 (7.8)																																																																																																																																																																																																	
		CANA 100 mg QD + INS/AHA	692	62.0 (32–83) [§]	8.3 (0.9)	9.2 (2.7)	33.0 (6.5)		16.4 (7.3)																																																																																																																																																																																																	
Ji et al. ¹⁶	2015	CANA 300 mg QD + INS/AHA	690	63.0 (37–85) [§]	8.3 (0.9)	9.2 (2.8)	33.6 (6.2)	18	16.3 (7.4)																																																																																																																																																																																																	
		PBO + MET/MET&SU	226	55.8 (9.4)	7.9 (0.9)	8.8 (1.8)	25.5 (3.6)		6.4 (4.6)																																																																																																																																																																																																	
		CANA 100 mg QD + MET/MET&SU	223	56.5 (8.3)	8.0 (0.9)	8.7 (1.9)	25.6 (3.4)		6.8 (4.5)																																																																																																																																																																																																	
		CANA 300 mg QD + MET/MET&SU	227	56.4 (9.2)	8.0 (0.9)	8.9 (2.0)	26.0 (3.4)		6.9 (4.9)																																																																																																																																																																																																	



Cochrane risk of bias. (a) Graph and (b) summary.

Glycemic control

Compared with the placebo, both treatment with canagliflozin 100 mg once daily and 300 mg once daily combined with other antidiabetic drugs improved glycemic control. Supplement of canagliflozin led to a greater mean reduction in HbA1c levels vs the placebo. In the 100-mg canagliflozin groups, the pooled HbA1c weighted mean difference (WMD) was -0.60% (95% CI -0.67 to -0.54%; $I^2 = 0\%$). Results were more significant for the 300-mg dose (WMD -0.76%; 95% CI -0.84 to -0.68%; $I^2 = 20\%$). All trials showed the decreases in FPG after the add-on of canagliflozin. The overall mean difference between the 100-mg canagliflozin groups and the control groups was -1.37 mmol/L (95% CI -1.62 to -1.13 mmol/L; $I^2 = 61.2\%$), and the 300-mg groups -1.82 mmol/L (95% CI -2.11 to -1.53 mmol/L).

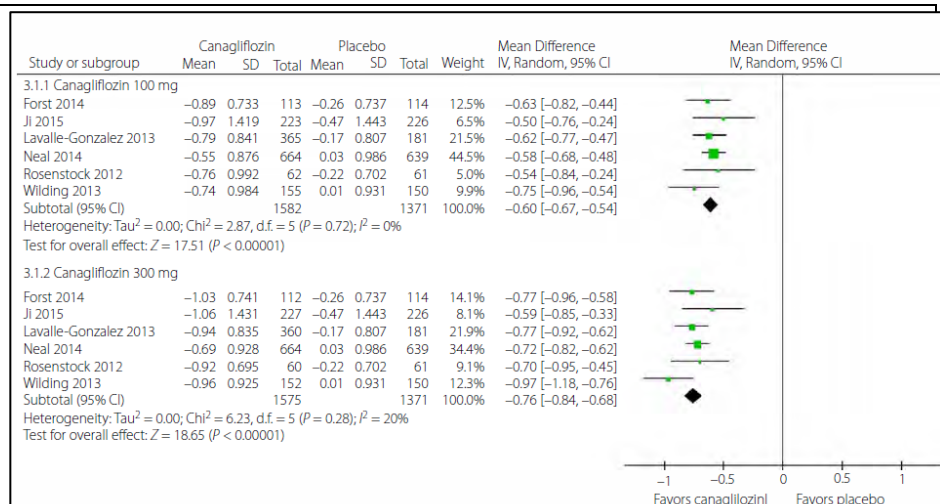


Figure 3 | Forest plots of overall effect size of glycosylated hemoglobin and subgroup meta-analysis of different dose. CI, confidence interval; d.f., degrees of freedom; SD, standard deviation.

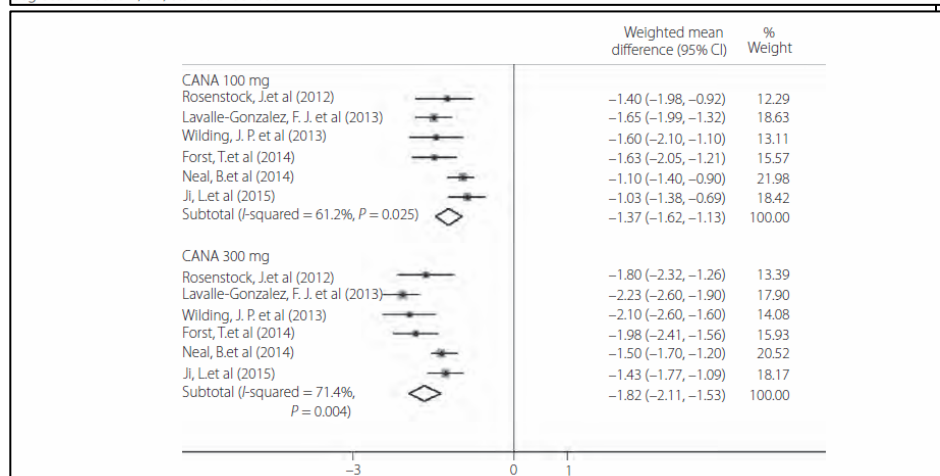


Figure 4 | Forest plots of overall effect size of fasting plasma glucose and subgroup meta-analysis of different dose. CANA, canagliflozin; CI, confidence interval.

Bodyweight

All included trials reported the effect sizes of canagliflozin on bodyweight changes. The invention of canagliflozin was associated with a significant dose-related reduction in bodyweight that was consistent among both the 100-mg and the 300-mg canagliflozin groups

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Findings from our meta-analysis show a beneficial effect of using canagliflozin as an add-on drug to classical hypoglycemic agents. Both doses of 100 and 300 mg once per day canagliflozin are conducive to management of blood glucose and bodyweight, which are dose-dependent. The pooled analyses of data from phase 3 studies of canagliflozin showed significant differences in the effects of canagliflozin on HbA1c and bodyweight based on race or ethnicity.

The most commonly reported adverse events included genital tract infections, urinary tract infections) and adverse events related osmotic diuresis, which were transient, mild to moderate in intensity and led to

	few discontinuations.
Alanazi AS, 2015 [2]. Systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of combinational therapy with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors	1. Fragestellung This systematic review and meta-analysis therefore attempts to evaluate the efficacy and safety of the combinational therapy with metformin and DPPis by examining the data generated from the randomized controlled trials (RCTs) that examined the effectiveness of this combination against placebo-metformin controls in T2DM patients finding metformin therapy inadequate.
	2. Methodik Population: T2DM patients with inadequate control of disease with lifestyle changes and metformin therapy Intervention: lifestyle changes and metformin therapy Komparator: k.A. Endpunkt: HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), postprandial glucose (PPG) levels, homeostatic model of assessment (HOMA)-IR (insulin resistance) and -beta (beta cell), proinsulin–insulin ratio (PI), and body weight changes Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Januar 2000 bis September 2013 (syst. Recherche in u.a. Medline/Pubmed, EMBASE, SCOPUS, CINAHL) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 (n= 12.180) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale Heterogenität: A relatively higher level of heterogeneity was observed in many comparisons but not all and in many cases, there was no heterogeneity at all (I^2 ranged from 0% to 85%).
	3. Ergebnisdarstellung <i>The quality of the included studies was generally good with almost all studies scored 4/5 on Jadad scale. Sixteen studies also mentioned the accordance of their study protocols with the Helsinki Declaration of good practices.</i> <u>HbA1c</u> In comparison with PBO-MET, the DPPI-MET combinational therapy resulted in the percent HbA1c changes from baseline with a mean difference [95% CI] of -0.77 [-0.86, -0.69] in 3-month ($P < 0.00001$), -0.67 [-0.76, -0.59] in 6-month ($P < 0.00001$), -0.67 [-0.88, -0.47] in 1-year ($P < 0.00001$) and -0.36 [-0.53, -0.20] in 2-year trials ($P < 0.0003$). Heterogeneity as estimated by I^2 was 67% and 78% in 6-month and 1-year trials respectively (siehe Tabelle 2).

Table 2 Major findings of the meta-analysis.

Parameter/ duration	Study groups	Participants	Change from baseline (mean $\pm$ SD)		Mean difference [95% CI]	Significance level	Heterogeneity (I^2) (%)
			SGLTI	Placebo			
<i>HbA1c</i>							
After 3 months	6	1175	-0.5 $\pm$ 0.7	0.24 $\pm$ 0.7	-0.77 [-0.86, -0.69]	$P < 0.00001$	0
After 6 months	22	8364	-0.85 $\pm$ 0.1	-0.19 $\pm$ 0.9	-0.67 [-0.76, -0.59]	$P < 0.00001$	67
After 1 year	6	2125	-1.15 $\pm$ 1	-0.47 $\pm$ 1	-0.67 [-0.88, -0.47]	$P < 0.00001$	78
After 2 years	2	352	-1.6 $\pm$ 0.9	-1.2 $\pm$ 0.8	-0.36 [-0.53, -0.20]	$P < 0.0001$	0
<i>FPG</i>							
After 3 months	6	1148	-1.3 $\pm$ 1.67	0.16 $\pm$ 1.66	-1.46 [-2.0, -0.91]	$P < 0.00001$	85
After 6 months	22	8335	-1 $\pm$ 2.2	0 $\pm$ 2.25	-1.09 [-1.23, -0.95]	$P < 0.00001$	46
After 1 year	4	1735	-2.4 $\pm$ 2.3	-1.6 $\pm$ 2.46	-0.74 [-1.00, -0.49]	$P < 0.00001$	0
After 2 years	2	351	-2.9 $\pm$ 2.3	-1.62 $\pm$ 2.4	-0.58 [-1.01, -0.15]	$P < 0.005$	14
<i>PPG</i>							
After 3-6 months	14	3665	-2.5 $\pm$ 3.37	-0.2 $\pm$ 3.2	-2.46 [-2.92, -2.0]	$P < 0.00001$	71
After 1 year	2	461	-5.99 $\pm$ 3	-4.24 $\pm$ 3	-1.74 [-2.28, -1.19]	$P < 0.00001$	0
After 2 years	2	284	-6.1 $\pm$ 2.9	-4.8 $\pm$ 2.9	-1.29 [-1.98, -0.61]	$P < 0.006$	0

Weighted mean difference [95% CI].

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This study finds a significant beneficial effect of the combinational therapy with DPPI and metformin for T2DM patients when compared to the placebo-metformin combination or only metformin. All major endpoints such as HbA1c, FPG, PPG, PI and HOMA (-beta and -IR) exhibited statistically significant improvements which in the majority of cases persisted up to 2 years.

	Reports of long-term effectiveness of DPPi are less available as compared to 6-month and 1-year trials. Higher levels of statistical heterogeneity observed in many comparisons may also be considered as a limitation.																							
Bekiari E et al., 2015 [6]. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes	1. Fragestellung The objective of this systematic review and meta-analysis is to update the evidence about efficacy and safety of vildagliptin compared to placebo or any other antidiabetic agents, based on data from randomized controlled trials on adult patients with type 2 diabetes.																							
	2. Methodik Population: T2DM patients (follow-up at least 12 weeks) Intervention: Vildagliptin Komparator: Placebo or any active comparator Endpunkt: HbA1c % (P.E.); HbA1c < 7 %, body weight (S.E.); safety outcomes (z.B. hypoglycemia, death, cardiovascular death, heart failure and cardiovascular, and cerebrovascular events). Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Juni 2015 (in MEDLINE via Pubmed, EMBASE via Ovid and COCHRANE) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 69 RCTs (n=28,006) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane's Collaboration Risk of Bias Tool																							
	3. Ergebnisdarstellung 23 von 69 Studien rekrutierten Drug-Naive Patienten → Ergebnisdarstellung nur für relevante Patientenpopulation <table><thead><tr><th>Domain</th><th>Low risk of bias (%)</th><th>Unclear risk of bias (%)</th><th>High risk of bias (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Random sequence generation (selection bias)</td><td>25</td><td>75</td><td>0</td></tr><tr><td>Allocation concealment (selection bias)</td><td>25</td><td>75</td><td>0</td></tr><tr><td>Blinding of participants and personnel (performance bias)</td><td>75</td><td>25</td><td>0</td></tr><tr><td>Incomplete outcome data (attrition bias)</td><td>50</td><td>50</td><td>0</td></tr><tr><td>Selective reporting (reporting bias)</td><td>75</td><td>25</td><td>0</td></tr></tbody></table>	Domain	Low risk of bias (%)	Unclear risk of bias (%)	High risk of bias (%)	Random sequence generation (selection bias)	25	75	0	Allocation concealment (selection bias)	25	75	0	Blinding of participants and personnel (performance bias)	75	25	0	Incomplete outcome data (attrition bias)	50	50	0	Selective reporting (reporting bias)	75	25
Domain	Low risk of bias (%)	Unclear risk of bias (%)	High risk of bias (%)																					
Random sequence generation (selection bias)	25	75	0																					
Allocation concealment (selection bias)	25	75	0																					
Blinding of participants and personnel (performance bias)	75	25	0																					
Incomplete outcome data (attrition bias)	50	50	0																					
Selective reporting (reporting bias)	75	25	0																					
	Supplementary Fig 1 Risk of bias graph. Risk of Bias Summery (siehe Anhang 1) <u>HbA1c</u> <i>Vildagliptin vs. Placebo</i>																							

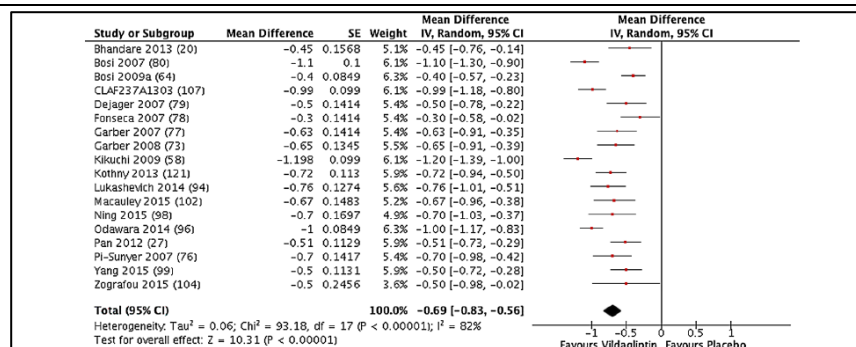


Fig. 2 Weighted mean difference in change from baseline in HbA_{1c} (%): Vildagliptin versus placebo. Results are from inverse variance random-effects meta-analysis

Vildagliptin vs. Active Comparator

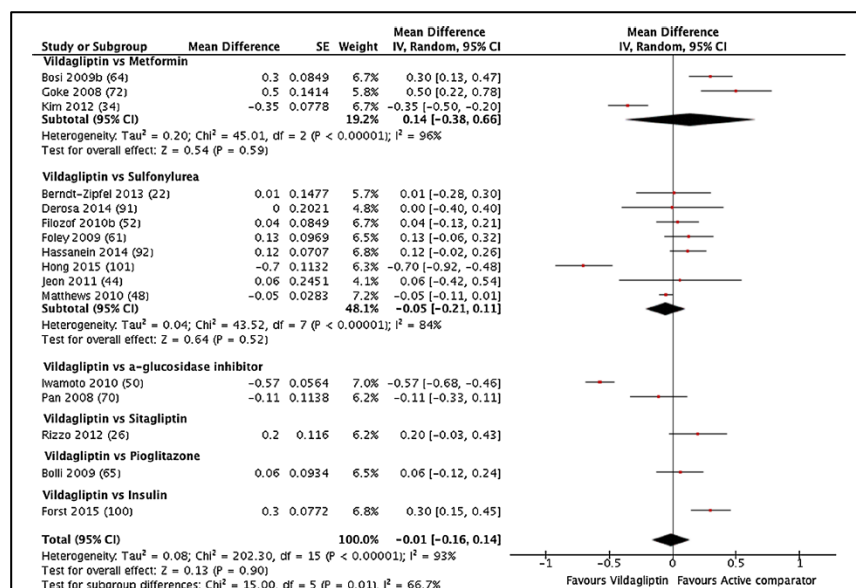


Fig. 3 Weighted mean difference in change from baseline in HbA_{1c} (%): Vildagliptin versus active comparators. Results are from inverse variance random-effects meta-analysis

Results were verified in a sensitivity analysis, utilising results from three placebocontrolled trials at low risk of bias (WMD -0.83 %; 95 % CI -1.04 to -0.62 %; $I^2 = 61$ %) [96, 98, 121]

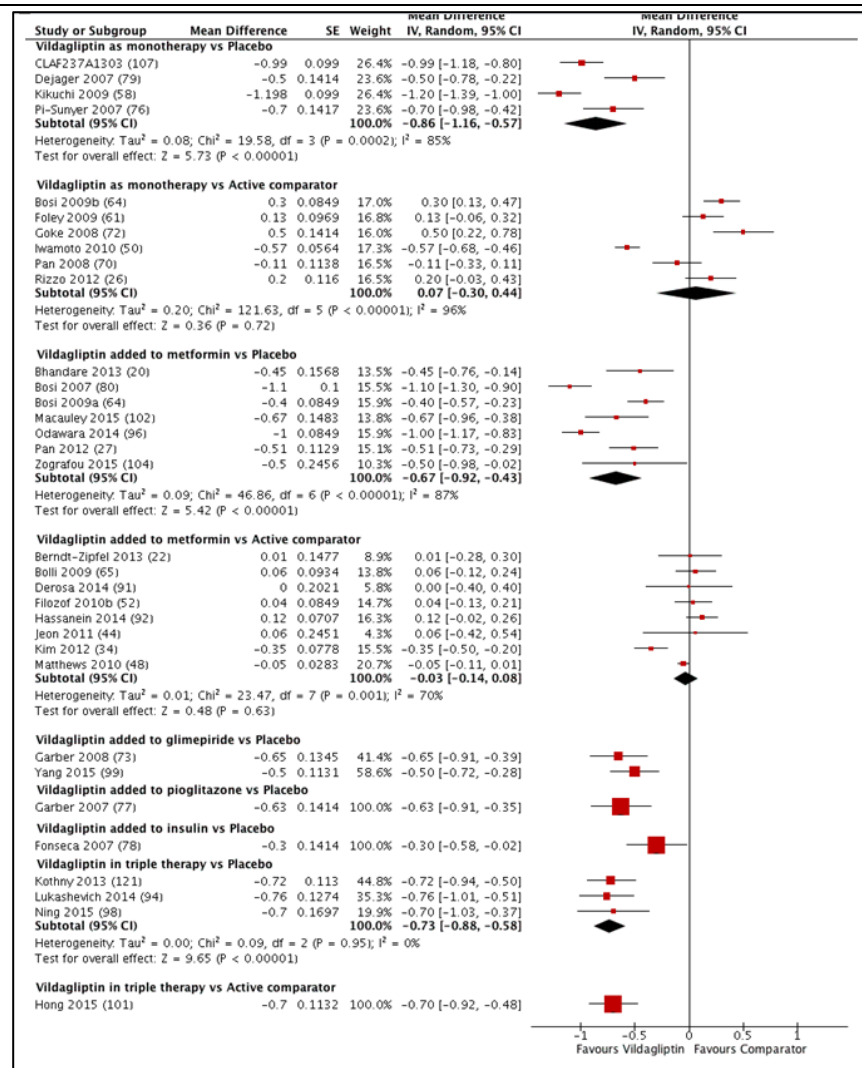
Hinweis: davon 2 Studien in der asiatischen/japanischen Population

96. M. Odawara, I. Hamada, M. Suzuki, Efficacy and safety of vildagliptin as add-on to metformin in japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 5(1), 169–181 (2014)

98 G. Ning, W. Wang, L. Li, J. Ma, X. Lv, M. Yang, W. Wang, M. Woloschak, V. Lukashevich, W. Kothny, Vildagliptin as add-on therapy to insulin improves glycemic control without increasing risk of hypoglycemia in Asian, predominantly Chinese, patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes* (2015).

121 W. Kothny, J. Foley, P. Kozlovski, Q. Shao, B. Gallwitz, V. Lukashevich, Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 15(3), 252–257 (2013)

Vildagliptin als Monotherapie oder als Add-on Therapie



HbA1c < 7 %

Vildagliptin als Monotherapie oder als Add-on Therapie

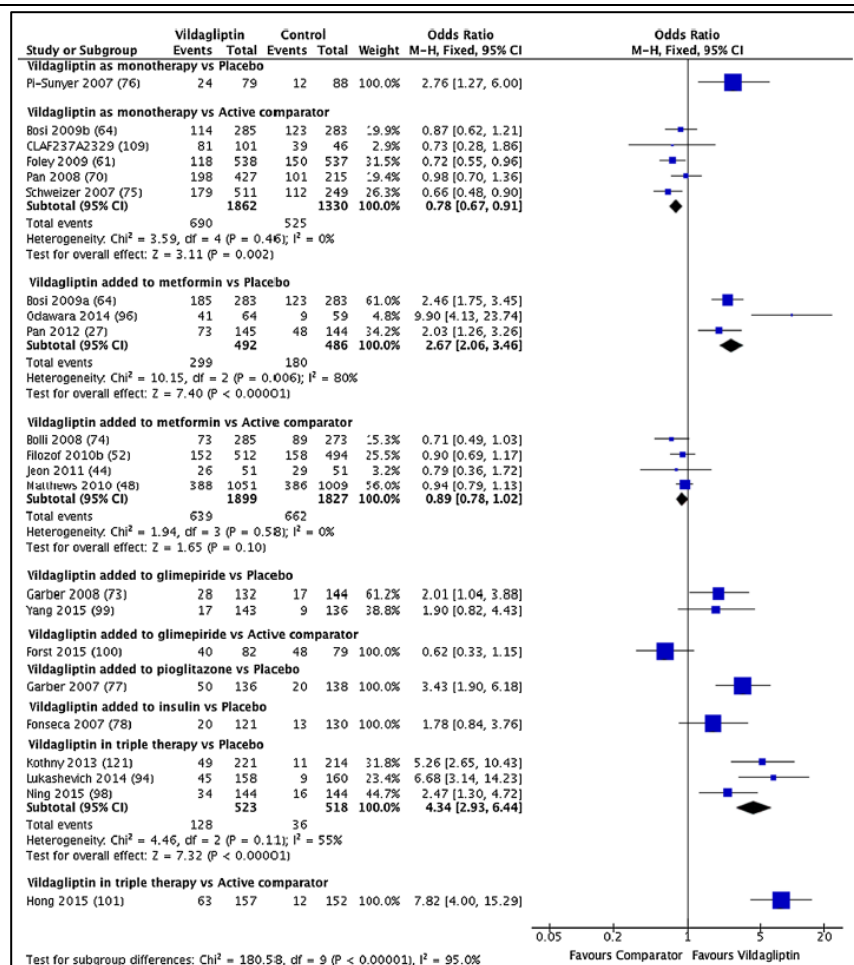


Fig. 4 Odds ratio for percentage of patients achieving glycaemic goal of HbA_{1c} < 7 %: Vildagliptin versus placebo or active comparators, as monotherapy, or in dual or triple regimens. Results are from Mantel-Haenszel fixed-effects meta-analysis. M-H: Mantel-Haenszel

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- Although vildagliptin's efficacy as an add-on treatment to metformin against glimepiride and pioglitazone has already been investigated, no trial has yet assessed its efficacy against injectable [glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists or insulin] or newer oral antidiabetic agents, such as Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT-2) inhibitors.
- In addition, there is no direct comparison of vildagliptin against other DPP-4 inhibitors as add-on therapies to metformin. Furthermore, we did not identify any head-to-head trials comparing vildagliptin with SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists or pioglitazone in triple agent regimens, on top of metformin and insulin.
- In conclusion, the glycemic efficacy and overall safety profile of vildagliptin is comparable to other oral antidiabetic agents, both as monotherapy and as add-on treatment.

5. Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med)

- *Our efficacy analyses had a high degree of heterogeneity, which we could not be explained by our subgroup analyses.*

	<i>This heterogeneity could potentially be attributed to variation among included trials regarding ethnicity of participants, dosing of background therapy, or dosing of active comparator in the control group.</i> <i>Backgroundtherapie nicht klar</i> <i>Population in den Primärstudien ggf. nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar</i>																								
Chen C et al., 2015 [13]. Assessing the efficacy and safety of combined DPP-4 inhibitor and insulin treatment in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis	1. Fragestellung We, therefore, conducted a meta-analysis of RCTs to examine the effect of this combination therapy on body weight, glycemic control and risk of hypoglycemia in adult T2D patients.																								
	2. Methodik Population: T2DM patients Intervention: combination therapy of DPP-4 inhibitor and insulin Komparator: placebo or other anti-diabetic agents Endpunkt: [change in body weight, fasting plasma glucose (FPG), PPG and HbA1c; the number of participants achieving a target HbA1c of $\leq 7.0\%$ at the endline; and the number of participants with any hypoglycemic episodes Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Jan. 1990 – Juli 2015 (in PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 RCTs (n= 3,384) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Scale																								
	3. Ergebnisdarstellung - All of these 7 studies reported detailed randomization method and were classified as of high quality based on the Jadad scaling system <table border="1"><caption>Table 2. Results for clinical manifestations of included studies</caption><thead><tr><th rowspan="2">Author</th><th rowspan="2">Background treatment</th><th>Intervention</th></tr><tr><th>Study arms</th></tr></thead><tbody><tr><td>Hollander 2011</td><td>MET $\pm$ OADs</td><td>Determir + sitagliptin vs. sitagliptin</td></tr><tr><td>Barnett 2012</td><td>Basal or premixed insulin $\pm$ MET</td><td>Saxagliptin vs. placebo</td></tr><tr><td>Hong 2012</td><td>Basal or mixed insulin $\pm$ OADs</td><td>Sitagliptin vs. insulin</td></tr><tr><td>Vilsbøl 2010</td><td>Basal or premixed insulin $\pm$ MET</td><td>Sitagliptin vs. placebo</td></tr><tr><td>Yki-Jarvinen 2013</td><td>Basal insulin $\pm$ MET $\pm$ pioglitazone</td><td>Linagliptin vs. placebo</td></tr><tr><td>Fonseca 2007</td><td>Basal or mixed insulin</td><td>Vildagliptin vs. placebo</td></tr><tr><td>Rosenstock 2009</td><td>Basal insulin $\pm$ MET</td><td>Alogliptin vs. placebo</td></tr></tbody></table> - Five studies compared DPP-4 inhibitors with placebo on a background of basal or mixed insulin therapy with or without other OADs [26, 27, 30, 31, 32] - one study compared the combination treatment to basal or mixed insulin therapy with dose titration based on glucose levels [29]	Author	Background treatment	Intervention	Study arms	Hollander 2011	MET $\pm$ OADs	Determir + sitagliptin vs. sitagliptin	Barnett 2012	Basal or premixed insulin $\pm$ MET	Saxagliptin vs. placebo	Hong 2012	Basal or mixed insulin $\pm$ OADs	Sitagliptin vs. insulin	Vilsbøl 2010	Basal or premixed insulin $\pm$ MET	Sitagliptin vs. placebo	Yki-Jarvinen 2013	Basal insulin $\pm$ MET $\pm$ pioglitazone	Linagliptin vs. placebo	Fonseca 2007	Basal or mixed insulin	Vildagliptin vs. placebo	Rosenstock 2009	Basal insulin $\pm$ MET
Author	Background treatment			Intervention																					
		Study arms																							
Hollander 2011	MET $\pm$ OADs	Determir + sitagliptin vs. sitagliptin																							
Barnett 2012	Basal or premixed insulin $\pm$ MET	Saxagliptin vs. placebo																							
Hong 2012	Basal or mixed insulin $\pm$ OADs	Sitagliptin vs. insulin																							
Vilsbøl 2010	Basal or premixed insulin $\pm$ MET	Sitagliptin vs. placebo																							
Yki-Jarvinen 2013	Basal insulin $\pm$ MET $\pm$ pioglitazone	Linagliptin vs. placebo																							
Fonseca 2007	Basal or mixed insulin	Vildagliptin vs. placebo																							
Rosenstock 2009	Basal insulin $\pm$ MET	Alogliptin vs. placebo																							

- one study compared the combination treatment with sitagliptin plus metformin therapy [28].

[26] Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D and Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 513-523.

[27] Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I and Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148-1155.

[28] Hollander P, Raslova K, Skjoth TV, Rastam J and Liutkus JF. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 268-275.

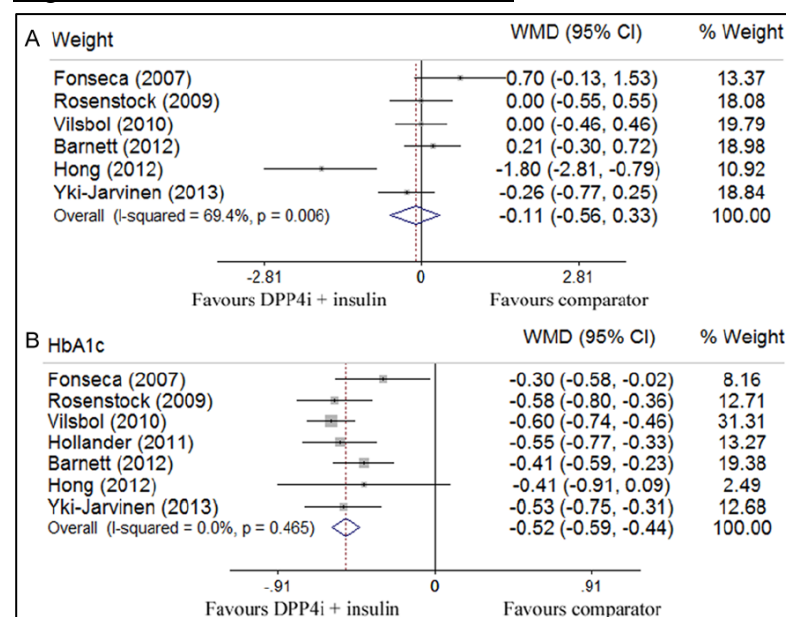
[29] Hong ES, Khang AR, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Park KS, Jang HC, Shin H, Walford GA and Lim S. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 795-802.

[30] Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA and Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 1145-1152.

[31] Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, Musser B, Andryuk PJ, Ling Y, Kaufman KD, Amatruda JM, Engel SS and Katz L. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 167-177.

[32] Yki-Jarvinen H, Rosenstock J, Duran-Garcia S, Pinnetti S, Bhattacharya S, Thiemann S, Patel S and Woerle HJ. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a ≥52-week randomized, double-blind study. *Diabetes Care* 2013; 36: 3875-3881.

Ergebnisse zu Gewicht & HbA1c level:



Pooled analysis of 7 studies that assessed the change in fasting glucose levels showed a glucose lowering tendency for the combination treatment, but did not reach a statistical significance (-0.68 mmol/l; -1.40 to 0.04).

the combination therapy of DDP-4 inhibitor and insulin led to a greater reduction for HbA1c level (-0.52%; -0.59 to -0.44) absent of a significant heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $P = 0.465$)

Five out of 7 studies with 2,698 patients assessed the proportion of patients reaching the target HbA1c ($\leq 7\%$) [26, 28, 29, 31, 32], and compared with other treatments, the combination therapy of DPP-4

	inhibitor and insulin manifested a higher propensity in achieving this goal (RR 2.24; 95% CI 1.80 to 2.77) without a significant heterogeneity (I² = 0%, P = 0.797) 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In conclusion, our data indicate that the combination is beneficial in terms of glycemic control. However, additional studies are warranted to establish the optimal approach for its application in clinical practice. 5. <i>Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med)</i> <i>open-label studies and being industry funded (only one study was not industry-funded)</i> <i>Insulin and DPP-4 inhibitors were used as the second or third-line therapy in poorly controlled T2D patients</i>
Kayaniyil S et al., 2016 [104]. A Network Meta-analysis Comparing Exenatide Once Weekly with Other GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus	1. Fragestellung The objective of this study was to estimate the relative clinical efficacy and tolerability of exenatide QW, compared to GLP-1 RAs approved in the US and/or Europe, for the treatment of T2DM for patients who fail to achieve glycemic control on metformin monotherapy. 2. Methodik Population: T2DM patients (> 18 Jahre), who had inadequately controlled glycemia following treatment with metformin monotherapy. Intervention: GLP-1 RAs (albiglutide 30 mg QW, albiglutide 50 mg QW, dulaglutide 0.75 mg QW, dulaglutide 1.5 mg QW, exenatide 5 lg BID, exenatide 10 lg BID, exenatide 2 mg QW, liraglutide 1.2 mg QD, liraglutide 1.8 mg QD, or lixisenatide 20 lg QD), each as add-on therapy to metformin monotherapy Komparator: k.A. Endpunkt: HbA1c, body weight, systolic blood pressure (SBP), proportion of patients achieving glycemic target (HbA1c ≤7% and B7%) at 24 ± 6 weeks. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Oktober 2014 (in EMBASE, MEDLINE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 RCTs (n=k.A.) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration's risk of bias tool Heterogenität: To minimize heterogeneity of the population included in the NMA, to account for different efficacies of various antihyperglycemic agents [18–20], and to ensure similarity regarding the population's clinical spectrum of T2DM, at least 80% of patients in each treatment arm within an eligible trial must have received background therapy consisting only of metformin monotherapy during the trial; and at least 80% of patients in all treatment arms within the

trial must have metformin monotherapy or diet and exercise as the pre-trial diabetes management method.

3. Ergebnisdarstellung

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien

The overall quality of the included trials in the network was good. The generation of the randomization sequence and concealment of blinding was adequate, when reported; however, this was not always described by authors. Eight studies were open-label, as this design is often used for drugs with injections, and for therapeutic monitoring. Most of the studies reported similar characteristics between treatment groups at baseline. Only two studies noted differences in gender proportions at baseline between treatment groups, but significance was not tested.

Charakteristik der eingeschlossenen Studien (siehe Anhang 2)

HbA1c

Table 2 Relative effect sizes for mean change in HbA_{1c}

Regimen	Change in HbA _{1c} from baseline (%)			
	Random effects model		Fixed effect model	
	All vs. placebo Mean (95% CrI)	Exenatide QW vs. all Mean (95% CrI)	All vs. Placebo Mean (95% CrI)	Exenatide QW vs. all Mean (95% CrI)
Placebo	N/A	-1.09 (-1.65, -0.53)*	N/A	-1.19 (-1.52, -0.85)*
Dulaglutide 1.5 mg QW	-1.09 (-1.75, -0.43)*	0.00 (-0.72, 0.72)	-1.19 (-1.50, -0.87)*	0.00 (-0.33, 0.33)
Liraglutide 1.8 mg QD	-1.03 (-1.55, -0.51)*	-0.06 (-0.65, 0.54)	-1.13 (-1.41, -0.84)*	-0.06 (-0.36, 0.24)
Exenatide 10 µg BID	-0.75 (-1.11, -0.43)*	-0.34 (-0.95, 0.31)	-0.79 (-0.98, -0.61)*	-0.39 (-0.73, -0.06)*
Liraglutide 1.2 mg QD	-0.71 (-1.16, -0.26)*	-0.38 (-0.92, 0.16)	-0.81 (-1.07, -0.55)*	-0.38 (-0.66, -0.10)*
Albiglutide 30 mg QW	-0.69 (-1.11, -0.28)*	-0.39 (-1.00, 0.20)	-0.79 (-1.04, -0.55)*	-0.39 (-0.69, -0.10)*
Lixisenatide 20 µg QD	-0.50 (-0.75, -0.25)*	-0.59 (-1.15, -0.03)*	-0.62 (-0.81, -0.42)*	-0.57 (-0.89, -0.25)*
Exenatide 5 µg BID	-0.42 (-0.87, 0.00)*	-0.66 (-1.35, 0.05)	-0.40 (-0.65, -0.15)*	-0.79 (-1.20, -0.37)*
Exenatide 2 mg QW	-1.09 (-1.65, -0.53)*	N/A	-1.19 (-1.52, -0.85)*	N/A

BID twice daily, CrI credible interval, HbA_{1c} glycated hemoglobin, N/A not applicable, QD once daily, QW once weekly
* Statistically significant difference

All regimens performed significantly better than placebo at reducing HbA_{1c} levels; point estimates varied from -0.42% for exenatide 5 lg BID to -1.09% for exenatide QW and dulaglutide 1.5 mg QW. For the comparisons of exenatide QW against other active agents for the HbA_{1c} endpoint, exenatide QW was significantly better than lixisenatide 20 lg QD (mean -0.59%, 95% CrI -1.15, -0.03). The remaining comparisons of exenatide QW to the other GLP-1 RAs were not statistically different for HbA_{1c} change.

HbA_{1c} ≤ 7 %

Table 3 Relative effect sizes for odds of achieving glycemic target

Regimen	Odds of achieving glycemic target ($\leq 7\%$)			
	Random effects model		Fixed effect model	
	All vs. placebo Odds ratio (95% CrI)	Exenatide QW vs. all Odds ratio (95% CrI)	All vs. placebo Odds ratio (95% CrI)	Exenatide QW vs. all Odds ratio (95% CrI)
Placebo	N/A	7.92 (0.76, 85.71)	N/A	7.68 (3.86, 15.44)*
Dulaglutide 1.5 mg QW	10.55 (0.68, 174.34)	0.75 (0.06, 9.88)	9.96 (4.80, 20.74)*	0.77 (0.39, 1.53)
Liraglutide 1.8 mg QD	10.38 (1.06, 108.20)*	0.76 (0.10, 6.02)	9.82 (5.17, 18.65)*	0.78 (0.44, 1.41)
Liraglutide 1.2 mg QD	5.76 (0.70, 49.75)	1.38 (0.21, 8.95)	5.48 (3.03, 9.94)*	1.40 (0.83, 2.38)
Exenatide 10 µg BID	3.75 (1.19, 13.71)*	2.11 (0.17, 23.71)	3.27 (2.28, 4.74)*	2.35 (1.17, 4.73)*
Lixisenatide 20 µg QD	2.91 (1.12, 7.83)*	2.72 (0.31, 23.43)	2.82 (2.14, 3.74)*	2.72 (1.44, 5.16)*
Exenatide 5 µg BID	2.45 (0.57, 12.07)	3.23 (0.21, 46.76)	2.16 (1.19, 3.89)*	3.56 (1.50, 8.50)*
Exenatide 2 mg QW	7.92 (0.76, 85.71)	N/A	7.68 (3.86, 15.44)*	N/A

BID twice daily, CrI credible interval, N/A not applicable, QD once daily, QW once weekly

* Statistically significant difference

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The overall quality of the included trials in the network was good. The generation of the randomization sequence and concealment of blinding was adequate, when reported; however, this was not always described by authors. Eight studies were open-label, as this design is often used for drugs with injections, and for therapeutic monitoring.

the results of this study suggest that exenatide QW has a similar effectiveness and tolerability profile compared to other members of its class, for the treatment of adults with T2DM inadequately controlled on metformin monotherapy, with some evidence of improved HbA1c control over lixisenatide, and, though not significant, trends toward improvement in SBP and reduced risk of nausea against all non-exenatide GLP-1 RAs.

Overall, the GLP-1 RA class is effective in controlling hyperglycemia and well-tolerated in patients with T2DM. The results of this NMA demonstrated that, exenatide QW has similar effectiveness and tolerability compared to other GLP-1 RAs, for the treatment of T2DM in adults inadequately controlled on metformin alone. The scientific rigor of the conduct of the SLR and NMA utilized in this study provides confidence in the robustness of the results.

5. Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med)

Several methodological differences among the trials including incorporation of double-blinded design and titration schedules.

The sparse network of evidence informing the analyses led to considerable uncertainty around estimates of between-study variance for all endpoints under the RE models (14 trials informing 16 comparisons).

Keine Angaben zur Baseline-Charakteristik der eingeschlossenen Studienpopulation

**Liu XY et al.,
2015 [106].**
Efficacy and

1. Fragestellung

We performed this meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to assess the mid long-term efficacy and safety of SGLT2

safety of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years	inhibitors compared to placebos or oral antidiabetic drugs (OADs) in adult patients with T2DM.
	2. Methodik Population: inadequately controlled T2DM patients (RCTs that lasted for less than 52 weeks) Intervention: SGLT2 inhibitors Komparator: Placebo or OADs Endpunkt: efficacy and safety Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Dezember 2014 (in Pubmed, Embase, and Cochrane Library) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):13 RCTs (n=k.A.) Qualitätsbewertung der Studien: Modified Jadad Score Scale (The quality scores ranged from 0 to 7 points, with a low-quality study receiving a score of 3 points or less and a high-quality study receiving a score of 4 points or more. Heterogenität: Statistical heterogeneity was assessed using the I2 statistic, with I2 values N50% representing moderate heterogeneity, which justified the use of a random effects model.
	3. Ergebnisdarstellung • The general quality of the included trials according to the Modified Jadad Scale was good with an average score of 6/7 (range from 5 to 7). • Of the included studies, SGLT2 inhibitors were compared with placebos (8 trials), sulfonylureas (3 trials) and sitagliptin (2 trials). • The participants in 6 trials received metformin as the only background antidiabetic therapy, and in the remaining 7 studies, the participants were on background treatment with metformin plus sulfonylurea (2 trials), insulin and/or combined with OADs (5 trials). (1) Glycemic efficacy • 12 RCTs (10,852 patients) evaluated the mid long-term glycemic efficacy of SGLT2 inhibitors, of which 10 RCTs with adequate data were included in this meta-analysis • Six RCTs compared SGLT2 inhibitors with placebos, which suggested a superiority of the SGLT2 inhibitors in reducing HbA1c levels (for 1 year result, WMD: −0.4916%; 95% CI: −0.573 to −0.410; I2 = 39.9%; for 2 years result, WMD: −0.503%; 95% CI: −0.742 to −0.265; I² = 70.7%) • The presence of moderate heterogeneity among the studies justified the use of a random effects model. Similarly, compared to OADs, SGLT2- inhibitors resulted in a favorable glucose-lowering effect (for 1 year result, WMD: −0.121%; 95% CI: −0.150 to

	–0.093; I² = 94.1%; for 2 years result, WMD: –0.127%; 95% CI: –0.201 to –0.053; I² = 0.0%) (Fig. 2). - FPG was also compared as another primary outcome measure of glycemic efficacy. Compared to a placebo, SGLT2 inhibitors reduced the FPG (for 1 year result, WMD: –0.809; 95% CI: –0.858 to –0.761; I² = 56.4%; for 2 years result, WMD: –0.764; 95% CI: –1.026 to –0.501; I² = 39.4%). - Similarly, SGLT2 inhibitors had a favorable effect compared to OADs (for 1 year result, WMD: –0.808; 95% CI: –1.200 to –0.417; I² = 95.8%; for 2 years result, WMD: –0.589; 95% CI: –0.817 to –0.361; I² = 48.4%) (2) Body weight - Eight trials with data of the absolute change from baseline were included in the meta-analysis. - Compared to placebos, SGLT2 inhibitors resulted in a reduction of body weight (for 1 year result, WMD: –2.477; 95% CI: –2.568 to –2.385; I² = 0.0%; for 2 years result, WMD: –2.990; 95% CI: –3.642 to –2.337; I² = 0.0%). The losing weight effect was also found in SGLT2 inhibitors when comparing with OADs (for 1 year result, WMD: –3.947; 95% CI: –5.712 to –2.183; I² = 100.0%; for 2 years result, WMD: –5.100; 95% CI: –5.773 to –4.427) 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren - In conclusion, SGLT2 inhibitors showed a mid long-term favorable effect combating hyperglycemia in uncontrolled T2DM. Additionally, the beneficial effects of SGLT2 inhibitors beyond glycemic control, such as reducing body weight and lowering blood pressure, make these inhibitors promising drugs. - In most studies, post-rescue data were excluded, and missing data were imputed using a lastobservation-carried-forward (LOCF) method, which can lead to inflated results favoring the study drugs; for patients who received glycemic rescue therapy, the last post-baseline value obtained prior to the initiation of rescue therapy was used for the analysis. Second, most of the trials received industry funding, which introduced further bias into the results 5. <i>Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med)</i> <i>bias was found because of the high discontinuation rate or the use of an inappropriate imputation method to handle missing data</i> <i>only 5 trials with adequate data involving comparisons with sulfonylureas and sitagliptin were included in this meta analysis.</i>
Mearns ES et al., 2015 [107]. Efficacy and safety of	1. Fragestellung we performed a network meta-analysis (NMA) to assess the comparative efficacy and safety of third-line adjunctive AHAs in people with Type 2 diabetes not adequately controlled on a stable, optimized

antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis

combination of metformin and SU.

2. Methodik

Population: adult subjects with Type 2 diabetes (include only who showed inadequate response [defined as a having an HbA1c concentration > 53 mmol/mol (7%)] to stable, optimum metformin and SU combination therapy at randomization (at least 3 weeks)

Intervention: non-insulin and longacting, once-daily basal insulin agents (as a single or combination therapy)

Komparator: placebo/control (in addition to metformin and an SU

Endpunkt: HbA1c (p.E.); body weight, systolic blood pressure (SBP), proportion of participants experiencing confirmed hypoglycaemia, urinary tract infections (UTIs) and genital tract infections (GTIs) (s.E.)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Mai 2014 (in Medline & Cochrane CENTRAL bibliographic databases)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 20 (n=k.A.)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias tool

Heterogenität: A random-effects model assuming common heterogeneity across all comparisons was implemented. We assessed inconsistency in our network metaanalysis using a 'loop-specific' approach

3. Ergebnisdarstellung

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcomes assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Moses 2014	?	?	+	?	+	-	-
Lukashevich 2014	?	?	?	?	+	-	+
NCT01392677	?	?	+	?	+	-	-
NCT01076075	?	?	?	?	+	+	-
Liu 2013	?	+	-	?	?	+	-
Haring 2013	?	+	?	?	+	+	+
Wilding 2013	+	+	+	+	+	+	-
Scherthaner 2013	+	+	+	+	-	+	-
Owens 2011	?	?	?	?	+	+	-
Kadoglou 2010	+	+	-	?	-	-	+
Russell-Jones 2009	?	+	-	+	-	+	-
Charpentier 2009	?	?	?	?	-	-	+
Kadoglou 2008	?	?	-	?	?	-	+
Hermansen 2007	?	+	?	?	+	-	-
Triplitt 2006	?	?	-	?	?	+	?
Rosenstock 2006	?	?	-	?	+	+	-
Heine 2005	?	+	-	?	-	-	+
Kendall 2005	?	?	?	?	-	-	+
Dailey 2004	?	?	?	?	-	+	-
Lam 1998	?	?	?	?	-	-	+

Supplemental Figure 1. Risk of Bias Assessment of Randomized Controlled Trials
Legend: +=low risk of bias, ?=unclear risk of bias, -=high risk of bias

- All AHAs assessed in the NMA significantly lowered HbA1c from baseline but by different magnitudes [ranging from 7 mmol/mol (0.6%) for acarbose and linagliptin to 13 mmol/mol (1.20%) for liraglutide] when compared with placebo/control.
- Canagliflozin, GLP-1 analogues, insulin glargine and TZDs all reduced HbA1c by ~11 mmol/mol (1%) [11–13 mmol/mol (0.98–

1.2%)); whereas acarbose, dapagliflozin, empagliflozin and DPP-4 inhibitors reduced HbA1c by 7–8 mmol/mol (0.60–0.76%) when compared with placebo/control.

- When comparing active drugs, liraglutide, insulin glargine and TZDs significantly reduced HbA1c compared with empagliflozin and DPP-4 inhibitors (with the exception of vildagliptin; Fig. S2).
- Among the SGLT2 inhibitors, canagliflozin was the only therapy for which statistically significant reductions in HbA1c were observed when compared with other active therapies, while dapagliflozin was inferior to liraglutide and rosiglitazone.

ACA	0.47 (-1.47, 2.41)	1.11 (-1.06, 3.28)	0.92 (-1.15, 2.99)	1.09 (-1.67, 3.85)	-2.98 (-5.34, -0.62)	-1.29 (-3.36, 0.78)	0.42 (-1.85, 2.69)	-4.58 (-6.55, -2.62)	-0.96 (-2.52, 0.6)	-3.39 (-6.18, -0.59)	-1.76 (-3.87, 0.35)	-2.44 (-4.34, -0.55)
-0.47 (-2.41, 1.47)	CANA	0.64 (-1.25, 2.53)	0.45 (-1.34, 2.24)	0.62 (-1.93, 3.17)	-3.45 (-5.56, -1.34)	-1.76 (-3.54, 0.02)	-0.05 (-2.06, 1.96)	-5.06 (-6.54, -3.57)	-1.43 (-2.58, -0.28)	-3.86 (-6.45, -1.27)	-2.23 (-4.06, -0.4)	-2.91 (-4.06, -1.77)
-1.11 (-3.28, 1.06)	DAPA	-0.64 (-2.53, 1.25)	-0.19 (-2.22, 1.84)	-0.02 (-2.75, 2.71)	-4.09 (-6.44, -1.77)	-2.4 (-4.43, -0.37)	-0.69 (-2.92, 1.54)	-5.69 (-7.61, -3.78)	-2.07 (-3.57, -0.57)	-4.5 (-7.26, -1.74)	-2.87 (-4.93, -0.81)	-3.55 (-5.4, -1.71)
-0.93 (-2.99, 1.15)	EMPA	-0.45 (-2.24, 1.34)	0.19 (-1.84, 2.22)	0.17 (-2.49, 2.83)	-3.9 (-6.13, -1.67)	-2.21 (-4.44, -0.28)	-0.5 (-2.64, 1.64)	-5.5 (-7.32, -3.69)	-1.88 (-3.35, -0.51)	-4.31 (-7.0, -1.62)	-2.68 (-4.65, -0.71)	-3.36 (-5.1, -1.63)
-1.09 (-3.85, 1.67)	EXEN	-0.62 (-3.17, 1.93)	0.02 (-2.71, 2.75)	-0.17 (-2.83, 2.49)	-4.07 (-5.51, -2.63)	-2.38 (-5.03, 0.27)	-0.67 (-2.87, 1.53)	-5.67 (-8.25, -3.1)	-2.05 (-4.33, 0.23)	-4.48 (-6.56, -2.4)	-2.85 (-5.53, -0.17)	-3.53 (-6.05, -1.02)
2.98 (0.62, 5.34)	GLAR	3.45 (1.34, 5.56)	4.09 (1.77, 6.41)	3.9 (1.67, 6.13)	4.07 (2.63, 5.51)	1.69 (-0.54, 3.92)	3.4 (1.74, 5.06)	-1.6 (-3.72, 0.52)	2.02 (0.26, 3.78)	-0.41 (-1.91, 1.09)	1.22 (-1.04, 3.48)	0.54 (-1.53, 2.6)
1.29 (-0.78, 3.36)	LINA	1.76 (-0.02, 3.54)	2.4 (0.37, 4.43)	2.21 (0.28, 4.14)	-1.69 (-3.92, 0.54)	-1.71 (-3.85, 0.43)	1.71 (-0.43, 3.85)	-3.29 (-5.1, -1.48)	0.33 (-1.03, 1.69)	-2.1 (-4.79, 0.59)	-0.47 (-2.43, 1.49)	-1.15 (-2.89, 0.58)
-0.42 (-2.69, 1.85)	LIRA	0.05 (-1.96, 2.06)	0.69 (-1.54, 2.92)	0.5 (-1.64, 2.64)	-3.4 (-5.06, -1.74)	-1.71 (-3.85, 0.43)	5.0 (2.97, 7.04)	-5.0 (-7.04, -2.97)	-1.38 (-3.03, 0.27)	-3.81 (-6.05, -1.57)	-2.18 (-4.36, 0)	-2.86 (-4.83, -0.89)
4.58 (2.62, 6.55)	PIO	5.06 (3.57, 6.54)	5.69 (3.78, 7.61)	5.5 (3.69, 7.32)	5.67 (3.4, 8.25)	3.29 (1.49, 5.1)	5.0 (2.97, 7.04)	-1.2 (-3.8, 1.41)	3.62 (2.43, 4.82)	1.2 (-1.41, 3.8)	2.87 (0.92, 4.68)	2.14 (0.92, 3.36)
0.96 (-0.6, 2.52)	PLC	1.43 (0.28, 2.58)	2.07 (0.57, 3.57)	1.88 (0.51, 3.25)	2.05 (0.23, 4.33)	-0.33 (-1.69, 1.03)	1.38 (-0.27, 3.03)	-3.62 (-4.82, -2.43)	PLC	-2.43 (-4.74, -0.11)	-0.8 (-2.22, 0.62)	-1.48 (-2.56, -0.41)
3.39 (0.59, 6.18)	ROS	3.86 (1.27, 6.45)	4.5 (1.74, 7.26)	4.31 (1.62, 7.0)	4.48 (2.4, 6.56)	2.1 (-0.59, 4.79)	3.81 (1.57, 6.05)	-1.2 (-3.8, 1.41)	2.43 (0.11, 4.74)	1.63 (-1.09, 4.34)	0.94 (-1.61, 3.5)	-0.68 (-2.46, 1.09)
1.76 (-0.35, 3.87)	SAXA	2.23 (0.4, 4.06)	2.87 (0.84, 4.93)	2.68 (0.71, 4.65)	2.85 (0.17, 5.53)	0.47 (-1.49, 2.43)	2.18 (0.43, 3.93)	-2.82 (-4.68, -0.97)	0.8 (-0.62, 2.22)	-1.63 (-4.34, 1.09)	0.68 (-1.09, 2.46)	SITA
2.44 (0.55, 4.34)	SITA	2.91 (1.77, 4.06)	3.55 (1.74, 5.4)	3.36 (1.63, 5.1)	3.53 (1.02, 6.05)	1.15 (-0.58, 2.89)	2.86 (0.89, 4.83)	-2.14 (-3.36, -0.92)	1.48 (0.41, 2.56)	-0.94 (-3.5, 1.61)	0.68 (-1.09, 2.46)	SITA

Supplemental Figure 3. Network Meta-Analysis Results of the Effect of Antihyperglycemic Agents on Change in Body Weight From Baseline

Therapies are reported in alphabetical order. Results are reported in WMD, kg (95% CI). Results for changes in weight on the top portion of the matrix represent changes in the row-defining treatment vs. those in the column-defining treatment (referent). For changes in weight, negative values favor the first agent in alphabetical order. Statistically significant results are bolded. The results on the upper portion of the matrix represent the reciprocal of the bottom portion.

ACA=acarbose; CANA=canagliflozin; DAPA=dapagliflozin; EMPA=empagliflozin; EXEN=exenatide; GLAR=glargine; LINA=linagliptin; LIRA=liraglutide; PIO=pioglitazone; PLC=placebo; ROS=rosiglitazone; SAXA=saxagliptin; SITA=sitagliptin

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In our NMA of 20 RCTs conducted from the earliest date up to May 2014, we found all AHAs significantly reduced HbA1c as compared with placebo/control when added to metformin and SU therapy.

5. Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med)

	<i>Secondly, many AHAs were only compared in one or two trials and certain endpoints were sparsely reported (UTI and GTI), which makes it difficult to draw concrete conclusions (potential for type 2 error).</i> <i>At the same time, we either directly and/or indirectly compared 13 AHAs plus placebo/control on six different endpoints; thus there is the possibility of erred conclusions of statistical differences between therapies (type 1 error) because of multiple hypothesis testing. Thirdly, most trials only followed patients for 24 weeks, which is not sufficient to assess the long-term urability of medications. Next, we saw little evidence of incoherence in our network (as evidenced by finding only two out of 36 possible direct vs. indirect evidence comparisons statistically significant). While, we cannot entirely exclude the presence of incoherence in our network, the two statistically significant findings stemming from 36 statistical tests are consistent with what would be expected due to chance (the probability of observing one significant result just due to chance in our analysis = $1 - (1 - 0.05)^{36}$ or 84%).</i>
Mearns ES et al., 2015 [108]. Comparative Efficacy and Safety of Antidiabetic Drug Regimens Added to Metformin Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis	Fragestellung We performed a NMA (Network meta-analysis) to assess the comparative efficacy and safety of adjunctive antidiabetic medication therapies in patients with Type 2 DM not adequately controlled on stable and optimized metformin monotherapy.
	Methodik Population: adults (18 years) with Type 2 DM; only patients who showed inadequate response to stable, optimized metformin monotherapy at randomization Intervention/ Komparator: non-insulin and long-acting, once-daily basal insulin agents (as a single or combination adjunctive therapy) to another antidiabetic therapy or placebo (in addition to metformin) Endpunkt: Change in HbA1c; Body Weight; Urinary (UTI) and Genital Tract Infection (GTI); Systolic Blood Pressure; Confirmed Hypoglycemia Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Mai 2014; Datenbanken: MEDLINE and Cochrane CENTRAL Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 62 RCTs (n = 32,185 participants) Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Risk of Bias Tool
	Ergebnisdarstellung Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien

Figure S2. Risk of Bias Assessment of Randomized Controlled Trials

	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcomes assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Defronzo 2014	?	?	?	?	+	+	-
Bolli 2014	?	?	+	?	?	+	+
Derosa 2014	+	+	+	?	-	-	?
Haring 2014	+	+	?	?	+	+	+
Nauck 2014	?	?	+	?	+	-	-
Ridderstrale 2014	+	+	+	?	-	+	+
White 2014	+	+	+	?	+	+	-
Charbonnel 2013	+	+	-	?	?	+	+
Chawla 2013	+	?	?	?	-	-	-
Cefalu 2013	+	+	+	+	+	+	-
Derosa 2013	+	+	+	?	?	+	+
Lavalle-Gonzalez 2013	+	+	+	+	+	+	-
Rosenstock 2013	+	+	+	?	+	+	-
Rosenstock 2013b	?	+	-	?	+	+	+
Aschner 2012	+	+	-	?	?	+	-
Bergental 2012	+	+	?	+	-	-	+
DeFronzo 2012	?	?	+	?	-	-	-
Derosa 2012	?	+	+	?	+	+	+
Derosa 2012b	?	+	+	?	+	-	+
Gallwitz 2012	+	+	-	?	-	+	?
Gallwitz 2012b	+	+	+	+	-	+	-
Ljunggren 2012	+	+	+	+	+	+	+
Pan 2012	?	?	?	?	+	+	-
Rizzo 2012	?	?	-	+	+	-	-
Rosenstock 2012	?	?	?	?	+	+	+
Ross 2012	+	+	+	+	+	+	+
Arechavaleta 2011	+	+	+	?	+	+	+
Nauck 2011	+	+	+	?	-	+	-
Pfützner 2011	?	?	?	?	+	+	+
Taskinen 2011	?	?	?	?	+	+	+
Wang 2011	+	-	-	?	?	-	-
Yang 2011	+	?	+	?	+	+	-
Bailey 2010	+	+	+	+	+	+	-
Filozof 2010	?	?	+	?	+	-	-
Goke 2010	+	+	+	?	-	+	-
Pratley 2010	+	+	-	+	-	+	+
Rigby 2010	?	?	-	?	-	-	-
Scheen 2010	?	?	+	?	+	+	-
DeFronzo 2009	+	+	+	?	-	+	-
Ferrannini 2009	?	?	+	?	-	+	-
Goodman 2009	?	?	?	?	+	+	+
Nauck 2009	+	+	?	?	-	+	+
Nauck 2009b	+	+	+	?	-	+	+
Hamann 2008	+	+	+	?	-	+	+
Khanolkar 2008	?	?	-	?	+	-	-
Raz 2008	+	?	?	?	+	+	-
Scott 2008	?	?	?	?	+	+	-
Bosi 2007	?	?	?	?	+	+	-
Nauck 2007	?	?	?	?	+	+	-
Ristic 2006	+	+	+	?	+	+	-
DeFronzo 2005	?	?	+	?	+	+	+
Feinglos 2005	?	?	?	?	+	+	+
Matthews 2005	?	?	+	?	+	+	+
Ahren 2004	?	?	?	?	+	+	+
Gomez-Perez 2002	?	?	?	?	-	+	-
Marre 2002	+	+	+	?	+	+	-
Charpentier 2001	+	+	+	?	+	+	-
Van 2001	+	?	+	?	-	+	+
Halimi 2000	?	?	?	?	+	-	-
Fonseca 2000	+	?	+	+	+	+	+
Moses 1999	?	?	?	?	+	+	+
Rosenstock 1998	?	?	?	?	-	+	+

The overall quality of RCTs was rated as good to unclear with the majority of studies having few domains with a high risk of bias

Change in HbA1c

SGLT2 Inhibitors

- Similar effects on reducing HbA1c when compared to placebo (ranging from 0.48% for dapagliflozin to 0.72% for canagliflozin).
- Compared to the other active single agents, canagliflozin was associated with statistically significant reductions in HbA1c compared with dapagliflozin, nateglinide and saxagliptin; and

	empagliflozin was significantly more efficacious compared to dapagliflozin and saxagliptin. • Dapagliflozin was inferior in reducing HbA1c when compared to 11 (50%) of the other active single agents • all SGLT-2 inhibitors were found to be clinically sig. superior to placebo (lower bound of the 95%CI depicted an HbA1c reduction greater than 0.3%) • none of the SGLT2 inhibitors were clinically superior in reducing HbA1c to any other active agents analyzed. <u>Combination Agents.</u> • Combination agents were associated with significant reductions in HbA1c when compared to placebo (alogliptin/pioglitazone: 1.24, 95% CI: 1.02–1.45%; empagliflozin/linagliptin: 1.13%, 95% CI: 0.92–1.34%). • Alogliptin/pioglitazone significantly reduced HbA1c when compared to all other therapies except for insulin glargine, glibenclamide and repaglinide; • Empagliflozin/linagliptin was more efficacious when compared to all other active single agents except for insulin glargine, glibenclamide, repaglinide and acarbose. • In terms of clinical superiority (lower bound of the 95%CI depicted an HbA1c reduction greater than 0.3%) alogliptin/pioglitazone and empagliflozin/linagliptin were clinically superior to 52% and 24% of the other antidiabetic medications analyzed, respectively. Alogliptin/pioglitazone was clinically superior to all DPP-4 inhibitors, colesevelam, dapagliflozin, glipizide, lixisenatide, miglitol, nateglinide, empagliflozin and pioglitazone. • Empagliflozin/linagliptin was clinically superior to canagliflozin, dapagliflozin, glipizide, miglitol, nateglinide and saxagliptin. <u>All Other Agents</u> • All antidiabetic agents were associated with statistically significant reductions in HbA1c relative to placebo, ranging from 0.43% for miglitol to 1.29% for glibenclamide • Exenatide showed significant reductions in HbA1c when compared to the DPP-4 inhibitors, lixisenatide, miglitol, nateglinide, glipizide and dapagliflozin. <u>Body Weight</u> <u>SGLT2 Inhibitors</u> • All SGLT2 inhibitors were associated with significant weight loss when compared to placebo (range: 2.08–2.17 kg) • SGLT2 inhibitors were associated with statistically greater weight loss compared to allother agents analyzed except GLP-1 analogs, empagliflozin/ linagliptin and miglitol.

	<u>Combination Agents</u> • empagliflozin/linagliptin was associated with significant weight loss compared to all other agents except SGLT-2 inhibitors, and GLP-1 analogs. • In terms of clinically superior weight gain, (lower bound of the 95%CI depicted a decrease in weight less than 2.3 kg), alogliptin/pioglitazone was associated with clinically superior weight gain compared to SGLT2 inhibitors, empagliflozin/linagliptin, GLP-1 analogs, and miglitol (range: 3.54–4.65 kg). <u>All Other Agents</u> • GLP-1 analogs and miglitol were associated with significant weight loss (range: 1.15–2.26 kg) but there was no weight change with acarbose, any DPP-4 inhibitor, colesevelam and nateglinide when compared to placebo. • When comparing active agents, GLP-1 analogs were associated with statistically greater weight loss when compared to all other agents except SGLT2 inhibitors and miglitol. While several agents exhibited statistically significant weight loss, no agent demonstrated clinically superior weight loss compared to placebo (lower bound of the 95%CI depicted a decrease in weight less than 2.3 kg). • When comparing the clinical superiority of single active agents, TZDs were associated with clinically superior weight gain when compared to GLP-1 analogs (range: 3.22–4.41 kg). <u>Systolic Blood Pressure</u> <u>SGLT2 Inhibitors</u> • All SGLT2 inhibitors were associated with a decrease in SBP compared with placebo in the NMA (range: 4.14–5.14 mmHg). When comparing active agents, SGLT2 inhibitors significantly reduced SBP when compared to the SUs (glimepiride, glipizide) (range: 4.4–5.64 mmHg), and saxagliptin and sitagliptin (range: 2.26–5.79 mmHg) • No SGLT2 inhibitor showed clinical superiority (lower bound of the 95%CI depicted a decrease in SBP less than 5 mmHg) compared to placebo or another active agent. <u>Combination Agents</u> • Empagliflozin/linagliptin was associated with a decrease in SBP when compared with placebo in the NMA (5.43 mmHg, 95% CI: 2.47–8.39 mmHg). In head to head comparisons, empagliflozin/linagliptin significantly reduced SBP when compared to SUs, linagliptin, saxagliptin and sitagliptin; however, it did not show clinical superiority compared to any other active agents. There were no data to evaluate alogliptin/pioglitazone for this endpoint.

	<u>All Other Agents</u> • Liraglutide (3.04 mmHg, 95% CI: 1.03–5.05 mmHg) and sitagliptin (1.88 mmHg, 95% CI: 0.38–3.38 mmHg) were associated with a decrease in SBP compared with placebo. No medication showed clinical superiority (lower bound of the 95% CIs depicted a decrease in SBP less than 5 mmHg) compared to placebo or another active agent; however, there were no data to evaluate 12 (48%) of the agents for this endpoint. <u>Confirmed Hypoglycemia</u> <u>SGLT2 Inhibitors</u> • Upon NMA, the SGLT2 inhibitors were not associated with an increased risk of confirmed hypoglycemia compared with placebo. In the active drug comparisons, insulin glargine, nateglinide and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to any SGLT2 inhibitor (RR range, 4.14–22.93). <u>Combination Agents</u> • Empagliflozin/linagliptin was not associated with increased risk of hypoglycemia compared with placebo in the NMA (0.38, 95% CI: 0.06–2.34). In the active drug comparisons, insulin glargine, nateglinide, both meglitinides and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to empagliflozin/linagliptin (RR range, 10.54–49.88). There were no data to evaluate alogliptin/pioglitazone for this endpoint. <u>All Other Agents</u> • All GLP-1 analogs, DPP-4 inhibitors, TZDs, repaglinide and acarbose were not associated with an increased risk of confirmed hypoglycemia compared with placebo. • In the active drug comparisons, insulin glargine and all SUs were associated with significantly higher rates of confirmed hypoglycemia compared to any SGLT2 or DPP-4 inhibitor (RR range, 4.32–71.29). There were no data to evaluate glibenclamide, colesevelam and miglitol for this endpoint. <u>Urinary and Genital Tract Infection</u> 6. NMA suggested canagliflozin and empagliflozin were associated with an increased risk of GTI when compared with placebo; with dapagliflozin (RR 2.16, 95% CI 0.97–4.82) trending towards an increased risk versus placebo. However, only 10 identified RCTs evaluating 8 of 25 agents reported GTI data <u>Anmerkungen/Fazit der Autoren</u> • Our HbA1c results showed both statistical differences and clinical superiority between antidiabetic therapies. • All therapies significantly reduced HbA1c, but to differing degrees when compared to placebo. Combination therapies

	(empagliflozin/linagliptin and alogliptin/pioglitazone) and insulin glargine were statistically and clinically superior in reducing HbA1c compared to a majority of other antidiabetic agents. • As a class, the SGLT2 inhibitors were similar in efficacy to other non-insulin monotherapies recommended by the ADA as add-ons to metformin, which warrants an update to clinical practice guidelines to include them as a treatment option. • The newest class of antidiabetic agents, the SGLT2 inhibitors, was found to provide similar HbA1c efficacy to other non-insulin monotherapies (albeit not oral combination therapies) with the added benefits of weight loss, reduced SBP and a low risk of hypoglycemia; but at a cost of an increased risk of GTI. • Combination therapies resulted in some of the largest reductions in HbA1c and may be appropriate for patients requiring profound (>1%) HbA1c reductions after failing optimized metformin.
Saulsberry WJ et al., 2015 [117]. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes	1. Fragestellung Therefore, we performed a network meta-analysis (NMA) of antidiabetic agents when used as third-line therapy in patients with T2D not adequately controlled on stable and optimised metformin and TZD combination therapy
	2. Methodik Population: Patients with TD2 (who showed inadequate response to stable, optimised metformin and TZD combination therapy at randomization) → treated patients mind. 12 weeks aber nicht mehr als 52 Wochen nach Randomisierung. Intervention: antidiabetic drug (including non-insulin drugs and long-acting, once-daily basal insulin) Komparator: antidiabetic drug or placebo/control Endpunkt: HbA1c, body weight, systolic blood pressure (SBP), number of patients experiencing confirmed hypoglycaemia (confirmed by finger stick), urinary tract infections (UTIs) and genital tract infections (GTIs). Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Januar 2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 RCTs (n= 5.353) Qualitätsbewertung der Studien: Collaboration risk of bias tool Heterogenität: The likelihood of statistical heterogeneity in traditional meta-analyses was assessed using the I^2 statistic ($I^2 > 50\%$ considered representative of important statistical heterogeneity). We implemented a random-effects model assuming common heterogeneity across all comparisons.
	3. Ergebnisdarstellung

	<u>Qualität der eingeschlossenen Studien</u> • Of the 11 RCTs included, none proved to have a low risk of bias for all seven domains • Four studies demonstrated uncertainty regarding random sequence generation (12–15) and two studies were unclear in methods of allocation concealment (15,16). One study was open-label (13) and one did not specify the manner of blinding participants and personnel (17). • A majority of the studies were judged to be unclear regarding blinding of outcomes assessment (12,14–20) as only three studies confirmed low risk of bias for this domain (13,21,22). • Four studies were judged to have a high risk of bias concerning incomplete outcome data (13,15,20,21) and two studies were determined to selectively report data (16,19) while the remaining five studies were determined to have low risk of bias for these two domains (12,14,17,18,22). <u>Ergebnisse</u> • All antidiabetic agents were associated with statistically significant reductions in HbA1c (range, 0.55– 1.17%) compared with placebo • When comparing active agents, glibenclamide was associated with statistically significant reductions in HbA1c compared with all other active agents except dulaglutide, glimepiride and liraglutide • Glimepiride was associated with statistically significant reductions in HbA1c compared with empagliflozin and exenatide • Dulaglutide and liraglutide were each associated with statistically significant reductions in HbA1c compared with exenatide, linagliptin, canagliflozin and empagliflozin; while taspeglutide was associated with significant reductions in HbA1c compared with empagliflozin and exenatide • Of the 10 active therapies evaluated in the network for HbA1c reduction, the therapies which did not significantly reduce HbA1c in comparison to any other active therapy were sitagliptin, linagliptin, exenatide, canagliflozin and empagliflozin

	<table><tr><td>CANA</td><td>0.27 (0.03,0.51)</td><td>-0.15 (-0.4,0.1)</td><td>-0.12 (-0.36,0.12)</td><td>0.47 (0.23,0.71)</td><td>0.38 (0,0.56)</td><td>-0.13 (-0.52,0.26)</td><td>0.3 (0.01,0.59)</td><td>-0.7 (-0.89,-0.52)</td><td>0.07 (-0.17,0.3)</td><td>0.17 (-0.08,0.42)</td></tr><tr><td>-0.27 (-0.51,-0.03)</td><td>DULA</td><td>-0.42 (-0.66,-0.18)</td><td>-0.39 (-0.53,-0.26)</td><td>0.2 (0.04,0.43)</td><td>0.01 (-0.26,0.28)</td><td>-0.4 (-0.79,-0.01)</td><td>0.03 (-0.26,0.31)</td><td>-0.97 (-1.13,-0.81)</td><td>-0.2 (-0.43,0.02)</td><td>-0.1 (-0.3,0.09)</td></tr><tr><td>0.15 (-0.1,0.4)</td><td>0.42 (0.18,0.66)</td><td>EMPA</td><td>0.03 (-0.21,0.27)</td><td>0.52 (0.38,0.86)</td><td>0.43 (0.15,0.71)</td><td>0.02 (-0.37,0.41)</td><td>0.45 (0.16,0.74)</td><td>-0.55 (-0.73,-0.37)</td><td>0.22 (-0.02,0.45)</td><td>0.32 (0.07,0.57)</td></tr><tr><td>0.12 (-0.12,0.36)</td><td>0.39 (0.26,0.53)</td><td>EXEN</td><td>-0.03 (-0.27,0.21)</td><td>0.59 (0.35,0.82)</td><td>0.4 (0.13,0.67)</td><td>-0.01 (-0.4,0.38)</td><td>0.42 (0.13,0.71)</td><td>-0.58 (-0.74,-0.42)</td><td>0.19 (-0.04,0.42)</td><td>0.29 (0.11,0.46)</td></tr><tr><td>-0.47 (-0.74,-0.2)</td><td>-0.2 (-0.43,0.04)</td><td>-0.61 (-0.86,-0.36)</td><td>-0.59 (-0.84,-0.35)</td><td>GLIB</td><td>-0.39 (-0.65,0.08)</td><td>-0.6 (-0.95,-0.21)</td><td>-0.17 (-0.46,0.14)</td><td>-1.17 (-1.33,-1)</td><td>-0.4 (-0.46,-0.34)</td><td>-0.1 (-0.54,-0.06)</td></tr><tr><td>-0.28 (-0.56,0)</td><td>-0.01 (-0.28,0.26)</td><td>-0.43 (-0.71,-0.15)</td><td>-0.4 (-0.67,-0.13)</td><td>GLIM</td><td>0.19 (-0.06,0.46)</td><td>-0.41 (-0.89,0)</td><td>0.02 (-0.3,0.34)</td><td>-0.98 (-1.3,-0.76)</td><td>-0.21 (-0.48,0.05)</td><td>-0.11 (-0.39,0.17)</td></tr><tr><td>0.13 (-0.26,0.52)</td><td>0.4 (0.01,0.79)</td><td>-0.02 (-0.41,0.37)</td><td>0.01 (-0.38,0.4)</td><td>0.6 (0.21,0.99)</td><td>0.41 (0,0.82)</td><td>LINA</td><td>0.43 (0.01,0.85)</td><td>-0.57 (-0.92,-0.22)</td><td>0.2 (-0.19,0.58)</td><td>0.3 (-0.09,0.69)</td></tr><tr><td>-0.3 (-0.59,-0.01)</td><td>-0.03 (-0.31,0.26)</td><td>-0.45 (-0.74,-0.16)</td><td>-0.42 (-0.71,-0.13)</td><td>0.17 (-0.12,0.46)</td><td>-0.02 (-0.34,0.3)</td><td>-0.43 (-0.85,-0.01)</td><td>LIRA</td><td>-1 (-1.24,-0.76)</td><td>-0.23 (-0.51,0.05)</td><td>-0.13 (-0.42,0.16)</td></tr><tr><td>0.7 (0.57,0.88)</td><td>0.97 (0.81,1.13)</td><td>0.55 (0.37,0.73)</td><td>0.58 (0.41,0.74)</td><td>1.17 (1,1.33)</td><td>0.98 (0.76,1.2)</td><td>0.57 (0.22,0.92)</td><td>1 (0.75,1.24)</td><td>PLC</td><td>0.77 (0.61,0.92)</td><td>0.87 (0.71,1.04)</td></tr><tr><td>-0.67 (-0.3,0.17)</td><td>0.2 (-0.02,0.43)</td><td>-0.22 (-0.45,0.02)</td><td>-0.19 (-0.42,0.04)</td><td>0.4 (0.34,0.46)</td><td>0.21 (-0.05,0.48)</td><td>-0.2 (-0.58,0.19)</td><td>0.23 (-0.05,0.51)</td><td>-0.77 (-0.92,-0.62)</td><td>SITA</td><td>0.1 (-0.13,0.33)</td></tr><tr><td>-0.17 (-0.42,0.08)</td><td>0.1 (-0.09,0.3)</td><td>-0.31 (-0.57,-0.07)</td><td>-0.29 (-0.46,-0.12)</td><td>0.3 (0.06,0.56)</td><td>0.11 (-0.17,0.39)</td><td>-0.3 (-0.69,0.09)</td><td>0.13 (-0.16,0.42)</td><td>-0.87 (-1.04,-0.7)</td><td>-0.1 (-0.33,0.13)</td><td>TASPO</td></tr></table> Figure 1 Effect of antidiabetic agents on change in A1c. Therapies are reported in alphabetical order. The values in the matrix represent the weighted mean difference and 95% confidence interval for the row-defining treatment vs. the column-defining treatment. Abbreviations: CANA=canagliflozin; DULA=dulaglutide; EMPA=empagliflozin; EXEN=exenatide; GLIB=glibenclamide; GLIM=glimipiride; LINA=linagliptin; LIRA=liaglutide; PLC=placebo; SITA=sitagliptin; TASPO=tasoglutide	CANA	0.27 (0.03,0.51)	-0.15 (-0.4,0.1)	-0.12 (-0.36,0.12)	0.47 (0.23,0.71)	0.38 (0,0.56)	-0.13 (-0.52,0.26)	0.3 (0.01,0.59)	-0.7 (-0.89,-0.52)	0.07 (-0.17,0.3)	0.17 (-0.08,0.42)	-0.27 (-0.51,-0.03)	DULA	-0.42 (-0.66,-0.18)	-0.39 (-0.53,-0.26)	0.2 (0.04,0.43)	0.01 (-0.26,0.28)	-0.4 (-0.79,-0.01)	0.03 (-0.26,0.31)	-0.97 (-1.13,-0.81)	-0.2 (-0.43,0.02)	-0.1 (-0.3,0.09)	0.15 (-0.1,0.4)	0.42 (0.18,0.66)	EMPA	0.03 (-0.21,0.27)	0.52 (0.38,0.86)	0.43 (0.15,0.71)	0.02 (-0.37,0.41)	0.45 (0.16,0.74)	-0.55 (-0.73,-0.37)	0.22 (-0.02,0.45)	0.32 (0.07,0.57)	0.12 (-0.12,0.36)	0.39 (0.26,0.53)	EXEN	-0.03 (-0.27,0.21)	0.59 (0.35,0.82)	0.4 (0.13,0.67)	-0.01 (-0.4,0.38)	0.42 (0.13,0.71)	-0.58 (-0.74,-0.42)	0.19 (-0.04,0.42)	0.29 (0.11,0.46)	-0.47 (-0.74,-0.2)	-0.2 (-0.43,0.04)	-0.61 (-0.86,-0.36)	-0.59 (-0.84,-0.35)	GLIB	-0.39 (-0.65,0.08)	-0.6 (-0.95,-0.21)	-0.17 (-0.46,0.14)	-1.17 (-1.33,-1)	-0.4 (-0.46,-0.34)	-0.1 (-0.54,-0.06)	-0.28 (-0.56,0)	-0.01 (-0.28,0.26)	-0.43 (-0.71,-0.15)	-0.4 (-0.67,-0.13)	GLIM	0.19 (-0.06,0.46)	-0.41 (-0.89,0)	0.02 (-0.3,0.34)	-0.98 (-1.3,-0.76)	-0.21 (-0.48,0.05)	-0.11 (-0.39,0.17)	0.13 (-0.26,0.52)	0.4 (0.01,0.79)	-0.02 (-0.41,0.37)	0.01 (-0.38,0.4)	0.6 (0.21,0.99)	0.41 (0,0.82)	LINA	0.43 (0.01,0.85)	-0.57 (-0.92,-0.22)	0.2 (-0.19,0.58)	0.3 (-0.09,0.69)	-0.3 (-0.59,-0.01)	-0.03 (-0.31,0.26)	-0.45 (-0.74,-0.16)	-0.42 (-0.71,-0.13)	0.17 (-0.12,0.46)	-0.02 (-0.34,0.3)	-0.43 (-0.85,-0.01)	LIRA	-1 (-1.24,-0.76)	-0.23 (-0.51,0.05)	-0.13 (-0.42,0.16)	0.7 (0.57,0.88)	0.97 (0.81,1.13)	0.55 (0.37,0.73)	0.58 (0.41,0.74)	1.17 (1,1.33)	0.98 (0.76,1.2)	0.57 (0.22,0.92)	1 (0.75,1.24)	PLC	0.77 (0.61,0.92)	0.87 (0.71,1.04)	-0.67 (-0.3,0.17)	0.2 (-0.02,0.43)	-0.22 (-0.45,0.02)	-0.19 (-0.42,0.04)	0.4 (0.34,0.46)	0.21 (-0.05,0.48)	-0.2 (-0.58,0.19)	0.23 (-0.05,0.51)	-0.77 (-0.92,-0.62)	SITA	0.1 (-0.13,0.33)	-0.17 (-0.42,0.08)	0.1 (-0.09,0.3)	-0.31 (-0.57,-0.07)	-0.29 (-0.46,-0.12)	0.3 (0.06,0.56)	0.11 (-0.17,0.39)	-0.3 (-0.69,0.09)	0.13 (-0.16,0.42)	-0.87 (-1.04,-0.7)	-0.1 (-0.33,0.13)	TASPO
CANA	0.27 (0.03,0.51)	-0.15 (-0.4,0.1)	-0.12 (-0.36,0.12)	0.47 (0.23,0.71)	0.38 (0,0.56)	-0.13 (-0.52,0.26)	0.3 (0.01,0.59)	-0.7 (-0.89,-0.52)	0.07 (-0.17,0.3)	0.17 (-0.08,0.42)																																																																																																																
-0.27 (-0.51,-0.03)	DULA	-0.42 (-0.66,-0.18)	-0.39 (-0.53,-0.26)	0.2 (0.04,0.43)	0.01 (-0.26,0.28)	-0.4 (-0.79,-0.01)	0.03 (-0.26,0.31)	-0.97 (-1.13,-0.81)	-0.2 (-0.43,0.02)	-0.1 (-0.3,0.09)																																																																																																																
0.15 (-0.1,0.4)	0.42 (0.18,0.66)	EMPA	0.03 (-0.21,0.27)	0.52 (0.38,0.86)	0.43 (0.15,0.71)	0.02 (-0.37,0.41)	0.45 (0.16,0.74)	-0.55 (-0.73,-0.37)	0.22 (-0.02,0.45)	0.32 (0.07,0.57)																																																																																																																
0.12 (-0.12,0.36)	0.39 (0.26,0.53)	EXEN	-0.03 (-0.27,0.21)	0.59 (0.35,0.82)	0.4 (0.13,0.67)	-0.01 (-0.4,0.38)	0.42 (0.13,0.71)	-0.58 (-0.74,-0.42)	0.19 (-0.04,0.42)	0.29 (0.11,0.46)																																																																																																																
-0.47 (-0.74,-0.2)	-0.2 (-0.43,0.04)	-0.61 (-0.86,-0.36)	-0.59 (-0.84,-0.35)	GLIB	-0.39 (-0.65,0.08)	-0.6 (-0.95,-0.21)	-0.17 (-0.46,0.14)	-1.17 (-1.33,-1)	-0.4 (-0.46,-0.34)	-0.1 (-0.54,-0.06)																																																																																																																
-0.28 (-0.56,0)	-0.01 (-0.28,0.26)	-0.43 (-0.71,-0.15)	-0.4 (-0.67,-0.13)	GLIM	0.19 (-0.06,0.46)	-0.41 (-0.89,0)	0.02 (-0.3,0.34)	-0.98 (-1.3,-0.76)	-0.21 (-0.48,0.05)	-0.11 (-0.39,0.17)																																																																																																																
0.13 (-0.26,0.52)	0.4 (0.01,0.79)	-0.02 (-0.41,0.37)	0.01 (-0.38,0.4)	0.6 (0.21,0.99)	0.41 (0,0.82)	LINA	0.43 (0.01,0.85)	-0.57 (-0.92,-0.22)	0.2 (-0.19,0.58)	0.3 (-0.09,0.69)																																																																																																																
-0.3 (-0.59,-0.01)	-0.03 (-0.31,0.26)	-0.45 (-0.74,-0.16)	-0.42 (-0.71,-0.13)	0.17 (-0.12,0.46)	-0.02 (-0.34,0.3)	-0.43 (-0.85,-0.01)	LIRA	-1 (-1.24,-0.76)	-0.23 (-0.51,0.05)	-0.13 (-0.42,0.16)																																																																																																																
0.7 (0.57,0.88)	0.97 (0.81,1.13)	0.55 (0.37,0.73)	0.58 (0.41,0.74)	1.17 (1,1.33)	0.98 (0.76,1.2)	0.57 (0.22,0.92)	1 (0.75,1.24)	PLC	0.77 (0.61,0.92)	0.87 (0.71,1.04)																																																																																																																
-0.67 (-0.3,0.17)	0.2 (-0.02,0.43)	-0.22 (-0.45,0.02)	-0.19 (-0.42,0.04)	0.4 (0.34,0.46)	0.21 (-0.05,0.48)	-0.2 (-0.58,0.19)	0.23 (-0.05,0.51)	-0.77 (-0.92,-0.62)	SITA	0.1 (-0.13,0.33)																																																																																																																
-0.17 (-0.42,0.08)	0.1 (-0.09,0.3)	-0.31 (-0.57,-0.07)	-0.29 (-0.46,-0.12)	0.3 (0.06,0.56)	0.11 (-0.17,0.39)	-0.3 (-0.69,0.09)	0.13 (-0.16,0.42)	-0.87 (-1.04,-0.7)	-0.1 (-0.33,0.13)	TASPO																																																																																																																
Hou L et al.,	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In conclusion, the addition of a third agent to stable, optimised metformin plus a TZD in patients with inadequately controlled T2D can be beneficial in treating hyperglycaemia; however, agents reduced HbA1c to differing extents and have varying effects on BW, hypoglycaemia and systolic blood pressure. Therefore, patient-specific characteristics must be considered in selecting an appropriate agent, and patients should be closely monitored for both efficacy and safety. Heterogeneity and publication bias within the traditional meta-analyses could not be assessed because there were no pair-wise comparisons in which more than two trials were identified. For each end-point analysed in the NMA, we observed minimal heterogeneity in the whole network, as well as no significant statistical inconsistency. 5. Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med) <i>A limitation of our NMA was the possibility of heterogeneity and inconsistency in the network. However, we used strict inclusion criteria to limit occurrence, and model diagnostics did not suggest either was of significant concern.</i>																																																																																																																									
	1. Fragestellung:																																																																																																																									

2015 [58]. Efficacy and safety of sitagliptin compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes showing inadequately controlled glycosylated hemoglobin with metformin monotherapy: A meta-analysis	A meta-analysis was conducted of the outcomes of all published RCTs comparing sitagliptin with sulfonylureas in the treatment of type 2 diabetes mellitus																																																																
	2. Methodik: Population: inclusion of patients with type 2 diabetes who had not been achieving their glycemic targets with metformin monotherapy Intervention/Komparator: combined metformin and sitagliptin therapy with combined metformin and sulfonylurea therapy in the treatment groups Endpunkt: Primary endpoint: mean change HbA1c Secondary endpoint: proportion of participants achieving <7% HbA1c body weight, and the occurrence of hypoglycemia Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): studies published in English between January 2000 and December 2012 or published in Chinese between January 1996 and December 2012; Datenbanken: The Medline, Embase, Cochrane Library, Chinese National Knowledge Infrastructure and Chinese Biomedical Literature databases. Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 6 RCTs (n=3,585) Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool																																																																
	3. Ergebnisdarstellung: • Moderate to high quality studies included in meta-analysis																																																																
	<table><tr><th colspan="8">Table II. Results of quality assessment of six randomized controlled trials.</th></tr><tr><th>First author, year (ref)</th><th>Allocation concealment</th><th>Blinding</th><th>Randomization</th><th>Percentage that completed the trial</th><th>Intention-to-treat analysis</th><th>Free of selective reporting</th><th>Groups comparable at baseline</th></tr><tr><td>Nauck, 2007 (16)</td><td>Yes</td><td>Yes, double blind</td><td>Computer-generated allocation schedule</td><td>68</td><td>Yes</td><td>Yes</td><td>Yes</td></tr><tr><td>Arechavaleta, 2011 (14)</td><td>Yes</td><td>Yes, double blind</td><td>Computer-generated allocation schedule</td><td>90</td><td>Yes</td><td>Yes</td><td>Yes</td></tr><tr><td>Srivastava, 2012 (18)</td><td>Unclear</td><td>Unclear</td><td>Computer-generated random number</td><td>100</td><td>No</td><td>Yes</td><td>Yes</td></tr><tr><td>Seck, 2010 (17)</td><td>Yes</td><td>Yes, double blind</td><td>Computer-generated allocation schedule</td><td>43</td><td>Yes</td><td>Yes</td><td>Yes</td></tr><tr><td>Li, 2012 (20)</td><td>Unclear</td><td>Unclear</td><td>Random number table</td><td>100</td><td>No</td><td>Yes</td><td>Yes</td></tr><tr><td>Koren, 2012 (19)</td><td>No</td><td>Open-label crossover trial</td><td>Recruitment order</td><td>85</td><td>Yes</td><td>Yes</td><td>Yes</td></tr></table>	Table II. Results of quality assessment of six randomized controlled trials.								First author, year (ref)	Allocation concealment	Blinding	Randomization	Percentage that completed the trial	Intention-to-treat analysis	Free of selective reporting	Groups comparable at baseline	Nauck, 2007 (16)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	68	Yes	Yes	Yes	Arechavaleta, 2011 (14)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	90	Yes	Yes	Yes	Srivastava, 2012 (18)	Unclear	Unclear	Computer-generated random number	100	No	Yes	Yes	Seck, 2010 (17)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	43	Yes	Yes	Yes	Li, 2012 (20)	Unclear	Unclear	Random number table	100	No	Yes	Yes	Koren, 2012 (19)	No	Open-label crossover trial	Recruitment order	85	Yes	Yes	Yes
	Table II. Results of quality assessment of six randomized controlled trials.																																																																
First author, year (ref)	Allocation concealment	Blinding	Randomization	Percentage that completed the trial	Intention-to-treat analysis	Free of selective reporting	Groups comparable at baseline																																																										
Nauck, 2007 (16)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	68	Yes	Yes	Yes																																																										
Arechavaleta, 2011 (14)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	90	Yes	Yes	Yes																																																										
Srivastava, 2012 (18)	Unclear	Unclear	Computer-generated random number	100	No	Yes	Yes																																																										
Seck, 2010 (17)	Yes	Yes, double blind	Computer-generated allocation schedule	43	Yes	Yes	Yes																																																										
Li, 2012 (20)	Unclear	Unclear	Random number table	100	No	Yes	Yes																																																										
Koren, 2012 (19)	No	Open-label crossover trial	Recruitment order	85	Yes	Yes	Yes																																																										
<u>Mean change HbA1c</u> • No significant difference between the metformin plus sitagliptin and the metformin plus sulfonylurea groups <u>Body weight:</u> • metformin plus sitagliptin group was found to experience a significantly greater loss in body weight compared with the metformin plus sulfonylurea group (WMD=-1.82; 95% CI, -1.91 to -1.73; P<0.00001).																																																																	

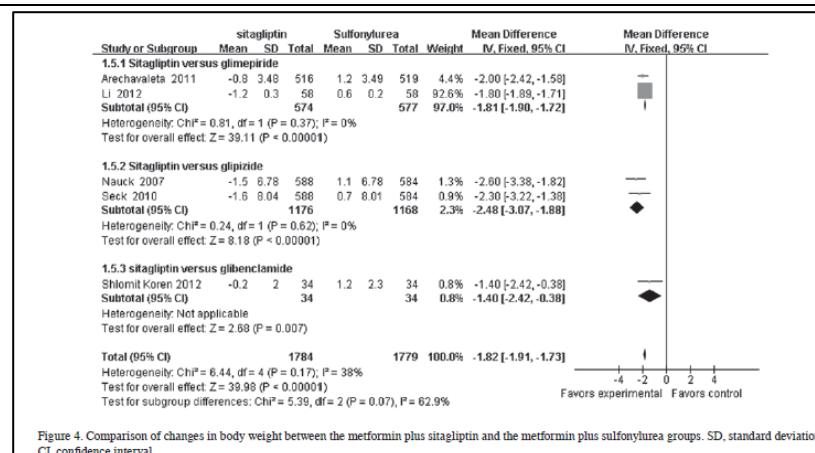


Figure 4. Comparison of changes in body weight between the metformin plus sitagliptin and the metformin plus sulfonylurea groups. SD, standard deviation; CI, confidence interval.

Hypoglycemic events

- metformin plus sitagliptin group was found to experience significantly fewer hypoglycemic events compared with the metformin plus sulfonylurea group (RR=0.20; 95% CI, 0.13-0.30; P<0.00001)

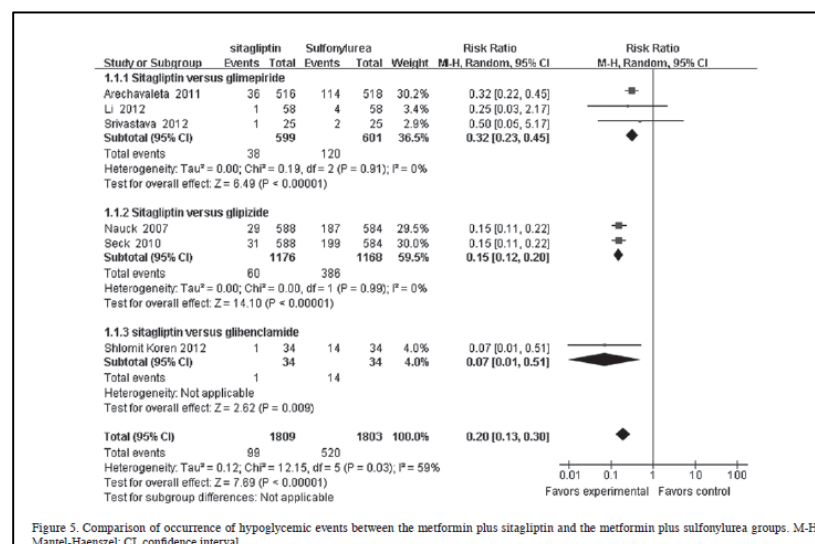


Figure 5. Comparison of occurrence of hypoglycemic events between the metformin plus sitagliptin and the metformin plus sulfonylurea groups. M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren:

Metformin plus sitagliptin therapy may decrease HbA1c values in patients with type 2 diabetes mellitus who are not achieving their glycemic targets with metformin monotherapy in a manner similar to metformin plus sulfonylurea therapy, whilst posing a lower risk of hypoglycemia, and yielding a more beneficial effect on body weight.

Amate JM et al., 2015 [3].
Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in

Fragestellung:

Our review analyses the studies that have specifically compared the association iDPP4/metformin with glimepiride/metformin, both in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus (DM2).

Methodik:

Population: Patients should...have a diagnosis of DM2, be on treatment with a stable dose of metformin for at least three months.

second line
pharmacotherapy
of type 2
diabetes
mellitus:
systematic
review and
meta-analysis

Intervention/Komparator: glimepiride versus any inhibitor of dipeptylpeptidase 4 (iDPP4) both used together with metformin

Endpunkte: HbA1c (%), FPG, patients achieving the therapeutic objective of HbA1c <7%, treatment dropouts due to lack of effectiveness and rescue treatments needed; safety endpoints: variables included were as follows: weight variation at the end of treatment; presentation of any type of adverse event; presentation of serious adverse events; patients who experienced any type of hypoglycaemia; patients who experienced severe hypoglycaemia; treatments suspended due to adverse effects; and deaths for any reason

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Cochrane library database, Medline via Pubmed until 31 December 2013

Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 6 RCTs (n=5,637 patients)

Qualität der Studien/Risk of bias: Cochrane risk of bias tool

Ergebnisdarstellung:

Qualitätsbewertung

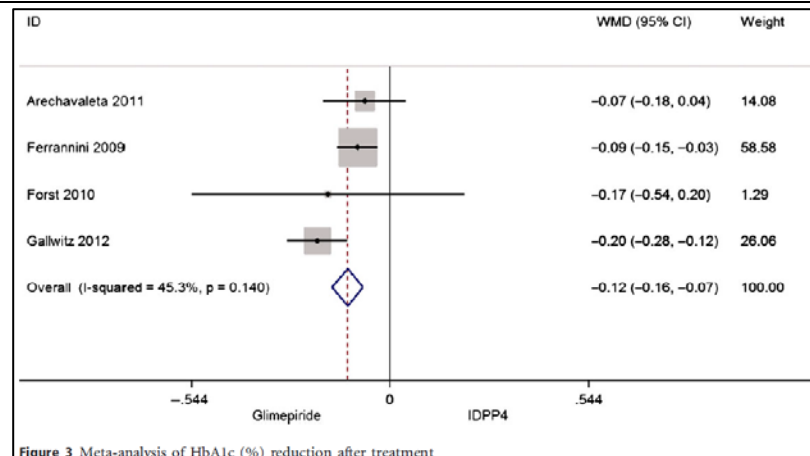
	Generation of sequence assignment	Blinding of assignment	Blinding of participants and personnel	Blinding of variables to evaluator	Absence of selective evaluation	Acceptable % losses	Other routes	Risk of bias
Arechabaleta R, 2011	●	●	●	●	●	●	●	LOW
Ferrannini E, 2009	●	●	●	●	●	●	●	MODERATE
Forst T, 2010	●	●	●	●	●	●	●	MODERATE
Gallwitz B, 2012	●	●	●	●	●	●	●	MODERATE
Mathews DR, 2010	●	●	●	●	●	●	●	HIGH
Srivastava S, 2012	●	●	●	●	●	●	●	HIGH

● Acceptable
 ● Uncertain
 ● Unacceptable

Effectiveness

Reduction in HbA1c levels: (4 trials)

- Patients treated with glimepiride have a 12% greater reduction compared with those treated with iDPP4, WMD -0.12 (CI: -0.16, -0.07)



Proportion of patients achieving the objective of HbA1c < 7%: (3 trials)

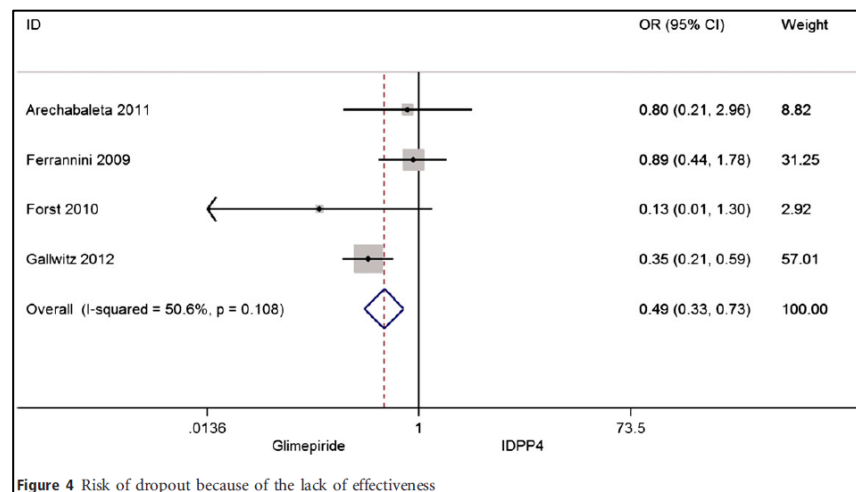
- meta-analysis shows a favourable result for glimepiride versus IDPP4, OR: 1.14 (CI: 1.01, 1.28; I² = 13.5%).

FPG (fasting plasma glucose) variation

- glimepiride/metformin produces a reduction 0.21 mmol/l greater than with iDPP4/metformin (I² = 17.4%).

Dropouts because of lack of effectiveness

- there are significantly fewer dropouts, 50%, in the glimepiride group compared with the iDPP4 group



Need for rescue treatments (2 trials)

- in the group treated with glimepiride/metformin, the risk of needing rescue treatments is 20% less than in the iDPP4/metformin group (OR: 0.80, 95% CI: 0.65, 0.99; I² = 0.0%).

Safety

Weight variation

- The greatest weight reduction, that corresponds to a difference of 1.63% from the basal level, is seen with the treatment of linagliptine after 104 weeks, while the greatest increase, which is 1.76% compared with the basal weight, is observed after 52

	weeks of treatment with glimepiride. - The overall difference between the increase in weight experienced in the groups treated with glimepiride and the decrease in weight observed in those treated with IDPP4 is 2.1 kg (95% CI: 1.78, 2.24; I2 = 74.3%). <i>Hypoglycaemia (4 trials):</i> - patients treated with glimepiride: there are more cases of patients suffering from hypoglycaemia than in those treated with IDPP4: OR: 5.07 (95% CI: 4.33, 5.93; I2 = 59.2%) <i>Discontinuation caused by adverse events (4 trials):</i> - greater proportion in the group treated with glimepiride, OR: 1.45 (95% CI: 1.17, 1.81; I2 = 69.2%). <i>Deaths for any reason:</i> - The combined analysis does not show any difference Anmerkungen/Fazit der Autoren: A greater effectiveness is seen in the glimepiride/metformin association, which should not be diminished by slight differences in adverse effects, with absence of severe hypoglycaemia in over 98% of patients under treatment.
Orme M et al., 2014 [112]. A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy	1. Fragestellung The primary objective of this study was to estimate the relative effect of the novel agent dapagliflozin versus existing classes of anti-diabetes therapy on key outcomes of interest, including HbA1c, weight, systolic blood pressure, and hypoglycaemia, when used as add-on treatments to sulfonylureas (SUs) for patients with T2DM inadequately controlled by SU monotherapy with diet and exercise. 2. Methodik Population: T2DM patients, who despite receiving a stable dose of sulfonylurea (SU) monotherapy for at least 8 weeks (at half the maximum dose or maximum tolerable dose), had inadequate glycaemic control. Intervention/ Komparator: Pharmacological therapies that would be added to a SU in clinical practice when SU monotherapy does not provide adequate glycaemic control/ Active arms: Dual therapies of interest namely drugs/doses licensed in the EU, as a dual therapy in combination with a SU and as used in clinical practice Endpunkt: mean change in HbA1c from baseline, mean change in weight from baseline, mean change in systolic blood pressure from baseline, proportion (number) of patients experiencing at least 1 hypoglycaemia episode Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis April 2013) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs

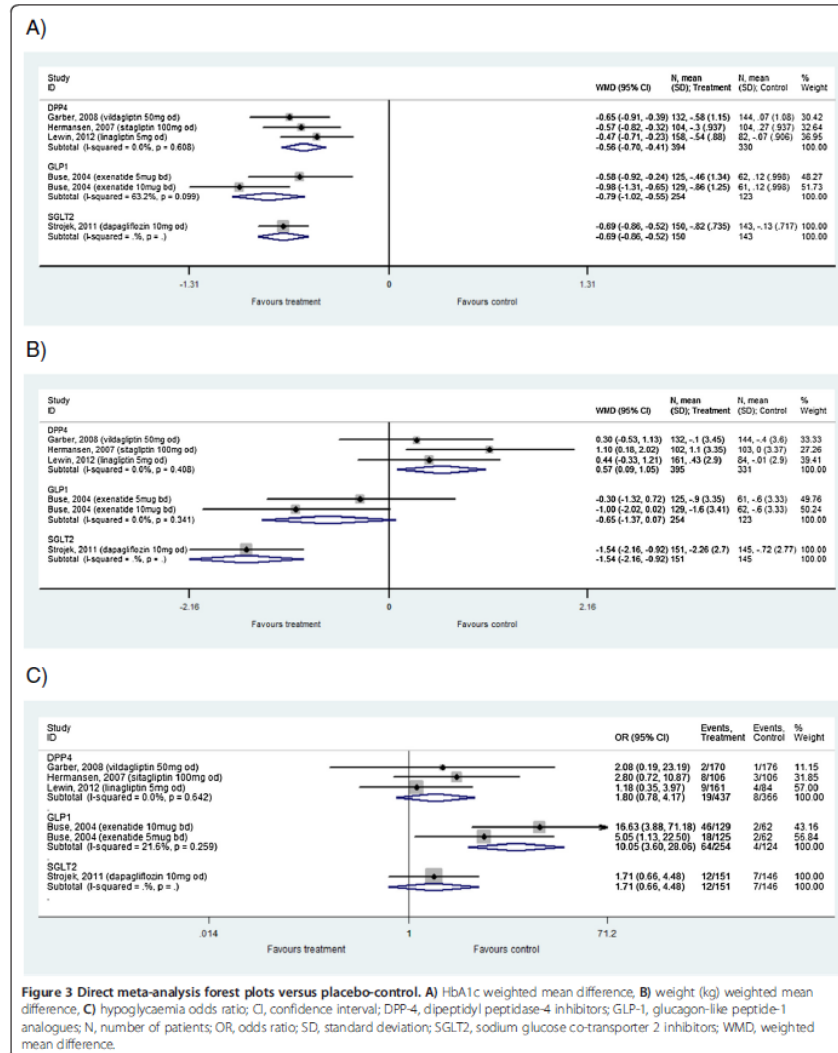
(k.A.)

Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

3. Ergebnisdarstellung

⇒ *The quality assessment of the included studies indicated a low risk of bias overall*

⇒ **5 Studien:** DPP-4 inhibitors (3 studies), GLP-1 analogues (1 study) and SGLT2 inhibitors (1 study)



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- Dapagliflozin, the first-in-class SGLT2 inhibitor was compared with 2 classes of anti-diabetes treatments licensed in the EU for use as add-on therapy to SUs for patients with T2DM in the current NMAs.
- All 3 classes of treatment provided better short-term glycaemic control when used in combination with an SU compared to SU monotherapy, with no significant differences between classes. However, NMA revealed that there were differences between

	dapagliflozin and the other classes of treatment in terms of impact on weight (dapagliflozin compared to DPP-4 inhibitors) and incidence of hypoglycaemia (dapagliflozin compared to GLP-1 analogues). Careful consideration and comparison of drug class risk-benefits should be made when selecting appropriate add-on drug combinations for the treatment of T2DM. 5. <i>Im Einzelfall:</i> Hinweise durch FB Med <i>This study was funded by Bristol-Myers Squibb Rueil-Malmaison, France and AstraZeneca, Brussels, Belgium. MO is a paid consultant of Bristol-Myers Squibb. PF, IDL, GW and MR are employees of Bristol-Myers Squibb. IDL and GW are also shareholders of Bristol-Myers Squibb. RT was an employee of AstraZeneca throughout the duration of the study.</i>
Zhang Y et al., 2014 [130]. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials.	1. Fragestellung 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.
	2. Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 Intervention/Komparator: DPP-4 inhibitors, sulfonylureas Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht Studiendauer ≥18 Wochen Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche bis Juni 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n=10.982) Qualität der Studien/Risk of Bias: Jadad scale
	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualitätsbewertung</u> The score was not used as a criterion for the selection of trials, whereas some items were used only for descriptive purposes. HbA1c change, 12 trials (n=6772) 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, p<0.0001. When comparing the percentage of patients who achieved HbA1c<7% (Figure 2B), sulfonylureas showed better chances of achieving HbA1c<7% compared with DPP-4 inhibitors, MH-OR was 0.91 with 95% CI (0.84 to 0.99), p=0.03. Body weight, 12 trials (n=9502) 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, $p<0.0001$. Hypoglycaemia, 12 trials (n=9975) MH-ORs (95% CI): 0.13 (0.11 to 0.16), $p<0.0001$ favouring DPP-4-Inhibitors total adverse events, 12 trials (n=9840) MH-ORs (95% CI): 0.79 (0.72 to 0.87), $p<0.0001$ favouring DPP-4-Inhibitors 4. Fazit der Autoren 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 (≥ 4 years) to see which one is more desirable. 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 of sulfonylureas is comparative to the DPP-4 inhibitors and has less episode of hypoglycaemia than DPP-4 inhibitors.
Zhang Q et al., 2014 [129]. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analyse	1. 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. 2. 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 (herein after placebo-MET) Endpunkt: HbA1c, FPG, Gewicht Suchzeitraum: Systematische Literaturrecherche: 2000 bis Jan 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=2847) Qualität der Studien/Risk of bias: Jadad scale 3. Ergebnisse: <u>Qualitätsbewertung</u> An assessment of the quality of the included RCTs according to Jadad scale was generally good. SGLT-2 inhibition combined with metformin vs Placebo <u>HbA1c</u> In comparison with placebo-MET, the SGLT-2 inhibitor–MET combination therapy resulted in significant HbA1c decline in 12–24

	week duration, to less extent after 1 year (-0.37 [-0.77, 0.03]; P = 0.07) but not by 2 year (-0.41 [-1.09, 0.28]; P = 0.24) duration.				
	duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogeneity (I ²)
	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%
	<u>Body weight</u>				
	duration	#studies (n=)	Mean difference (95% CI)	Significance level (p)	Heterogeneity (I ²)
	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, -2.16]	<0.00001	0%
	<u>Adverse event:</u> The prevalence of 'at least one study-related AE' was 13% in the control group and 18% in the treated group				
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren A few long- term trials can help in arriving conclusive evidence required to judge the potentials of this therapeutic intervention.				
Eng C et al., 2014 [15]. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis	1. Fragestellung: To assess the effect of combination treatment with a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonist and basal insulin on glycaemic control, hypoglycaemia, and weight gain in patients with type 2 diabetes				
	2. Methodik: Population: adults with type 2 diabetes Intervention/Komparator: GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment versus another treatment strategy Endpunkt: changes in glycated haemoglobin (HbA1c); proportion of participants with an HbA1c of 7.0% or lower at the end of the intervention period; number of participants with any hypoglycaemic episode Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Jan 1, 1950, and July 29, 2014, Datenbanken: Embase, PubMed, Cochrane, Web of Knowledge, FDA.gov, and ClinicalTrials.gov Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten: 15 studies				

(N=4,348)

Qualität der Studien/Risk of bias: by two reviewer according to PRISMA

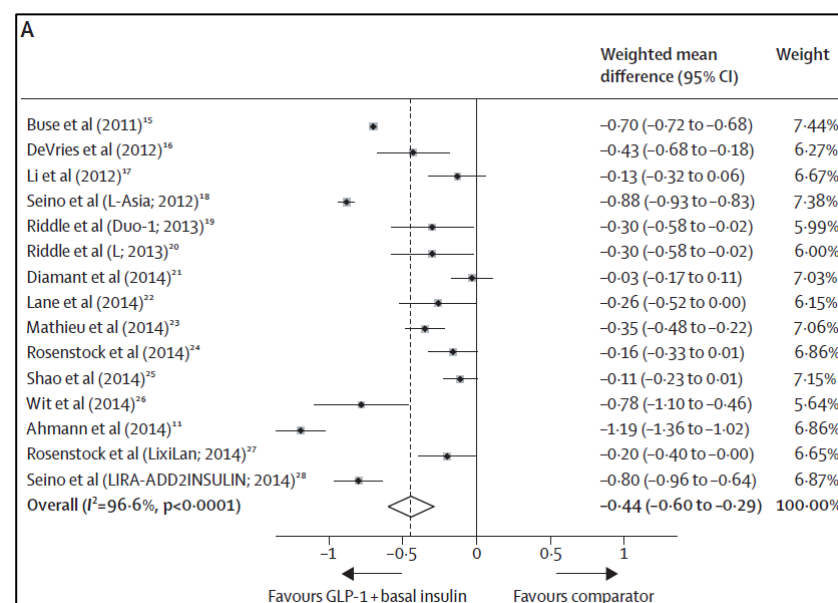
3. Ergebnisdarstellung

All 15 randomised controlled trials reported adequate randomisation, none was stopped early, and 12 were multicentre. However, eight studies did not specify whether data collectors and outcome assessors were masked to treatment allocation and only two were not funded by industry.(more specific information in Anhang 3)

Six trials compared GLP-1 agonist with placebo on a background of basal insulin with or without oral anti-diabetic drugs; three trials compared patients with or without GLP-1 agonist on a background of insulin (basal insulin alone or with bolus insulin) with or without oral anti-diabetic drugs; and one study compared basal insulin with no basal insulin on a background of GLP-1 agonist with metformin. One trial compared the combination treatment to basal insulin plus a single daily injection of bolus insulin and one compared pre-mixed GLP-1 agonist plus basal insulin (LixiLan) versus placebo on a background of metformin. Three trials compared basal insulin and GLP-1 agonist combination treatment versus intensive basal-bolus insulin regimens. (siehe Anhang 3)

Comparison between other anti-diabetic treatments and GLP-1 agonist and basal insulin combination:

HbA1c:



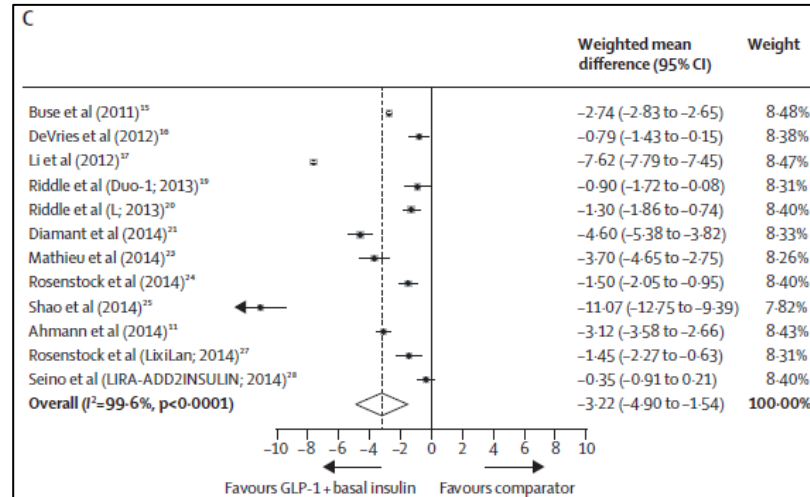
Compared with other anti-diabetic treatments, GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment yielded an improved mean reduction in glycated haemoglobin (HbA1c) of -0.44% (95% CI -0.60 to -0.29), an improved likelihood of achieving the target HbA1c of 7.0% or lower (relative risk [RR] 1.92; 95% CI 1.43 to 2.56),

Hypoglycemia

Compared with other anti-diabetic treatments, GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment yielded no increased relative risk of hypoglycaemia (0.99; 0.76 to 1.29)

Body weight

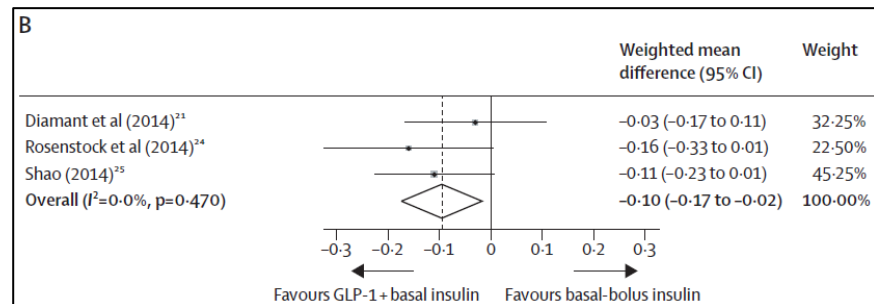
mean reduction in weight of -3.22 kg (-4.90 to -1.54) in favour for GLP-1 agonist and basal insulin combination



Comparison between other basal insulin regimens and GLP-1 agonist and basal insulin combination

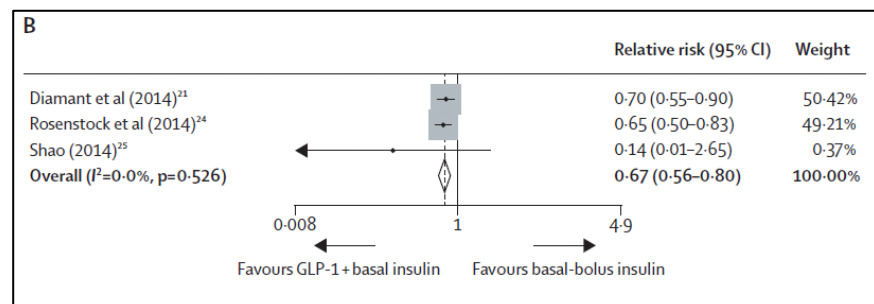
HbA1c:

Significant reduction of HbA1c of -0.1% (-0.17 to -0.02) in favour for GLP-1 agonist and basal insulin,



Hypoglycemia:

lower relative risk of hypoglycaemia (0.67, 0.56 to 0.80) in favour for GLP-1 agonist and basal insulin



Body weight:

	reduction in mean weight (−5.66 kg; −9.8 to −1.51) in favour for GLP-1 agonist 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: GLP-1 agonist and basal insulin combination treatment can enable achievement of the ideal trifecta in diabetic treatment: robust glycaemic control with no increased hypoglycaemia or weight gain. This combination is thus a potential therapeutic strategy that could improve the management of patients with type 2 diabetes
Yang XP et al., 2014 [127]. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis	1. Fragestellung We conduct a systematic review and meta-analysis to summarize the benefits and harms of canagliflozin in T2DM either as monotherapy or as add-on treatment. 2. Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 (2nd-line treatment) Intervention/ Komparator: any use of canagliflozin in dual or triple therapy or monotherapy/ placebo or active comparator Endpunkt: HbA1c, FPG, body weight, HOMA2-%β, blood pressure, plasma lipids, AEs Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Januar 2014) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 RCTs Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Handbook risk of bias tool 3. Ergebnisdarstellung <u>Qualitätsbewertung</u> • alle Studien haben ein geringes Bias-Risiko • 2 RCTs: random sequence generation and allocation concealment unclear • All studies were funded by industry Darstellung ausschließlich von Canagliflozin vs. active comparator) <u>HbA1c</u> Compared with active comparator, canagliflozin significantly reduced HbA1c by −0.21 % (WMD, 95 %CI [−0.33 to −0.08], $p=0.001$) (Fig. 3). When compared with each active hypoglycemic agents, HbA1c was also reduced with canagliflozin compared with sitagliptin (WMD −0.24 %, 95 %CI [−0.40 to −0.09], $p=0.002$) and glimepiride (WMD −0.12 %, 95 %CI [−0.23 to −0.01], $p=0.03$) (Fig. 3).

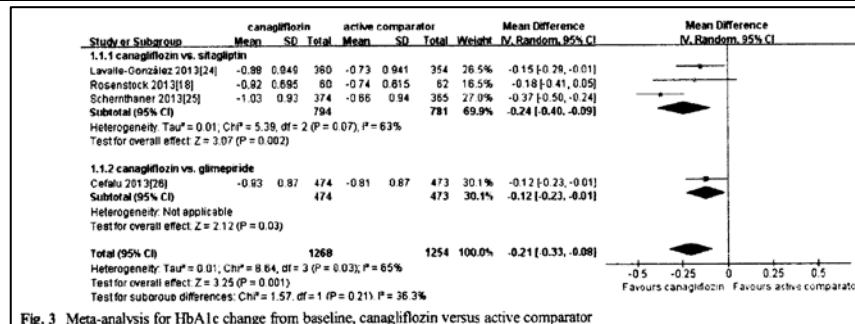


Fig. 3 Meta-analysis for HbA1c change from baseline, canagliflozin versus active comparator

and Fig. 3). Compared with placebo or active comparator, canagliflozin provided a significant greater reduction in FPG (vs. placebo, WMD -33.50 mg/dl, 95 %CI $[-39.22$ to $-27.78]$, $p < 0.00001$; vs. active comparators, WMD -15.86 mg/dl, 95 %CI $[-23.17$ to $-8.56]$, $p < 0.00001$).

Body weight

Treatment with canagliflozin was associated with a significant reduction in body weight. Compared with placebo, body weight was reduced by -2.81 kg (WMD, 95 %CI $[-3.26$ to $-2.37]$, $p < 0.00001$) (Supplementary Fig. 4). Similarly, canagliflozin had a superior effect on body weight reduction compared with active comparator (WMD -3.49 kg, 95 %CI $[-4.86$ to $-2.12]$, $p < 0.00001$) (Supplementary Fig. 5), with WMD vs. sitagliptin of -2.84 kg (95 %CI $[-3.21$ to $-2.48]$, $p < 0.00001$). When compared canagliflozin with glimepiride, weight loss occurred much greater with canagliflozin (WMD -5.40 kg, 95 %CI $[-5.95$ to $-4.85]$, $p < 0.00001$) (Supplementary Fig. 5).

HOMA2-% β

Canagliflozin was associated with a greater significant improvement in HOMA2-% β , the pooled WMD with canagliflozin vs. placebo for HOMA2-% β was 15.07 (WMD, 95 %CI $[7.14$ to $23.00]$, $p = 0.0002$) and vs. active comparator 11.33 (WMD, 95 %CI $[5.31$ to $17.34]$, $p = 0.0002$), respectively (Table 2).^a $p < 0.05$, there was a statistical significance between two groups

Blood-pressure

Compared with placebo, treatment with canagliflozin produced a significant higher reduction in systolic blood pressure (SBP) (WMD -5.05 , 95 %CI $[-6.81$ to $-3.28]$, $p < 0.00001$) (Supplementary Fig. 6 and Table 2) and diastolic blood pressure (DBP) (WMD -2.43 , 95 %CI $[-3.29$ to $-1.57]$, $p < 0.0001$) (Supplementary Fig. 8 and Table 2).

When compared with other antidiabetic agents, canagliflozin provided higher reduction in SBP by -4.34 mmHg (WMD, 95 %CI $[-5.31$ to $-3.36]$, $p < 0.00001$)

Plasmalipids

Compared with placebo, treatment with canagliflozin was associated with a significant increase in LDL-C levels (WMD 0.16, 95 %CI [0.08 to 0.24], $p<0.0001$) (Supplementary Fig. 10) and HDL-C levels (WMD 3.15, 95 %CI [2.21 to 4.18], $p<0.00001$), a decrease in triglycerides levels (WMD -10.84, 95 %CI [-17.07 to -4.62], $p=0.0006$); no significant difference was seen with canagliflozin in LDL-C/HDL-C ratio compared to placebo (WMD -0.00, 95 %CI [-0.07 to 0.07], $p=0.95$) (Supplementary Table 2).

AEs: Hypoglycemia

When compared canagliflozin with sitagliptin, there was no significant difference in all types of hypoglycemia between two groups (RR 1.29, 95 %CI [0.82 to 2.03], $p=0.28$) (Fig. 5). In the RCT comparing canagliflozin to glimepiride [26], the hypoglycemic rates were significantly lower with canagliflozin 100 mg (6 %) and 300 mg (5 %) than with glimepiride (34 %) ($p<0.0001$ for both). The frequency of severe hypoglycemia was also lower with canagliflozin (<1 % for both doses) than with glimepiride (3 %). The pooled RR of hypoglycemia of canagliflozin relative to glimepiride was 0.15 (95 %CI [0.10 to 0.22], $p<0.00001$) (Fig. 5).

AEs: urinary tract infections and genital tract infections

Overall, there was no significant difference in the rate of urinary tract infections (UTIs) when compared canagliflozin with placebo or other antidiabetic agents, the pooled RRs were 1.19 (95 %CI [0.82 to 1.73], $p=0.36$) and 1.18 (95 %CI [0.84 to 1.64], $p=0.34$), respectively (Table 2). However, a significant increase, with a non-dose-dependent manner, was seen in canagliflozin group in the incidence of genital tract infections (vs. placebo, RR 3.76, 95 %CI [2.23 to 6.35], $p<0.00001$; vs. active comparators, RR 4.95, 95 %CI [3.25 to 7.52], $p<0.00001$) (Table 2).

AEs: others

Compared with placebo or active comparator, the incidence of any AE, serious AEs or discontinuation due to AEs did not differ between the two groups (all $p>0.05$) (Supplementary Table 3). However, the risks of osmotic diuresis-related AEs (ie., pollakiuria and diarrhea) were slightly higher with canagliflozin (vs. placebo, RR 3.93, 95 %CI [2.25 to 6.86], $p<0.00001$; vs. active comparators, RR 2.57, 95 %CI [1.26 to 5.25], $p=0.009$). Volume-related AEs (ie., postural dizziness, orthostatic hypotension) were similar among patients treated with canagliflozin and those receiving placebo or active comparator (all $p>0.05$) (Supplementary Table 3).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

	Treatment with canagliflozin provided clinically and statistically significant reductions in HbA1c levels in patients with T2DM. These effects were associated with significant improvements in FPG levels, body weight as well as β-cell function. However, due to the higher rates of genital infections, increase in LDL-C levels and unclear cardiovascular risks, careful patient selection, and ongoing monitoring will be important.
Wang T et al., 2014 [125]. Comparison of GLP-1 Analogues versus Sitagliptin in the Management of Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Head-to-Head Studies	1. Fragestellung The main objective of this meta-analysis was to assess the efficacy and safety of GLP-1 analogues compared to the DPP-4 inhibitors in the management of patients with T2DM
	2. Methodik Population: Pat. mit DM Typ 2 (2nd-line treatment) Intervention/ Komparator: GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors as monotherapy or add-on therapy to metformin Endpunkt: Primary: HbA1c; Sekundary: body weight, fasting and postprandial plasma glucose values, percentage of patients achieving a HbA1C 7%, blood pressure (systolic and diastolic) and lipid parameters (total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and triglyceride levels). Safety outcomes extracted included withdrawal rates from any adverse events that documented incidence of hypoglycemia, nausea, vomiting, diarrhea, constipation, urinary tract infection (UTI), upper respiratory infection (URTI), nasopharyngitis, and headache Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (bis Januar 2014) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs Quality Assessment/Risk of bias: Cochrane Collaboration's risk of bias tool
	3. Ergebnisdarstellung

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bergental 2010	+	+	+	+	+	+	+
Charbonel 2013	+	+	-	-	+	+	?
Pratley 2010	+	+	+	+	+	+	+
Russell-Jones 2012	+	+	+	+	-	+	?

All 4 trials directly compared GLP-1 analogues groups with sitagliptin

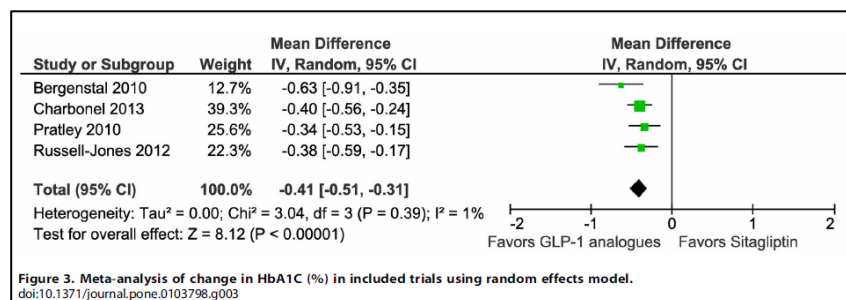


Figure 3. Meta-analysis of change in HbA1C (%) in included trials using random effects model.
doi:10.1371/journal.pone.0103798.g003

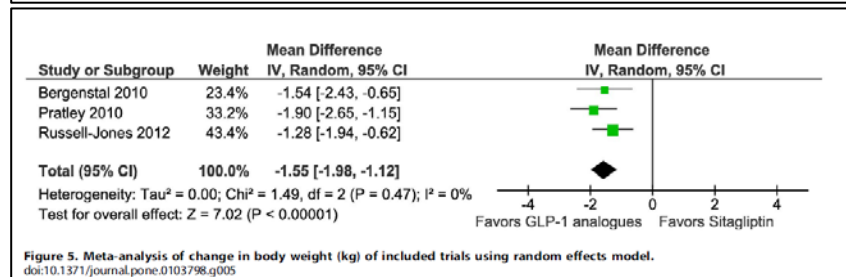


Figure 5. Meta-analysis of change in body weight (kg) of included trials using random effects model.
doi:10.1371/journal.pone.0103798.g005

Table 3. Summary of meta-analyses of adverse events in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 analogues vs Sitagliptin.

Adverse event	No. of studies contributing data	Relative risk (95% CI)	I^2 Heterogeneity, %	Comparator group (Event/Total)	
				GLP-1 analogues	Sitagliptin
Withdrawal	3	2.89 (1.42 to 5.87)	0	31/629	10/548
Hypoglycemia	4	1.35 (0.71 to 2.58)	16	33/956	22/874
Nausea	3	3.14 (2.15 to 4.59)	1	112/629	32/548
Vomiting	3	2.60 (1.48 to 4.56)	0	47/629	16/548
Diarrhea	3	1.82 (1.24 to 2.69)	0	72/629	35/548
Constipation	3	2.50 (1.33 to 4.70)	0	40/629	13/548
Urinary tract infection	1	1.15 (0.48 to 2.76)	N/A	10/160	9/166
Upper respiratory tract infection	1	0.41 (0.17 to 1.04)	N/A	6/160	15/166
Nasopharyngitis	2	0.83 (0.57 to 1.22)	0	46/469	47/382
Headache	3	0.87 (0.61 to 1.23)	0	56/629	57/548

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The results demonstrate that compared to sitagliptin, GLP-1 analogues are more efficacious for glycemic control and weight loss, but not better in reducing blood pressure and lipid profile; and GLP-1

	analogues have a higher incidence of gastrointestinal adverse events and similar hypoglycemic events compared to sitagliptin. For less common adverse events, GLP-1 analogues and sitagliptin have a similar incidence of headache, UTI, URTI, and nasopharyngitis. If weight loss is not a particular concern and only a small decrease in A1C is required, a DPP-4 inhibitor may be better choice.
Tricco AC et al., 2014 [123]. Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis	1. Fragestellung To evaluate the effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors versus intermediate-acting insulin for adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and poor glycaemic control despite treatment with two oral agents.
	2. Methodik Population: Third-line treatment of adults with T2DM and HbA1c $\geq 6.5\%$. Third-line treatment defined as when the study examined the use of two oral antihyperglycaemic agents among all patients, plus the addition of a DPP-4 inhibitor, intermediate-acting insulin or placebo (ie, three agents in total per group). Intervention: DPP-4 inhibitors (eg, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin and linagliptin) Komparator: intermediate-acting insulin (eg, NPH), no treatment or placebo Endpunkte HbA1c, healthcare utilisation (eg, emergency department visits), body weight, fractures, quality of life, microvascular complications (retinopathy, neuropathy, nephropathy), macrovascular complications (cardiovascular disease, stroke/transient ischaemic attack, peripheral vascular disease), all-cause mortality, harms (including infection, pancreatic cancer, severe hypoglycaemia, serious hyperglycaemia and body weight), cost and cost-effectiveness Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 12/2012, Datenbanken: MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials, clinical trial registries (eg, WHO International Clinical Trials Search Portal) and drug manufacturer sites from inception. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n=2967) Qualitätsbewertung der Studien: • Cochrane risk of bias tool • McMaster Quality Assessment Scale of Harms (McHarm) tool Clinical, methodological and statistical (eg, I² statistic) heterogeneity were considered. Bayesian random effects network meta-analysis (NMA) for HbA1c

Sonstige methodische Hinweise

Protocol registered with PROSPERO registry (CRD42013003624)

3. Ergebnisdarstellung

Studienqualität:

Table 3 Appraisal of risk of bias of the included studies using the Cochrane risk-of-bias tool ¹²							
Study	1	2	3	4	5	6	7
Fonseca <i>et al</i> ²⁵	Unclear	Low	Low	Low	High	Low	High
Gilman ²⁶	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Unclear	High
Abdulwahid ²⁷	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear
Lukashevich ²⁸	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	Unclear
Makdissi <i>et al</i> ²⁹	Unclear	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Low
Moses <i>et al</i> ³⁰	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Unclear	Unclear
Nogueira ³¹	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	Unclear
Violante <i>et al</i> ³²	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Low	High
Owens <i>et al</i> ³³	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	High
Hermansen <i>et al</i> ³⁴	Low	Low	Low	Low	High	Unclear	High

Items:
1. Random sequence generation.
2. Allocation concealment.
3. Blinding of participants and personnel.
4. Blinding of outcome assessment.
5. Incomplete outcome data.
6. Selective reporting.
7. Other bias.
*Unpublished data.
High, high risk; Low, low risk; Unclear, unclear risk.

Reduction in HbA1c: network meta-analysis (based on 8 RCTs)

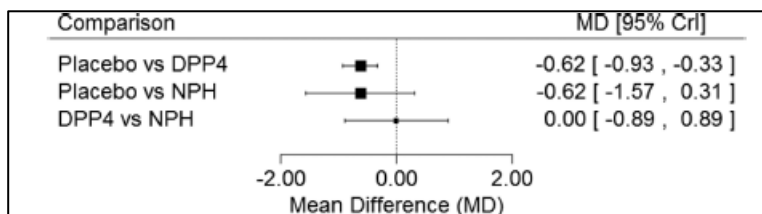


Figure 2 Glycosylated haemoglobin network meta-analysis results. This is the forest plot for the glycosylated haemoglobin network meta-analysis. CrI, credit limit; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; NPH, neutral protamine Hagedorn; MD, mean difference.

- Addition of DPP-4 inhibitors vs placebo significantly reduced HbA1c
- No sign. differences in HbA1c for neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin versus placebo and DPP-4 inhibitors versus NPH

Meta-analysis

Reduction in HbA1c:

Superiority of DPP-4 inhibitor plus metformin + a sulfonylurea/ exenatide vs placebo plus metformin and a sulfonylurea/exenatide (5 RCTs, MD -0.61%, 95% CI -0.81% to -0.41%, I²=87%).

microvascular complications:

No differences in neuropathy between saxagliptin plus metformin and a sulfonylurea vs placebo plus metformin + a sulfonylurea after 24 weeks of follow-up (1 RCT; RR 6.95, 95% CI 0.36 to 133.13).

macrovascular complications

No differences in cardiovascular disease (unspecified or acute myocardial infarction²⁶) between DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/ exenatide versus placebo plus metformin and

	asulfonylurea/exenatide (2 RCTs, 22 w median follow up, RR 0.18, 95% CI 0.02 to 1.63, I²=0%) <u>all-cause mortality</u> No differences in all-cause mortality between sitagliptin plus metformin and a sulfonylurea/ pioglitazone versus placebo plus metformin and a sulfonylurea/ pioglitazone (2 RCTs, 25w median follow up; RR 0.98, 95% CI 0.10 to 9.41, I²=0%). <u>Harms</u> • no differences in any harm (5 RCTs, RR 1.07, 95% CI 0.96 to 1.19, I²=22%) or overall harms that were treatment related (4 RCTs, RR 1.38, 95% CI 0.92 to 2.09, I²=67%) between DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/ pioglitazone versus placebo plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/pioglitazone • no differences in severe hypoglycemia (2 RCTs, RR 0.69, 95% CI 0.16 to 2.94, I²=0%) • lower risk for infections with DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/ pioglitazone compared with those receiving placebo plus metformin and a sulfonylurea/pioglitazone (4 RCTs, RR 0.72, 95% CI 0.57 to 0.91, I²=0%) M subgroup analyses for specific type of infections revealed no diff. <u>body weight</u> no differences after a median of 24 weeks of follow-up between DPP-4 inhibitor plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/pioglitazone vs placebo plus metformin and a sulfonylurea/exenatide/pioglitazone (4 RCTs, MD 0.23 kg, 95% CI -1.58 to 2.04, I²=0%); no differences for sitagliptin plus metformin and a sulfonylurea versus NPH insulin plus metformin and a sulfonylurea (1 RCT; MD -4.10 kg, 95% CI -11.32 to 3.12).
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren DPP-4 inhibitors are superior to placebo and have similar effectiveness as NPH insulin in reducing HbA1c as a third-line therapy. This literature base can be improved by ensuring less patient dropouts, adequate reporting of patient characteristics and harms, and examining important diabetes outcomes, including healthcare utilisation, fractures, quality of life, cost and cost-effectiveness.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2013 [12].	1. Fragestellung Although the original systematic review included clinical evidence for glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues, the cost-effectiveness analysis¹ and subsequent recommendations² could not address this class, as there were no agents approved for use in Canada at the time. Two GLP-1 analogues, exenatide (Byetta) and liraglutide (Victoza), have since been approved. Therefore, there is interest in

Second-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes — Update Volume 3, Issue 1A Juli 2013 Siehe auch: CADTH 2013 [9]	updated optimal therapy recommendations for second-line therapy in type 2 diabetes that incorporate the GLP-1 analogues. The objective of this study was to perform an update of CADTH's original systematic review, NMA, and cost-effectiveness analysis of second-line diabetes pharmacotherapy. The research questions that were addressed in the update were the same as in the original review: 1. What is the comparative efficacy and safety of second-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin monotherapy? 2. What is the cost-effectiveness of second-line antidiabetes drugs in adults with type 2 diabetes experiencing inadequate glycemic control on metformin monotherapy? Update zu CADTH Volume 4, Issue 2: Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis (August 2010)																																
	2. Methodik Population: Inadequately controlled with metformin monotherapy Intervention/ Komperator: Metformin plus any one of the following: placebo/no treatment, sulfonylurea, GLP-1 analogue, DPP-4 inhibitor, meglitinide, thiazolidinedione, 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 Canada, the United States, or the European Union <table><tr><th colspan="5">Table 3: Agents Not Approved in Canada Included in the Updated Systematic Review</th></tr><tr><th rowspan="2">Drug Class</th><th rowspan="2">Generic Name</th><th colspan="2">Dosage Information</th><th rowspan="2">RoA</th></tr><tr><th>Range</th><th>DDD</th></tr><tr><td>Sulfonylureas</td><td>Glipizide</td><td>5 mg to 40 mg</td><td>10 mg</td><td>Oral</td></tr><tr><td>AGIs</td><td>Miglitol</td><td>75 mg to 300 mg</td><td>300 mg</td><td>Oral</td></tr><tr><td>DPP-4 inhibitors</td><td>Vildagliptin</td><td>100 mg</td><td>100 mg</td><td>Oral</td></tr><tr><td>Basal insulin</td><td>Insulin NPL</td><td>Individualized</td><td>40 U</td><td>SC</td></tr></table> AGIs = alpha-glucosidase inhibitors; DDD = World Health Organization Defined Daily Dose; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; NPL = neutral protamine Hagedorn; RoA = route of administration; SC = subcutaneous; U = units Endpunkt: mortality, diabetes-related complications, A1C, body weight, hypoglycemia, and SAEs Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Mai 2012 (in MEDLINE with In-Process records & daily updates via Ovid; Embase via Ovid; The Cochrane Library via Ovid; and PubMed) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 56 RCTs (n=dddd) Qualitätsbewertung der Studien: Risk of bias for the included RCTs was assessed using the Scottish Intercollegiate Guidelines Network questionnaire (SIGN-50).	Table 3: Agents Not Approved in Canada Included in the Updated Systematic Review					Drug Class	Generic Name	Dosage Information		RoA	Range	DDD	Sulfonylureas	Glipizide	5 mg to 40 mg	10 mg	Oral	AGIs	Miglitol	75 mg to 300 mg	300 mg	Oral	DPP-4 inhibitors	Vildagliptin	100 mg	100 mg	Oral	Basal insulin	Insulin NPL	Individualized	40 U	SC
Table 3: Agents Not Approved in Canada Included in the Updated Systematic Review																																	
Drug Class	Generic Name	Dosage Information		RoA																													
		Range	DDD																														
Sulfonylureas	Glipizide	5 mg to 40 mg	10 mg	Oral																													
AGIs	Miglitol	75 mg to 300 mg	300 mg	Oral																													
DPP-4 inhibitors	Vildagliptin	100 mg	100 mg	Oral																													
Basal insulin	Insulin NPL	Individualized	40 U	SC																													
	3. Ergebnisdarstellung Metformin monotherapy (i.e., no second-line therapy or addition of placebo to metformin) was the reference group for all network meta-analyses.																																

In total (original review plus the update), evidence was available for the following eight drug classes added to metformin: sulfonylureas (28 RCTs), DPP-4 inhibitors (24 RCTs), TZDs (20 RCTs), GLP-1 analogues (14 RCTs), basal insulin (6 RCTs), alpha-glucosidase inhibitors (5 RCTs), meglitinides (4 RCTs), and biphasic insulin (four RCTs).

Interne/ externe Validität:

The strengths and limitations of the newly-identified RCTs were generally consistent with the studies included in the original systematic review.¹ Common limitations included failure to adequately report methods for allocation concealment, open-label design, or failure to report a true intention-to-treat analysis (i.e., an analysis including all randomized patients).

Common limitations included a relatively short duration of follow-up (e.g., less than one year), limited sample sizes, the use of surrogate end points (e.g., A1C) versus more clinically meaningful end points (e.g., diabetes-related complications), and failure to report definitions for hypoglycemia.

Table 4: Overview of Evidence and Analyses Performed			
Outcome	Number of RCTs	Number of Patients	Type of Analyses Conducted
A1C	56	27,773	NMA and pairwise
Body weight	36	20,178	NMA and pairwise
Overall hypoglycemia	48	24,284	NMA and pairwise
Severe hypoglycemia	30	14,196	Pairwise
Serious adverse events	39	21,476	Pairwise

Hb1Ac

An additional 16 RCTs were included in the updated NMA for A1C, for a total of 56 RCTs (N = 27,773). In general, results from the updated analysis were similar to those of the original; all classes of second-line agents added to metformin significantly reduced A1C relative to metformin alone.

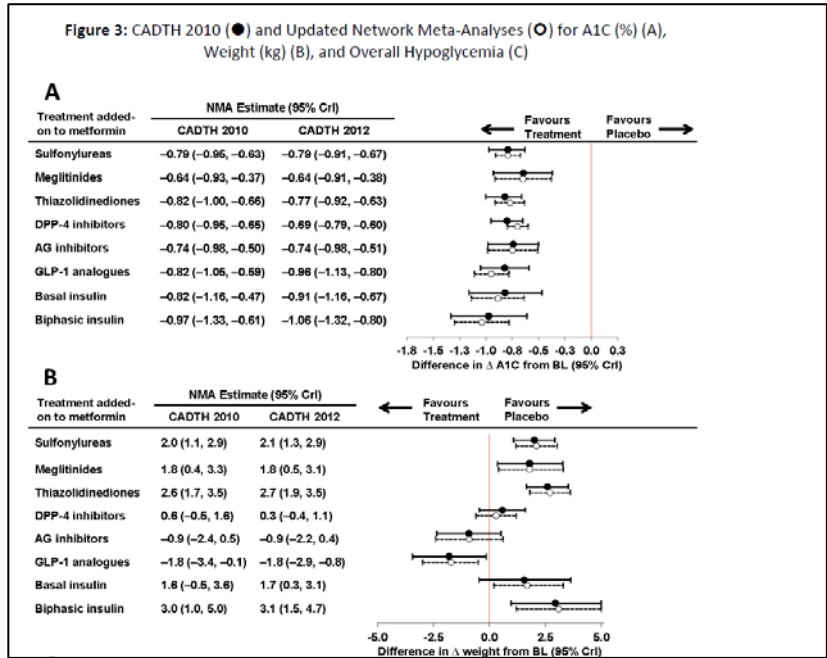
The effect estimates ranged from −0.64% (95% CrI: −0.92 to −0.38) for meglitinides to −1.04% (95% CrI: −1.30 to −0.78) for biphasic insulins. There was good agreement between direct pairwise estimates (where available) and NMA estimates Appendix 3. For GLP-1 analogues, the revised estimate of effect against metformin alone was −0.95%, slightly larger than the original estimate of −0.82%. For DPP-4 inhibitors, the revised estimate diminished somewhat from −0.80% in the original analysis to 0.69%.

Body Weight

Compared with the original analysis, an additional six RCTs were included in the NMA for changes from baseline body weight, for a total of 36 RCTs (N = 20,178).

Treatment with metformin plus sulfonylureas, meglitinides, TZDs, and biphasic insulin resulted in significantly greater increases in body weight than metformin monotherapy (range 1.7 kg to 3.1 kg), with no significant differences between these classes. DPP-4 inhibitors and

alpha-glucosidase inhibitors did not significantly affect body weight. The only drug class associated with a statistically significant reduction in body weight versus metformin monotherapy was GLP-1 analogues (−1.8 kg, 95% CrI: −2.9 to −0.8). There was good agreement between direct pairwise estimates (where available) and NMA estimates



APPENDIX 3: COMPARISON OF RESULTS FROM NMA (BLACK) AND DIRECT PAIRWISE (BLUE) META-ANALYSES FOR A1C (%) (A), WEIGHT (KG) (B), OVERALL HYPOLYCEMIA (C)

	between any of the active treatments. For GLP-1 analogues, the revised estimate of effect against metformin alone was –0.95%, slightly larger than the original estimate of –0.82%. For DPP-4 inhibitors, the revised estimate diminished from –0.80% in the original analysis to –0.70%. Neither difference is within the range commonly cited as being of clinical importance (i.e., 0.5% to 1.0%). Sulfonylureas, meglitinides, TZDs, and insulins were associated with statistically significant increases in body weight ranging from 1.8 kg to 3.1 kg relative to metformin alone. DPP-4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors were found to not affect body weight, and GLP-1 analogues were associated with a statistically significant reduction in body weight of 1.7 kg. Events of severe hypoglycemia were rare for all agents; however, the insulins and insulin secretagogues were associated with a statistically significant increase in overall hypoglycemia relative to the other classes. 5. <i>Im Einzelfall:</i> Hinweise durch FB Med) – <i>Results from the NMA were highly consistent with those from direct pairwise comparisons across all outcomes, a finding that adds validity to the analysis. The consistency of these results with the reference case analysis demonstrates the robustness of the findings.</i> – <i>most identified trials included patients who might have received various antidiabetes agents prior to the use of metformin monotherapy.</i>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2013 [10] . Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update Siehe auch: CADTH, 2014, Erratum [11]	1. Fragestellung 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? <u>Update zu:</u> “Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea” siehe [10] 2. Methodik Population: patients inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy. 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). Endpunkt: mortality, diabetes-related complications, A1C, bodyweight, hypoglycemia, and serious adverse events

	Beobachtungszeitraum: mind. 4 Wochen Suchzeitraum: 2009- May 2012 (als Update zur Recherche 1980-2009); bibliographic databases: MEDLINE with In-Process records & daily updates through Ovid; Embase through Ovid; The Cochrane Library through Ovid; and PubMed. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 46 articles describing 40 RCT (n=k.A.) 3. Ergebnisdarstellung 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). Network meta-analyses were conducted for change from baseline in A1C and change from baseline in body weight. <u>Efficacy Results</u> 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. <i>(Anmerkung FBMed: An dieser Stelle werden die korrigierten Ergebnisse dargestellt, siehe Erratum [9])</i> 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. <u>Safety Results</u> 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 ≤ 3.0 mmol/L to ≤ 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) Severe hypoglycemia was typically defined as an event requiring third-party assistance. 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]). Serious Adverse Events; 16 RCTs (n = 6,050) Events classified as SAEs were relatively rare in the included trials, ranging from 2.3% to 5.5% of the trial populations. The proportion of patients with at least one SAE was similar between treatments. No statistical tests were conducted due to limited statistical power. Long-term complications of diabetes: There were no RCTs designed to assess differences in long-term diabetes-related complications.
	4. Anmerkung FBMed: <i>An error was identified in the CADTH report Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes —Update 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) was incorrectly entered as −0.5%, when it should have been entered as 0.5%. This</i>

	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.
Vasilakou D et al., 2013 [124]. Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis	1. Fragestellung To assess the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in adults with type 2 diabetes.
	2. Methodik Population: Adults with type 2 diabetes (2 nd -line treatment) Intervention: SGLT2 inhibitors Komparator: placebo or another antidiabetic medication Endpunkt: HbA1c level (primary outcome); body weight, systolic and diastolic blood pressures, all-cause mortality and cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, death due to cardiovascular disease, or hospitalization for unstable angina), AEs (any hypoglycemia, urinary tract infections, genital tract infections, hypotension, any serious adverse event, bladder cancer, or breast cancer) (secondary Outcome) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to April 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 55 (49 primary and 9 extension studies) Qualitätsbewertung: Cochrane Risk of bias tool
	3. Ergebnisdarstellung Qualitätsbewertung: gering bis moderat

Table 2. Quality of Evidence for Clinically Relevant Outcomes*			
Outcome	Follow-up, wk	Illustrative Comparative Risks†	
		Assumed Risk (Active Comparator)	Corresponding Risk (SGLT2 Inhibitor)
Mean change in HbA _{1c} level (%) from baseline	12–52	The mean change in HbA _{1c} level ranged across control groups from –0.37% to 0.16%	The mean change in HbA _{1c} level in the intervention groups was 0.06% lower§ (95% CI, 0.18% lower to 0.05% higher)
Mean absolute change in body weight (kg) from baseline	12–24	The mean change in body weight ranged across control groups from –1.37 to –0.71 kg	The mean change in body weight in the intervention groups was 1.11 kg lower§ (CI, 1.46 to 0.76 kg lower)
Mean percentage of change in body weight from baseline	12–52	The mean change in body weight ranged across control groups from –2.80% to –1.00%	The mean change in body weight in the intervention groups was 2.14 percentage points lower§ (CI, 3.02 to 1.25 percentage points lower)
Mean change in systolic blood pressure (mm Hg) from baseline	12–52	The mean change in systolic blood pressure ranged across control groups from –6.00 to –2.40 mm Hg	The mean change in systolic blood pressure in the intervention groups was 4.45 mm Hg lower§ (CI, 5.73 to 3.18 mm Hg lower)
Incidence of any hypoglycemia	12–52	16 cases per 100 patients	16 cases per 100 patients (CI, 13 to 20 cases per 100 patients)
Incidence of cardiovascular events	12–102	2 cases per 100 patients	2 cases per 100 patients (CI, 1 to 2 cases per 100 patients)
Incidence of urinary tract infections	12–52	6 cases per 100 patients	8 cases per 100 patients (CI, 6 to 10 cases per 100 patients)
Incidence of genital tract infections	12–52	2 cases per 100 patients	10 cases per 100 patients (CI, 7 to 14 cases per 100 patients)

HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; SGLT2 = sodium–glucose cotransporter 2.
* Among studies that compared SGLT2 inhibitors with active comparators (any antidiabetic medication) in adults with type 2 diabetes mellitus.
† The assumed risk is based on the median risk in the control group across studies. The corresponding risk is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention.
‡ Evidence was graded using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation guidelines (16, 17). Evidence could be rated as high quality (further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect), moderate quality (further research is likely to have an important effect on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate), low quality (further research is very likely to have an important effect on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate), or very low quality (we are very uncertain about the estimate).
§ Lower change indicates better outcome.
|| Downgraded for inconsistency due to heterogeneity of effect estimate.
¶ Downgraded because most of the studies had high risk of bias.
** The monotherapy subgroup included SGLT2 inhibitors as first-line antidiabetic treatment. The add-on therapy subgroup included SGLT2 inhibitors as add-on therapy to existing antidiabetic treatment.
†† Downgraded because most of the studies had unclear risk of bias.
‡‡ Downgraded for imprecision due to wide CIs in results.

(hier: Vergleiche mit aktiven Kontrollen)

	13 studies: Comparison of SGLT2 inhibitors with - metformin in 6 studies (22, 23, 25, 30, 48), - sitagliptin in 5 studies (7, 59, 60, 62, 63), - a sulfonylurea in 2 studies (43, 57). - Overall risk of bias for the primary outcome was high in almost all studies, primarily because of incomplete outcome data (high discontinuation rate or use of inadequate imputation method to handle missing data) - The Egger test did not reveal any evidence of publication bias <i>Efficacy results (siehe auch Tab.2)</i> <u>Glycemic efficacy:</u> - Compared with other hypoglycemic agents, SGLT2 inhibitors had similar glycemic efficacy when used as monotherapy (WMD, 0.05% [CI, -0.06% to 0.16%]; I² =0%) or add-on treatment (WMD, -0.16% [CI, -0.32% to 0.00%]; I² =82%) - overall risk of bias was high <u>Body weight</u> - SGLT2 inhibitors had a favorable effect compared with other antihyperglycemic agents in absolute change (WMD, -1.80 kg [CI, -3.50 to -0.11 kg]; I² = 97%) and percentage of change (WMD, -2.14% [CI, -3.02% to -1.25%]; I² = 67%) in body weight - absolute body weight reduction for SGLT2 inhibitors versus other active comparators was less evident and heterogeneity was eliminated in a post hoc sensitivity analysis that excluded 1 sulfonylurea-controlled study (57) (WMD, -1.11 kg [CI, -1.46 to -0.76 kg]; I² = 0%). - Overall risk of bias for body weight analyses was high. <u>Blood pressure</u> - SGLT2 inhibitors associated with a reduction in systolic (WMD, -4.45 mm Hg [CI, -5.73 to -3.18 mm Hg]; I² =34%) and diastolic blood pressure (WMD, -2.01 mm Hg [CI, -2.62 to -1.39 mm Hg]; I² =0%) compared to active control - Risk of bias was high for both systolic and diastolic blood pressure analyses. <u>Hypoglycemia</u> - Incidence of hypoglycemia was low in most treatment groups, except for among patients receiving a sulfonylurea or insulin as allocation treatment or background therapy - OR compared to active control 0.44 (CI, 0.35 to 0.54; I² = 93%) - Exclusion of 1 sulfonylurea-controlled study (57) in a post hoc sensitivity analysis resulted in similar hypoglycemic risk compared with other antidiabetic agents and removed heterogeneity (OR,

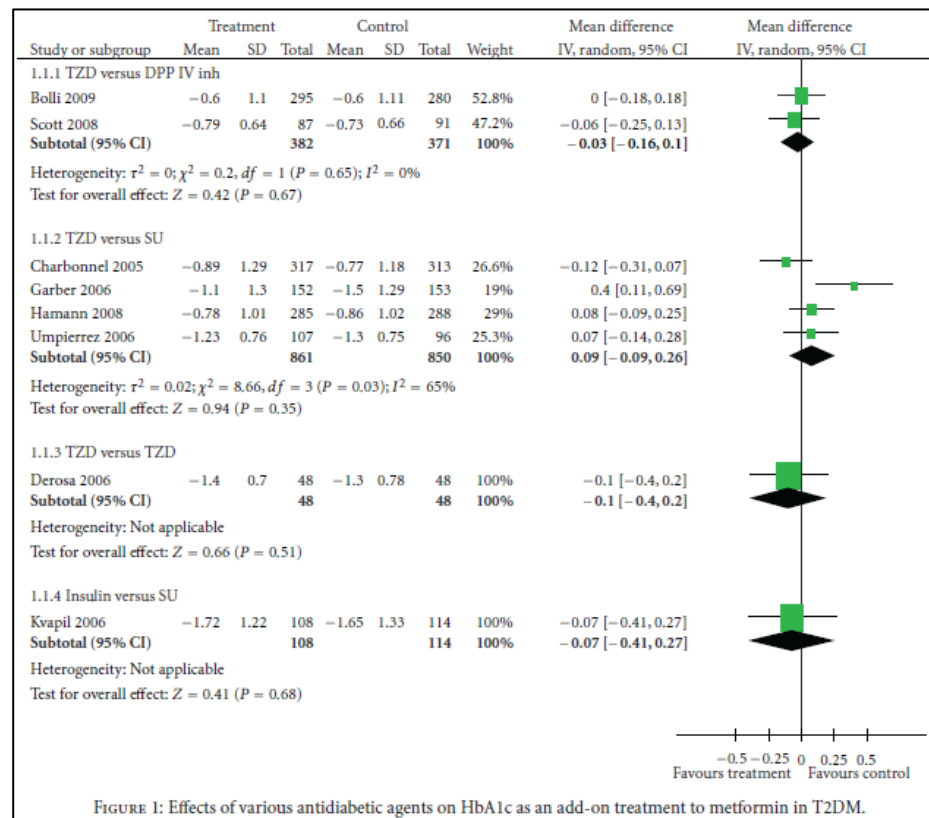
	1.01 [CI, 0.77 to 1.32]; I2= 0%) <u>Death and SAEs</u> - All-cause mortality did not differ between SGLT2 inhibitors and placebo or active comparators, although relatively few deaths have been reported <u>Genitourinary Tract Infections and Hypotension</u> - SGLT2 inhibitors vs other antidiabetic drugs: higher risk for urinary tract infection (OR, 1.42 [CI, 1.06 to 1.90]; I2 =25%); genital tract infections (OR, 5.06 [CI, 3.44 to 7.45]; I2 = 0%), hypotension (OR, 2.68 [CI, 1.14 to 6.29]; I2=2%) <u>Cardiovascular Outcomes</u> - No stat. sign differences between SGLT2 inhibitors and placebo or active control 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors may improve short-term outcomes in adults with type 2 diabetes, but effects on long-term outcomes and safety are unclear.																	
Poolsup N et al., 2012 [114]. Efficacy of Various Antidiabetic Agents as Add-On Treatments to Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis	1. Fragestellung Our paper was aimed at determining the efficacy of combination therapy of metformin with any antidiabetic agents in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone																	
	2. Methodik Population: Patients type 2 diabetes patients who had already been treated with metformin alone Intervention/ Komparator: metformin alone compared with two different antidiabetic drugs in combination with metformin Endpunkt: Primary outcome: HbA1c Secondary outcomes: Fasting plasma glucose (FPG) and fasting plasma insulin (FPI) Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche (k.A. zum Suchzeitraum) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs (k.A.) Quality Assessment/Risk of bias: Jadad's scale																	
	3. Ergebnisdarstellung <u>Qualitätsbewertung:</u> <table><tr><th colspan="2">Studie</th><th>Quality Score</th></tr><tr><td>1</td><td>Scott et al.</td><td>3</td></tr><tr><td>2</td><td>Bolli et al.</td><td>3</td></tr><tr><td>3</td><td>Charbonnel et al.</td><td>5</td></tr><tr><td>4</td><td>Garber et al.</td><td>4</td></tr><tr><td>5</td><td>Umpierrez et al.</td><td>2</td></tr></table>	Studie		Quality Score	1	Scott et al.	3	2	Bolli et al.	3	3	Charbonnel et al.	5	4	Garber et al.	4	5	Umpierrez et al.
Studie		Quality Score																
1	Scott et al.	3																
2	Bolli et al.	3																
3	Charbonnel et al.	5																
4	Garber et al.	4																
5	Umpierrez et al.	2																

6	Hamann et al.	4
7	Derosa et al.	5
8	Kvapil et al.	3

Medikamentenvergleiche

1. thiazolidinediones (TZDs) vs. dipeptidyl peptidase IV inhibitors (DPP IV inh) (n=2 Studien)
2. TZDs vs. sulphonylureas (SUs) (n=4 Studien)
3. pioglitazone versus rosiglitazone (n=1 Studie)
4. biphasic insulin aspart 30 versus glibenclamide (n=1 Studie)

HbA1c



FPG

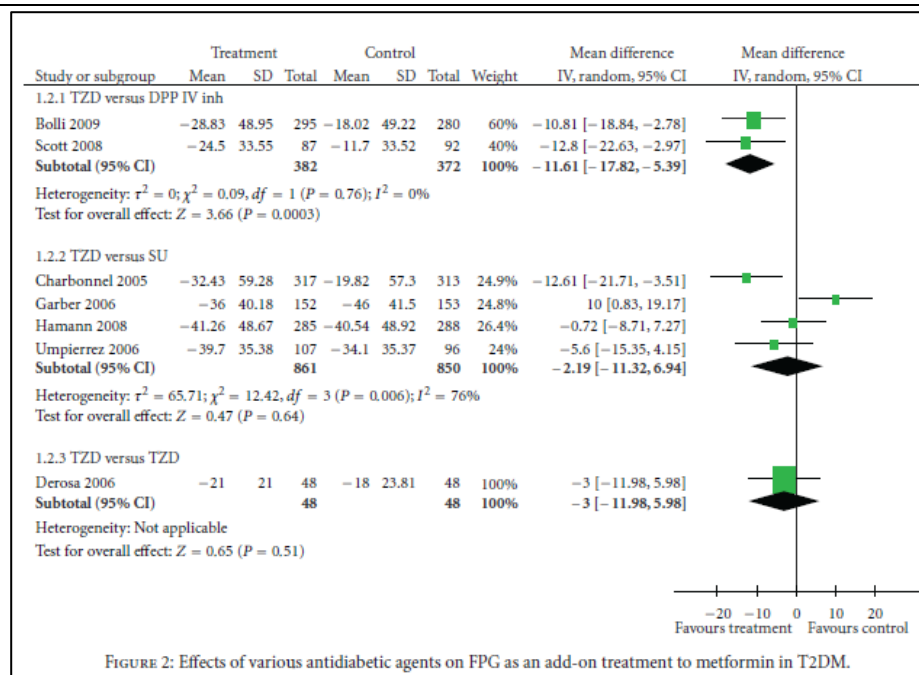


FIGURE 2: Effects of various antidiabetic agents on FPG as an add-on treatment to metformin in T2DM.

FPI

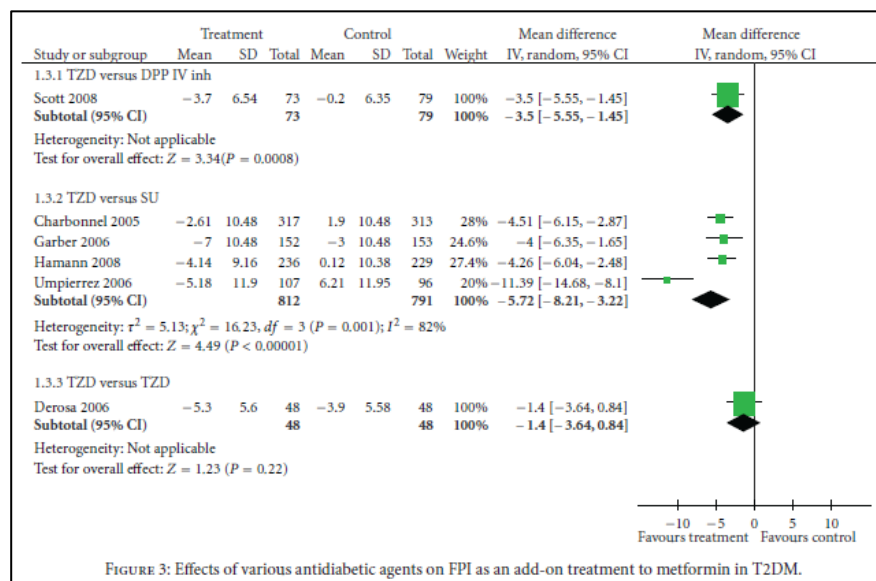


FIGURE 3: Effects of various antidiabetic agents on FPI as an add-on treatment to metformin in T2DM.

Anmerkungen/Fazit der Autoren

- The results of this analysis suggest that TZDs were as effective as DPP IV inh in reducing HbA1c value in type 2 diabetes patients who had been treated with metformin alone.
- However, FPG better improved with TZDs than with DPP IV inh. From its mechanism of actions, TZDs may reduce FPI more than does DPP IV inh.
- *Given the limitations of the published data, large sample size, high quality, randomized controlled trials of combination treatment with metformin, and other agents are warranted.*

Derosa G et al.,

1. Fragestellung

2011 [14]. Efficacy and Safety Profile Evaluation of Acarbose Alone and in Association With Other Antidiabetic Drugs: A Systematic Review	The aim of this review was to assess whether treatment with acarbose can be effective and have a favorable safety profile in clinical practice, alone and combined with other antidiabetic drugs, including the most important studies about acarbose in the past 15 years. 2. Methodik Population: patients with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance (IGT) Intervention: acarbose at any dosage Komparator: any other antidiabetic drug Endpunkt: achieving clinically significant HbA1c reduction, PPG levels (pE.); fasting plasma glucose (FPG) level, homeostasis model assessment(HOMA)index, lipid profile, insulin resistance, and inflammatory variables (sE) Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis März 2011 (in Medline & Cochrane Register of Controlled Trials) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 19 RCTs (n=k.A.) Qualitätsbewertung der Studien: validated 3-item scale (overall reporting quality) → This scale provided scoring for randomization (0–2 points), double blinding (0–2 points), and withdrawals (1 point). Scores ranged from 0 to 5, and scores ≥ 3 indicated a study of high quality. 3. Ergebnisdarstellung <table><tr><th colspan="5">Table III. Summary of the studies cited in the review where acarbose is used as add-on therapy.</th></tr><tr><th>Study</th><th>Duration, mo</th><th>Drugs Involved</th><th>Aim</th><th>Results</th></tr><tr><td>Halimi et al⁵⁰</td><td>6</td><td>Acarbose, 100 mg TID, or placebo added to previously taken metformin, 850 mg BID or TID</td><td>To investigate the potential of acarbose add-on therapy for improving the glycemic control of overweight patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy</td><td>Acarbose use decreased HbA_{1c}, FPG, and PPG levels compared with placebo use and has potential clinical utility for improving glycemic control in overweight patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin</td></tr><tr><td>Willms and Ruge⁵⁰</td><td>3</td><td>Acarbose, 100 mg TID; metformin, 850 mg TID, or placebo in addition to previously taken sulfonylurea</td><td>To compare the efficacy and safety of acarbose and metformin added to sulfonylurea therapy in diabetic patients insufficiently controlled with sulfonylureas alone</td><td>Acarbose and metformin use were effective in improving metabolic control in patients insufficiently controlled with diet and sulfonylureas; reductions in body weight were greatest in the acarbose group</td></tr><tr><td>Derosa et al⁵¹</td><td>4</td><td>Acarbose, 100 mg TID, or repaglinide, 2 mg TID, in addition to previously taken metformin + sulfonylurea</td><td>To evaluate which add-on treatment between acarbose and repaglinide is more efficacious in reducing PPG levels and which of these 2 treatments is more efficacious in the global management of glucose homeostasis</td><td>In addition to having a similar effect as repaglinide use on PPG levels, acarbose use seemed to have a more comprehensive positive effect on glucose metabolism compared with repaglinide use, decreasing FPI levels and the HOMA index when used as add-on therapy to sulfonylureas and metformin</td></tr></table>	Table III. Summary of the studies cited in the review where acarbose is used as add-on therapy.					Study	Duration, mo	Drugs Involved	Aim	Results	Halimi et al ⁵⁰	6	Acarbose, 100 mg TID, or placebo added to previously taken metformin, 850 mg BID or TID	To investigate the potential of acarbose add-on therapy for improving the glycemic control of overweight patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy	Acarbose use decreased HbA _{1c} , FPG, and PPG levels compared with placebo use and has potential clinical utility for improving glycemic control in overweight patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin	Willms and Ruge ⁵⁰	3	Acarbose, 100 mg TID; metformin, 850 mg TID, or placebo in addition to previously taken sulfonylurea	To compare the efficacy and safety of acarbose and metformin added to sulfonylurea therapy in diabetic patients insufficiently controlled with sulfonylureas alone	Acarbose and metformin use were effective in improving metabolic control in patients insufficiently controlled with diet and sulfonylureas; reductions in body weight were greatest in the acarbose group	Derosa et al ⁵¹	4	Acarbose, 100 mg TID, or repaglinide, 2 mg TID, in addition to previously taken metformin + sulfonylurea	To evaluate which add-on treatment between acarbose and repaglinide is more efficacious in reducing PPG levels and which of these 2 treatments is more efficacious in the global management of glucose homeostasis	In addition to having a similar effect as repaglinide use on PPG levels, acarbose use seemed to have a more comprehensive positive effect on glucose metabolism compared with repaglinide use, decreasing FPI levels and the HOMA index when used as add-on therapy to sulfonylureas and metformin
Table III. Summary of the studies cited in the review where acarbose is used as add-on therapy.																										
Study	Duration, mo	Drugs Involved	Aim	Results																						
Halimi et al ⁵⁰	6	Acarbose, 100 mg TID, or placebo added to previously taken metformin, 850 mg BID or TID	To investigate the potential of acarbose add-on therapy for improving the glycemic control of overweight patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy	Acarbose use decreased HbA _{1c} , FPG, and PPG levels compared with placebo use and has potential clinical utility for improving glycemic control in overweight patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin																						
Willms and Ruge ⁵⁰	3	Acarbose, 100 mg TID; metformin, 850 mg TID, or placebo in addition to previously taken sulfonylurea	To compare the efficacy and safety of acarbose and metformin added to sulfonylurea therapy in diabetic patients insufficiently controlled with sulfonylureas alone	Acarbose and metformin use were effective in improving metabolic control in patients insufficiently controlled with diet and sulfonylureas; reductions in body weight were greatest in the acarbose group																						
Derosa et al ⁵¹	4	Acarbose, 100 mg TID, or repaglinide, 2 mg TID, in addition to previously taken metformin + sulfonylurea	To evaluate which add-on treatment between acarbose and repaglinide is more efficacious in reducing PPG levels and which of these 2 treatments is more efficacious in the global management of glucose homeostasis	In addition to having a similar effect as repaglinide use on PPG levels, acarbose use seemed to have a more comprehensive positive effect on glucose metabolism compared with repaglinide use, decreasing FPI levels and the HOMA index when used as add-on therapy to sulfonylureas and metformin																						

	<table><tr><td>Josse⁵²</td><td>12</td><td>Acarbose, 50 mg TID, or placebo added to previously taken sulfonylurea, metformin, or insulin</td><td>To evaluate the long-term efficacy of acarbose use in improving the glycemic control of patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with either diet alone or diet plus sulfonylurea, metformin, or insulin</td><td>Acarbose therapy is effective in improving glycemic control on a long-term basis in patients with type 2 diabetes, independent of concomitant antidiabetic medication use</td></tr><tr><td>Kim et al⁵⁶</td><td>2.5</td><td>Nateglinide, 120 mg TID, or acarbose, 100 mg TID, added to previously taken basal insulin</td><td>To evaluate the effects of acarbose on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes using continuous glucose monitoring</td><td>Nateglinide and acarbose use are equally effective in type 2 diabetes for postprandial glucose excursions during basal insulin treatment</td></tr><tr><td>Derosa et al^{57,58}</td><td>6</td><td>Acarbose, 300 or 45 mg/d, added to previously taken sulfonylureas and metformin</td><td>To compare the effects of acarbose and pioglitazone on the modulation of adipokines and vascular remodeling markers during an OGTT</td><td>Pioglitazone use was better than acarbose use in improving insulin resistance and inflammatory variables after an OGTT; pioglitazone use gave a significant BMI and body weight increase not observed with acarbose use</td></tr><tr><td>STOP-NIDDM^{60,61}</td><td>39</td><td>Acarbose, 100 mg TID, or placebo</td><td>To assess the effect of acarbose use in preventing or delaying conversion of impaired glucose tolerance to type 2 diabetes</td><td>Acarbose use significantly increased reversion of impaired glucose tolerance to normal glucose tolerance; acarbose use also reduced by 49% the development of cardiovascular events</td></tr></table> BMI = body mass index; FPG = fasting plasma glucose; FPI = fasting plasma insulin; HbA_{1c} = glycated hemoglobin; OGTT = oral glucose tolerance test; PPG = postprandial glucose; STOP-NIDDM = Study to Prevent Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus.	Josse ⁵²	12	Acarbose, 50 mg TID, or placebo added to previously taken sulfonylurea, metformin, or insulin	To evaluate the long-term efficacy of acarbose use in improving the glycemic control of patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with either diet alone or diet plus sulfonylurea, metformin, or insulin	Acarbose therapy is effective in improving glycemic control on a long-term basis in patients with type 2 diabetes, independent of concomitant antidiabetic medication use	Kim et al ⁵⁶	2.5	Nateglinide, 120 mg TID, or acarbose, 100 mg TID, added to previously taken basal insulin	To evaluate the effects of acarbose on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes using continuous glucose monitoring	Nateglinide and acarbose use are equally effective in type 2 diabetes for postprandial glucose excursions during basal insulin treatment	Derosa et al ^{57,58}	6	Acarbose, 300 or 45 mg/d, added to previously taken sulfonylureas and metformin	To compare the effects of acarbose and pioglitazone on the modulation of adipokines and vascular remodeling markers during an OGTT	Pioglitazone use was better than acarbose use in improving insulin resistance and inflammatory variables after an OGTT; pioglitazone use gave a significant BMI and body weight increase not observed with acarbose use	STOP-NIDDM ^{60,61}	39	Acarbose, 100 mg TID, or placebo	To assess the effect of acarbose use in preventing or delaying conversion of impaired glucose tolerance to type 2 diabetes	Acarbose use significantly increased reversion of impaired glucose tolerance to normal glucose tolerance; acarbose use also reduced by 49% the development of cardiovascular events
Josse ⁵²	12	Acarbose, 50 mg TID, or placebo added to previously taken sulfonylurea, metformin, or insulin	To evaluate the long-term efficacy of acarbose use in improving the glycemic control of patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with either diet alone or diet plus sulfonylurea, metformin, or insulin	Acarbose therapy is effective in improving glycemic control on a long-term basis in patients with type 2 diabetes, independent of concomitant antidiabetic medication use																	
Kim et al ⁵⁶	2.5	Nateglinide, 120 mg TID, or acarbose, 100 mg TID, added to previously taken basal insulin	To evaluate the effects of acarbose on glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes using continuous glucose monitoring	Nateglinide and acarbose use are equally effective in type 2 diabetes for postprandial glucose excursions during basal insulin treatment																	
Derosa et al ^{57,58}	6	Acarbose, 300 or 45 mg/d, added to previously taken sulfonylureas and metformin	To compare the effects of acarbose and pioglitazone on the modulation of adipokines and vascular remodeling markers during an OGTT	Pioglitazone use was better than acarbose use in improving insulin resistance and inflammatory variables after an OGTT; pioglitazone use gave a significant BMI and body weight increase not observed with acarbose use																	
STOP-NIDDM ^{60,61}	39	Acarbose, 100 mg TID, or placebo	To assess the effect of acarbose use in preventing or delaying conversion of impaired glucose tolerance to type 2 diabetes	Acarbose use significantly increased reversion of impaired glucose tolerance to normal glucose tolerance; acarbose use also reduced by 49% the development of cardiovascular events																	
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Acarbose administration can be an option for the treatment of type 2 diabetes; it is effective and tolerated as monotherapy and as an add-on to other antidiabetic drug treatment in patients with uncontrolled type 2 diabetes and in patients where metabolic control is apparently good due to its positive effect on postprandial hyperglycemia. For all the considerations reported herein, when current therapy is not adequate to obtain glycemic control, this review suggests that acarbose could be an option as monotherapy and as an add-on to other antidiabetic drug treatment, especially when postprandial hyperglycemia is the main concern. 5. Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med) – Studien ausschließlich einzeln berichtet; ohne meta-analytische Ergebnissgenerierung – augenscheinlich wurden nur Studien eingeschlossen, die einen Score von mehr als 3 hatten → eine explizite Qualitätsbewertung der einzelnen Studien erfolgt nicht.																				
Gross JL et al., 2011 [56]. Effect of Antihyperglycemic Agents Added to Metformin and a Sulfonylurea on Glycemic Control and Weight Gain in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis	1. Fragestellung To compare the efficacy of add-on antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes that is not controlled with metformin and a sulfonylurea. 2. Methodik Population: patients with type 2 diabetes (when blood glucose control is not achieved by using metformin and a sulfonylurea) Intervention/ Komparator: compared the effects of adding a third noninsulin antihyperglycemic agent or insulin to another agent or placebo in patients who were already receiving metformin and a sulfonylurea Endpunkt: HbA1c level, change in weight, and frequency of severe hypoglycemia Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Dezember 2010 (in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS, and																				

ClinicalTrials.gov

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18 RCTs (n=4.535)

Qualitätsbewertung der Studien: evaluated risk for bias according to the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) recommendations

Heterogenität: We used the Cochran Q test to evaluate heterogeneity between studies and considered a threshold P value less than 0.1 as statistically significant. We also did I2 testing to evaluate the magnitude of the heterogeneity between studies

3. Ergebnisdarstellung

9 studies compared active drugs (noninsulin antihyperglycemic agents or insulins) with placebo, and **10 trials** compared noninsulin antihyperglycemic agents with insulins.

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien

Nine studies reported adequate randomization, 0 were stopped early, and 15 did not specify whether data collectors and outcome assessors were blinded to study data. There was no evidence of publication bias when HbA1c level was used as an outcome

Appendix Table. Risk for Bias Assessment in Randomized, Clinical Trials						
Study, Year (Reference)	Concealment of Randomization	Stopped Early	Patients Blinded	Health Care Providers Blinded	Data Collectors Blinded	Outcome Assessors Blinded
Lam et al, 1998 (16)	Not informed	No	Yes	Yes	Not informed	Not informed
Ko et al, 2001 (17)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Yale et al, 2001 (18)	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Dailey et al, 2004 (19)	Not informed	No	Yes	Yes	Not informed	Not informed
Heine et al, 2005 (20)	Yes	No	No	No	Not informed	Not informed
Kendall et al, 2005 (21)	Not informed	No	Yes	Yes	Not informed	Not informed
Ko et al, 2006 (22)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Rosenstock et al, 2006 (23)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Hermansen et al, 2007 (24)	Yes	No	Yes	Yes	Not informed	Not informed
Nauck et al, 2007 (25)	Yes	No	No	No	Not informed	Not informed
Reynolds et al, 2007 (26)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Dorkhan et al, 2008 (27)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Kadoglou et al, 2008 (28)	Not informed	No	No	No	Not informed	Not informed
Bergental et al, 2009 (29)	Yes	No	No	No	Not informed	Not informed
Blickle et al, 2009 (30)	Yes	No	No	No	Not informed	Not informed
Hartmann-Heurtier et al, 2009 (31)	Yes	No	No	No	Not informed	Not informed
Russell-Jones et al, 2009 (32)	Yes	No	No	No	No	No
Rosenstock et al*	Yes	No	No	No	No	No

Ergebnisse aus “direkter Meta-Analyse”

Table 2. Direct Meta-analysis Comparing Noninsulin Antihyperglycemic Agents or Insulins With Placebo and Noninsulin Antihyperglycemic Agents With Insulins: Effects on Change in HbA _{1c} Level and Weight and Severe Hypoglycemic Episodes						
Reports, n	Intervention	Weighted Mean Difference (95% CI) in HbA _{1c} Level, %	Weighted Mean Difference (95% CI) in Weight, kg	Severe Hypoglycemic Episodes (Events/Total), n/n		
				Intervention	Placebo or Insulin	
Noninsulin antihyperglycemic agents or insulins vs. placebo						
9*	All agents	-0.96 (-1.11 to -0.81)	0.37 (-1.46 to 2.20)	8/1233	0/1016	
2	Insulin	-0.71 (-0.95 to -0.47)	2.31 (0.13 to 4.48)	2/335	0/222	
3†	Thiazolidinediones	-1.15 (-1.35 to -0.95)	2.40 (-1.65 to 6.45)	0/278	0/277	
1	Acarbose	-0.60 (-1.16 to -0.04)	-0.96 (-1.80 to -0.12)	1/41	0/40	
2	GLP-1 agonists	-1.04 (-1.24 to -0.85)	-1.40 (-2.90 to 0.08)	5/466	0/361	
1	DPP-4 inhibitors	-0.89 (-1.11 to -0.67)	NA	0/113	0/116	
Noninsulin antihyperglycemic agents vs. insulins						
10‡	All agents	0.29 (0.06 to 0.51)	-1.90 (-3.73 to -0.06)	6/553	15/566	
6§	Thiazolidinediones	0.22 (0.07 to 0.37)	1.67 (0.58 to 2.36)	3/415	9/421	
1	Acarbose	0.20 (-0.60 to 1.00)	NA	NA	NA	
3	GLP-1 agonists	0.10 (-0.28 to 0.42)	-4.99 (-5.90 to -4.18)	3/138	6/145	

DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; NA = not available.
* Six studies reported a change in body weight.
† One study reported a change in body weight, and 2 studies reported hypoglycemic episodes.
‡ Nine studies reported a change in body weight.
§ Four studies reported a change in body weight.

DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; NA = not available.

* Six studies reported a change in body weight.

† One study reported a change in body weight, and 2 studies reported hypoglycemic episodes.

‡ Nine studies reported a change in body weight.

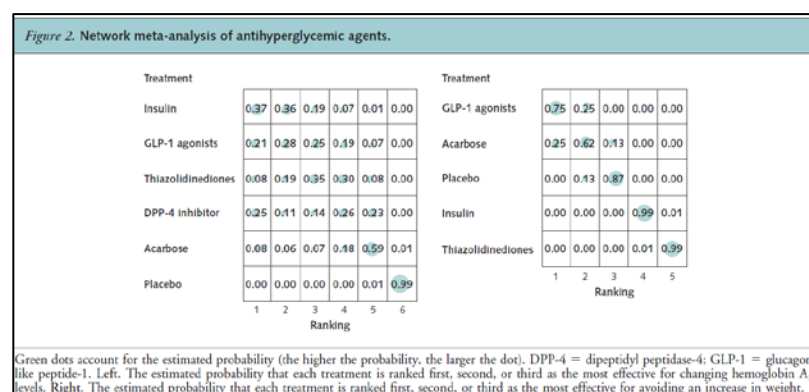
§ Five studies reported a change in body weight.

Ergebnisse aus “Network Meta-analysis”

Table 3. Network Meta-analysis Comparing All Noninsulin Antihyperglycemic Agents and Insulins: Mean Changes in HbA _{1c} Level and Weight						
Treatment	Change in HbA _{1c} Level (95% CrI), %					
	Placebo	GLP-1 Agonists	Insulin	Thiazolidinediones	DPP-4 Inhibitors	Acarbose
Placebo	–	–	–	–	–	–
GLP-1 agonists	–1.01 (–1.38 to –0.66)	–	–	–	–	–
Insulin	–1.08 (–1.41 to –0.77)	–0.07 (–0.41 to 0.25)	–	–	–	–
Thiazolidinediones	–0.95 (–1.27 to –0.66)	0.05 (–0.35 to 0.5)	0.12 (–0.16 to 0.41)	–	–	–
DPP-4 inhibitors	–0.94 (–1.58 to –0.36)	0.07 (–0.6 to 0.67)	0.14 (–0.51 to 0.77)	0.01 (–0.67 to 0.69)	–	–
Acarbose	–0.70 (–1.33 to –0.08)	0.31 (–0.4 to 1.03)	0.38 (–0.28 to 1.06)	0.25 (–0.39 to 0.93)	0.24 (–0.56 to 1.13)	–
Treatment	Change in Weight (95% CrI), kg					
	Placebo	GLP-1 Agonists	Insulin	Thiazolidinediones	DPP-4 Inhibitors	Acarbose
Placebo	–	–	–	–	–	–
GLP-1 agonists	–1.63 (–2.71 to –0.60)	–	–	–	–	–
Insulin	2.84 (1.76 to 3.90)	4.47 (3.71 to 5.26)	–	–	–	–
Thiazolidinediones	4.25 (2.76 to 5.66)	5.89 (4.54 to 7.2)	1.42 (0.29 to 2.55)	–	–	–
DPP-4 inhibitors	NA	NA	NA	NA	–	–
Acarbose	–0.96 (–2.77 to 0.73)	0.67 (–1.37 to 2.63)	–3.79 (–5.91 to –1.88)	–5.21 (–7.53 to –2.98)	NA	–

CrI = credible interval; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; NA = not available.

Figure 2 (s.u.) summarizes the estimated probability that a given drug class is the next best one to reduce levels of HbA_{1c} (left) or to avoid weight gain (right), given available trial data.



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- This analysis of 18 trials found that all other available drugs decreased hemoglobin A_{1c} levels about equally when added to metformin and a sulfonylurea, without any clear between-drug differences → overall reduction of HbA_{1c} level of 0.96%

	• Insulin was associated with more weight gain and hypoglycemia • Available evidence suggests no clear differences in benefit between drugs when adding a third agent to metformin and a sulfonylurea. The choice should be based on patient preferences and characteristics. 5. <i>Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med)</i> – <i>Most trials were short, trial quality varied, and many comparisons of effect were indirect.</i>

Leitlinien

American Diabetes Association, 2017 [4]. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017.	The American Diabetes Association's (ADA's) "Standards of Medical Care in Diabetes" is intended to provide clinicians, patients, researchers, payers, and other interested individuals with the components of diabetes care, general treatment goals, and tools to evaluate the quality of care. Methodik - Standards of Care: ADA position statement that provides key clinical practice recommendations. The PPC performs an extensive literature search and updates the Standards annually based on the quality of new evidence. - ADA's "Standards of Medical Care in Diabetes," position statements, and scientific statements undergo a formal review process by ADA's Professional Practice Committee (PPC) and the Executive Committee of the Board of Directors. - The Professional Practice Committee (PPC) of the American Diabetes Association (ADA) is responsible for the "Standards of Medical Care in Diabetes" position statement, referred to as the "Standards of Care." - The PPC is a multidisciplinary expert committee comprised of physicians, diabetes educators, registered dietitians, and others who have expertise in a range of areas, including adult and pediatric endocrinology, epidemiology, public health, lipid research, hypertension, preconception planning, and pregnancy care. - For the current revision, PPC members systematically searched MEDLINE for human studies related to each section - and published since 1 January 2016. Recommendations were revised based on new evidence or, in some cases, to clarify the prior recommendation or match the strength of the wording to the strength of the evidence.

Table 1—ADA evidence-grading system for “Standards of Medical Care in Diabetes”

Level of evidence	Description
A	Clear evidence from well-conducted, generalizable randomized controlled trials that are adequately powered, including • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by the Centre for Evidence-Based Medicine at the University of Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study
C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies • Evidence from randomized clinical trials with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation
E	Expert consensus or clinical experience

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

- Metformin, if not contraindicated and if tolerated, is the preferred initial pharmacologic agent for the treatment of type 2 diabetes. **A**
- Long-term use of metformin may be associated with biochemical vitamin B12 deficiency, and periodic measurement of vitamin B12 levels should be considered in metformin-treated patients, especially in those with anemia or peripheral neuropathy. **B**
- Consider initiating insulin therapy (with or without additional agents) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes who are symptomatic and/or have A1C $\geq 10\%$ (86 mmol/mol) and/or blood glucose levels ≥ 300 mg/dL (16.7 mmol/L). **E**
- If non-insulin monotherapy at maximum tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3 months, then add a second oral agent, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, or basal insulin. **A**
- A patient-centered approach should be used to guide the choice of pharmacological agents. Considerations include efficacy, cost, potential side effects, weight, comorbidities, hypoglycemia risk, and patient preferences. **E**
- For patients with type 2 diabetes who are not achieving glycemic goals, insulin therapy should not be delayed. **B**
- In patients with long-standing suboptimally controlled type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular

disease, empagliflozin or liraglutide should be considered as they have been shown to reduce cardiovascular and all-cause mortality when added to standard care. Ongoing studies are investigating the cardiovascular benefits of other agents in these drug classes. **B**

Start with Monotherapy unless:

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy**.
A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 8.2).

Monotherapy Metformin Lifestyle Management

EFFICACY*	high
HYPO RISK	low risk
WEIGHT	neutral/loss
SIDE EFFECTS	GI/lactic acidosis
COSTS*	low

If A1C target not achieved after approximately 3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors).

Dual Therapy Metformin + Lifestyle Management

	Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
EFFICACY*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
HYPO RISK	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
WEIGHT	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
SIDE EFFECTS	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration, fxs	GI	hypoglycemia
COSTS*	low	low	high	high	high	high

If A1C target not achieved after approximately 3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference — choice dependent on a variety of patient- & disease-specific factors).

Triple Therapy Metformin + Lifestyle Management

Sulfonylurea +	Thiazolidinedione +	DPP-4 inhibitor +	SGLT2 inhibitor +	GLP-1 receptor agonist +	Insulin (basal) +
TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin [§]	or GLP-1-RA	or Insulin [§]	or GLP-1-RA
or Insulin [§]	or Insulin [§]		or Insulin [§]		

If A1C target not achieved after approximately 3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to basal insulin or GLP-1 RA; (2) on GLP-1 RA, add basal insulin; or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1 RA or mealtime insulin. Metformin therapy should be maintained, while other oral agents may be discontinued on an individual basis to avoid unnecessarily complex or costly regimens (i.e., adding a fourth antihyperglycemic agent).

Combination Injectable Therapy (See Figure 8.2)

Figure 8.1—Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations. The order in the chart was determined by historical availability and the route of administration, with injectables to the right; it is not meant to denote any specific preference. Potential sequences of antihyperglycemic therapy for patients with type 2 diabetes are displayed, with the usual transition moving vertically from top to bottom (although horizontal movement within therapy stages is also possible, depending on the circumstances). DPP-4-i, DPP-4 inhibitor; fxs, fractures; GI, gastrointestinal; GLP-1 RA, GLP-1 receptor agonist; GU, genitourinary; HF, heart failure; Hypo, hypoglycemia; SGLT2-i, SGLT2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione. *See ref. 21 for description of efficacy and cost categorization. §Usually a basal insulin (NPH, glargine, detemir, degludec). Adapted with permission from Inzucchi et al. (21).

	Initiate Basal Insulin Usually with metformin +/- other noninsulin agent Start: 10 U/day or 0.1–0.2 U/kg/day Adjust: 10–15% or 2–4 units once or twice weekly to reach FBG target For hypo: Determine & address cause; if no clear reason for hypo, ↓ dose by 4 units or 10–20% If A1C not controlled, consider combination injectable therapy Add 1 rapid-acting insulin injection before largest meal Start: 4 units, 0.1 U/kg, or 10% basal dose. If A1C <8%, consider ↓ basal by same amount Adjust: ↑ dose by 1–2 units or 10–15% once or twice weekly until SMBG target reached For hypo: Determine and address cause; if no clear reason for hypo, ↓ corresponding dose by 2–4 units or 10–20% If A1C not controlled, advance to basal-bolus Add >2 rapid-acting insulin injections before meals (“basal-bolus”) Start: 4 units, 0.1 U/kg, or 10% basal dose/meal. If A1C <8%, consider ↓ basal by same amount Adjust: ↑ dose(s) by 1–2 units or 10–15% once or twice weekly to achieve SMBG target For hypo: Determine and address cause; if no clear reason for hypo, ↓ corresponding dose by 2–4 units or 10–20% Add GLP-1 RA If not tolerated or A1C target not reached, change to 2 injection insulin regimen If goals not met, consider changing to alternative insulin regimen Change to premixed insulin twice daily (before breakfast and supper) Start: Divide current basal dose into ½ AM, ½ PM or ½ AM, ½ PM Adjust: ↑ dose by 1–2 units or 10–15% once or twice weekly until SMBG target reached For hypo: Determine and address cause; if no clear reason for hypo, ↓ corresponding dose by 2–4 units or 10–20% If A1C not controlled, advance to 3rd injection Change to premixed analog insulin 3 times daily (breakfast, lunch, supper) Start: Add additional injection before lunch Adjust: ↑ doses by 1–2 units or 10–15% once or twice weekly to achieve SMBG target For hypo: Determine and address cause; if no clear reason for hypo, ↓ corresponding dose by 2–4 units or 10–20% If goals not met, consider changing to alternative insulin regimen Figure 8.2—Combination injectable therapy for type 2 diabetes. FBG, fasting blood glucose; GLP-1 RA, GLP-1 receptor agonist; hypo, hypoglycemia. Adapted with permission from Inzucchi et al. [21].
Nationale Versorgungs-Leitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes, 2014 [8]. Version 4. August 2013 (Stand: November 2014)	• S3 Leitlinie - Nationale VersorgungsLeitlinie von den Trägerorganisationen ‚Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften‘ • Gültigkeit: ... bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 01. August 2018 gültig. • <u>Patientenpopulation:</u> Typ-2-Diabetes • Ziel war es auf nationaler Ebene bestehende Leitlinien zusammenzuführen und mit den beteiligten Fachgesellschaften einen Konsens zu den Eckpunkten der Therapie des Typ-2-Diabetes zu erreichen. Version 4, November 2014: Redaktionelle Korrekturen sowie Änderung eines Satzes auf S. 90 unter der Überschrift „Durchführung des oGTT“ (alt: „Bei Laboreinsendung ist auf eine effektive Hemmung der Glykolyse in den Erythrozyten durch Verwendung von NaF-beschichteten Röhrchen zu achten.“; neu: „Bei Laboreinsendung ist auf eine effektive Hemmung der Glykolyse in den Erythrozyten durch Verwendung von Blutentnahmeröhrchen mit NaF und einem zusätzlichen

Glykolyseinhibitor wie z. B. Citrat/Citratpuffer zu achten [172; 173].“

Methodik

(Details zur Methodik im Leitlinien-Report, Version 1, Jan 2014)

Grundlage der Leitlinie

- Unter Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N, der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [36], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [37], des „Leitlinien-Manuals“ von AWMF und ÄZQ [38], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [39; 40], des Deutschen Instrumentes zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBi) [41], sowie des AWMF-Regelwerks Leitlinien [42].
- Systematische Recherche nach Leitlinien, Konsensusverfahren, Bewertung von ausgewählten, aktuellen RCT → Auswahl der Leitlinien erfolgt in 3 Schritten:
 - o Auswahl potentieller Leitlinien entsprechend definierter Fragestellung
 - o Methodische Qualitätsüberprüfung I der LL
 - o Methodische Qualitätsüberprüfung II durch Domäne 3 des DELBi Instruments der LL
- Suchzeitraum: inkl. 2012

GoR:

Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben (www.versorgungsleitlinien.de), soweit möglich an der Einteilung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).“

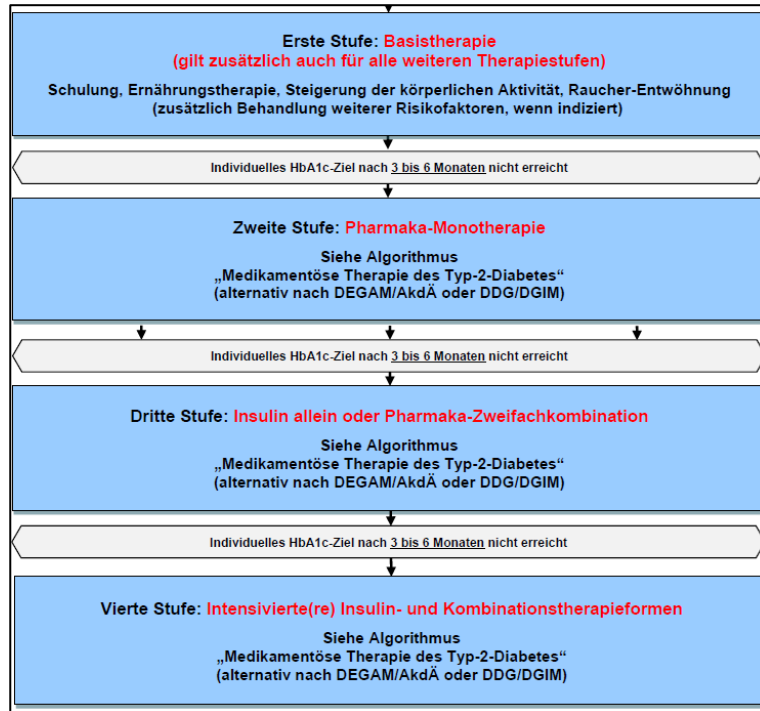
Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [35]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	„soll“	↑↑
		„soll nicht“	↓↓
B	Empfehlung	„sollte“	↑
		„sollte nicht“	↓
0	Offen	„kann“	↔

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-1 Bei der Indikationsstellung zur Therapie sollen die Symptome und das individuelle Risiko für die Entwicklung von Komplikationen, (Ko-)Morbidity, Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität, Patientenpräferenz und soziales Umfeld (siehe Empfehlung 2-2) des Patienten berücksichtigt werden.	↑↑
4-2 Ist eine Therapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes indiziert, sollte zunächst dem Algorithmus A. 2 „Grundzüge der Behandlung des Typ-2-Diabetes“ gefolgt werden. Im Weiteren gilt entweder der Algorithmus zur differenzierten Pharmakotherapie von AkdÄ und DEGAM oder alternativ derjenige von DDG und DGIM (beide im Algorithmus A. 5) inklusive der jeweiligen Begründungen.	↑

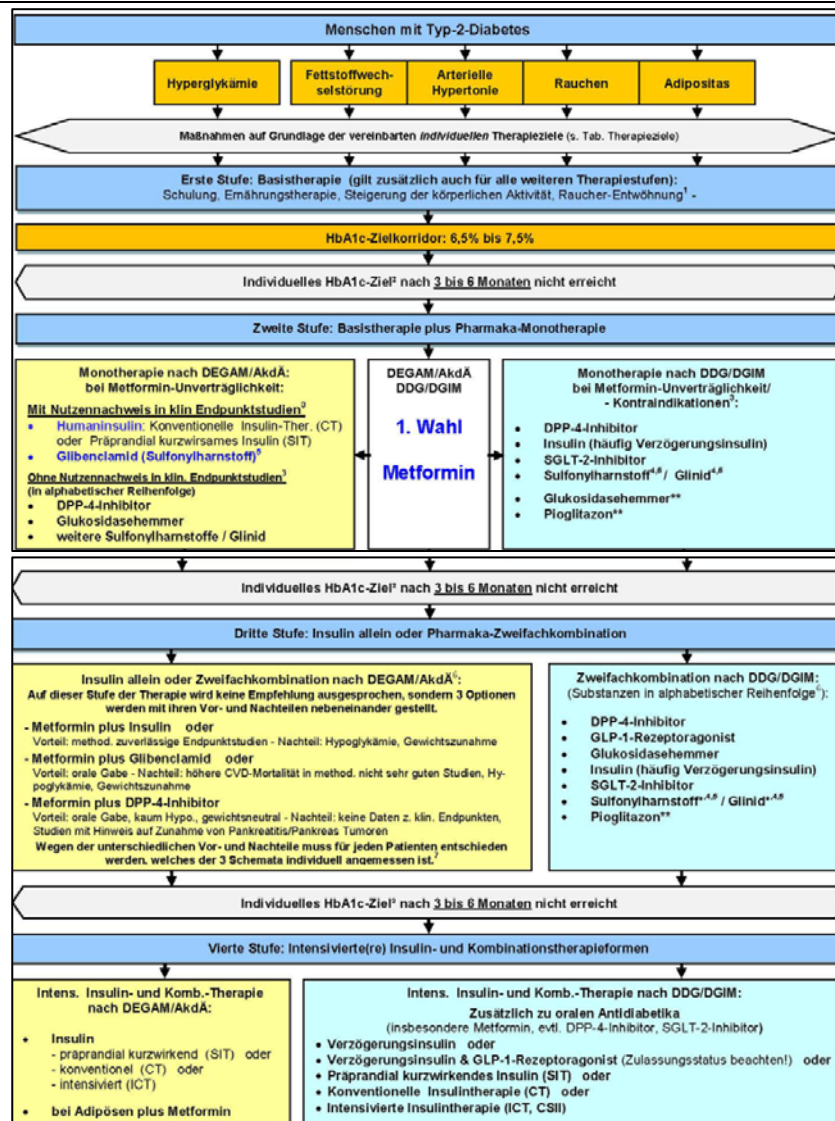
Algorithmus A. 2: Grundzüge der Behandlung des Typ-2-Diabetes



a. Empfehlungen - Pharmakotherapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6-1 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.	↑

Algorithmus: Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes



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

- Therapiealgorithmus von DEGAM und AkdÄ (gelb)
- Therapiealgorithmus von DDG und DGIM (blau)

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. <u>Orale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte</u> • Alpha-Glukosidasehemmer Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukose-senkende Wirkung. Häufig treten vor allem bei Therapiebeginn unerwünschte Wirkungen in Form von gastrointestinalen Beschwerden mit Völlegefühl, Flatulenz und Bauchkrämpfen auf. Diese sind reversibel und in der Regel vermeidbar. Bei Kombination mit Metformin treten diese Nebenwirkungen gehäuft auf. • DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine) Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen besitzen DPP-4-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Gastrointestinale Nebenwirkungen kommen häufig, eine gesteigerte Infekthäufigkeit gelegentlich vor und

	können zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen. • 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 m²) 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 Wirksamkeitsnachweises im Hinblick auf klinische Endpunkte ist Pioglitazon nur in Ausnahmen (z. B.

Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) zu empfehlen.

Insulintherapie: Indikation und Schemata

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
6-2 Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.	↔
6-3 Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern.	↑

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.

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. parenteralen)

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. <u>Parenterale Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte</u> GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga) 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. <i>Hinweise durch FB Med</i> <i>Keine Verknüpfung der Empfehlungen mit der Literatur</i> <i>Keine Angabe von LoE</i>
NICE, 2015 [111]. Type 2 diabetes in adults: management. Updated May 2017	<i>This guidance is an update of NICE guideline CG87 (published May 2009) and replaces it.</i> Methodik Update information April 2016: Text on sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors was added to the section on initial drug treatment. The algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes was also updated to revise footnote b with links to relevant NICE guidance on SGLT-2 inhibitors, and new information on SGLT-2 inhibitors was also added to the box on action to take if metformin is contraindicated or not tolerated. December 2016: The algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes was updated to include reference to NICE TA418 on dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes. July 2016: Recommendation 89 has been reworded to clarify the role of GPs in referring people for eye screening and also to add information on when this should happen. Minor corrections to project team lists. This guideline updates and replaces NICE guideline CG87, NICE

	guideline CG66, NICE technology appraisal guidance 248 and NICE technology appraisal guidance 203. Recommendations are marked as [new 2015], [2015], [2009] or [2009, amended 2015]: • [new 2015] indicates that the evidence has been reviewed and the recommendation has been added or updated. • [2015] indicates that the evidence has been reviewed but no change has been made to the recommended action. • [2009] indicates that the evidence has not been reviewed since 2009. • [2009, amended 2015] or [2009, amended 2016] indicates that the evidence has not been reviewed since 2009, but either changes have been made to the recommendation wording that change the meaning or NICE has made editorial changes to the original wording to clarify the action to be taken (see below). GRADE was used to assess the quality of evidence for the selected outcomes as specified in 'The guidelines manual (2012)'
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Algorithm for blood glucose lowering therapy • Reinforce advice on diet, lifestyle and adherence to drug treatment. • Agree a personalised HbA1c target based on the person's needs and circumstances, including preferences, comorbidities, risks from polypharmacy and tight blood glucose control and ability to achieve them. HbA1c targets should be individualised. For people with type 2 diabetes, the target should be set in line with the HbA1c target for people with type 1 diabetes. Measure HbA1c at 3-6 months intervals. If the person achieves an HbA1c target lower than target with no hypoglycaemia, encourage them to maintain it, be aware that there are other possible reasons for a low HbA1c level. • Base choice of drug treatment on effectiveness, safety (see MHAFA guidance), tolerability, the person's individual clinical circumstances, preferences and needs, available licensed indications or combinations, and cost (if 2 drugs in the same class are appropriate, choose the option with the lowest acquisition cost). • Do not routinely offer self-monitoring of blood glucose levels unless the person is on insulin, on oral medication that may increase their risk of hypoglycaemia while driving or operating machinery, is pregnant or planning to become pregnant or if there is evidence of hypoglycaemic episodes. If the person is symptomatically hyperglycaemic, consider insulin or an SU. Review treatment when blood glucose control has been achieved. ADULT WITH TYPE 2 DIABETES WHO CAN TAKE METFORMIN If HbA1c rises to 48 mmol/mol (6.5%) on lifestyle interventions: • Consider dual therapy with metformin and a DPP-4i. • Support the person to aim for an HbA1c level of 48 mmol/mol (6.5%). IF HbA1c rises to 68 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin and a DPP-4i. • Consider dual therapy with metformin and a DPP-4i. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 88 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 108 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 128 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 148 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 168 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 188 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 208 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 228 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 248 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 268 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 288 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 308 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 328 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 348 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 368 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 388 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 408 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 428 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 448 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 468 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 488 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 508 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 528 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 548 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 568 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 588 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 608 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 628 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 648 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 668 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 688 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 708 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 728 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 748 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 768 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 788 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 808 mmol/mol (7.5%): • Consider dual therapy with metformin, a DPP-4i and an SU. • Support the person to aim for an HbA1c level of 53 mmol/mol (7.0%). IF HbA1c rises to 828 mmol/mol (7.5%):

Methodik

Grundlage der Leitlinie: Literaturrecherche

Suchzeitraum: 2004-2008 (als Update der Version 55; Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite)

SIGN guidelines are developed using an explicit methodology based on three core principles:

- Development is carried out by multidisciplinary, nationally

representative groups

- A systematic review is conducted to identify and critically appraise the evidence
- Recommendations are explicitly linked to the supporting evidence.

SIGN guidelines are based on a systematic review of the evidence, undertaken by guideline development group members, with support from the SIGN Executive. A detailed description of SIGN's methodology is given in our handbook. This was originally our 50th guideline – and is therefore commonly referred to as SIGN50.

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High quality systematic reviews of case control or cohort studies
2 ⁺⁺	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺
GOOD PRACTICE POINTS	
☒	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

1st LINE OPTIONS in addition to lifestyle measures: START ONE OF Metformin (MF) Sulphonylurea* (SU) • If intolerant of metformin or • If weight loss/osmotic symptoms Review and if not reaching target move to 2nd line 2nd LINE OPTIONS in addition to lifestyle measures, adherence to medication and dose optimisation; ADD ONE OF Sulphonylurea* (SU) Thiazolidinedione* (In the EU only pioglitazone is licensed) • If hypoa a concern (eg driving, occupational hazards, at risk of falls) and • If no congestive heart failure DPP-IV inhibitor* • If hypoa a concern (eg driving, occupational hazards, at risk of falls) • If weight gain a concern Review and if not reaching target move to 3rd line 3rd LINE OPTIONS in addition to lifestyle measures, adherence to medication and dose optimisation; ADD OR SUBSTITUTE WITH ONE OF ORAL (continue MF/SU if tolerated) Thiazolidinedione* (In the EU only pioglitazone is licensed) DPP-IV inhibitor* If weight gain a concern If no congestive heart failure INJECTABLE (if willing to self inject; continue MF/SU if tolerated) Insulin* (inject before bed) GLP-1 agonists* • If osmotic symptoms/raising HbA1c; NPH insulin initially • If hypoa a concern, use basal analogue insulin as an alternative • Add prandial insulin with time if required • If BMI > 30 kg/m² • If a desire to lose weight • Usually < 10 years from diagnosis Prescribers should refer to the British National Formulary (www.bnf.org) and the Scottish Medicines Consortium (www.scottishmedicines.org.uk) for updated guidance on licensed indications, full contraindications and monitoring requirements. Usual approach Alternative approach: special considerations * Continue medication if EITHER individualised target achieved OR HbA1c falls > 0.5% (5.5 mmol/mol) in 3-6 months <tr><td> A An HbA1c target of 7.0% (53 mmol/mol) among people with type 2 diabetes is reasonable to reduce risk of microvascular disease and macrovascular disease. A target of 6.5% (48 mmol/mol) may be appropriate at diagnosis. Targets should be set for individuals in order to balance benefits with harms, in particular hypoglycaemia and weight gain. </td><td></td></tr> <tr><td colspan="2"> DIPEPTIDYL peptidase-4 inhibitors </td></tr> <tr><td> A DPP-4 inhibitors may be used to improve blood glucose control in people with type 2 diabetes. </td><td></td></tr> <tr><td> GLYCAEMIC CONTROL Compared with placebo, sitagliptin, vildagliptin and saxagliptin were shown to be effective at lowering HbA1c by 0.7% (7.65 mmol/mol), 0.6% (6.56 mmol/mol) and 0.6% (6.56 mmol/mol) respectively.²⁷⁸⁻²⁸⁰ These data include studies where DPP-4 inhibitors have been used as monotherapy v placebo,²⁷⁸⁻²⁸⁰ dual therapy in combination with metformin, sulphonylurea or thiazolidinedione v placebo²⁷⁸⁻²⁸⁰ and for sitagliptin as triple therapy in combination with metformin and sulphonylurea.²⁸¹ </td><td> 1** </td></tr>	A An HbA1c target of 7.0% (53 mmol/mol) among people with type 2 diabetes is reasonable to reduce risk of microvascular disease and macrovascular disease. A target of 6.5% (48 mmol/mol) may be appropriate at diagnosis. Targets should be set for individuals in order to balance benefits with harms, in particular hypoglycaemia and weight gain.		DIPEPTIDYL peptidase-4 inhibitors		A DPP-4 inhibitors may be used to improve blood glucose control in people with type 2 diabetes.		GLYCAEMIC CONTROL Compared with placebo, sitagliptin, vildagliptin and saxagliptin were shown to be effective at lowering HbA1c by 0.7% (7.65 mmol/mol), 0.6% (6.56 mmol/mol) and 0.6% (6.56 mmol/mol) respectively.²⁷⁸⁻²⁸⁰ These data include studies where DPP-4 inhibitors have been used as monotherapy v placebo,²⁷⁸⁻²⁸⁰ dual therapy in combination with metformin, sulphonylurea or thiazolidinedione v placebo²⁷⁸⁻²⁸⁰ and for sitagliptin as triple therapy in combination with metformin and sulphonylurea.²⁸¹	1**
A An HbA1c target of 7.0% (53 mmol/mol) among people with type 2 diabetes is reasonable to reduce risk of microvascular disease and macrovascular disease. A target of 6.5% (48 mmol/mol) may be appropriate at diagnosis. Targets should be set for individuals in order to balance benefits with harms, in particular hypoglycaemia and weight gain.								
DIPEPTIDYL peptidase-4 inhibitors								
A DPP-4 inhibitors may be used to improve blood glucose control in people with type 2 diabetes.								
GLYCAEMIC CONTROL Compared with placebo, sitagliptin, vildagliptin and saxagliptin were shown to be effective at lowering HbA1c by 0.7% (7.65 mmol/mol), 0.6% (6.56 mmol/mol) and 0.6% (6.56 mmol/mol) respectively.²⁷⁸⁻²⁸⁰ These data include studies where DPP-4 inhibitors have been used as monotherapy v placebo,²⁷⁸⁻²⁸⁰ dual therapy in combination with metformin, sulphonylurea or thiazolidinedione v placebo²⁷⁸⁻²⁸⁰ and for sitagliptin as triple therapy in combination with metformin and sulphonylurea.²⁸¹	1**							

	The glucose-lowering effect of sitagliptin (100 mg/day) added to metformin (1.5 g/day) in a 52 week study was equivalent (non-inferior) to combination therapy with glipizide 10 mg/day and metformin 1.5 g/day.²⁸² The glucose-lowering effects of vildagliptin compared with other oral agents have demonstrated similar (non-inferior) glucose-lowering over 6-24 months in the following treatment comparisons: vildagliptin 100 mg/day versus either metformin 2 g/day^{278, 283} pioglitazone 30 mg/day²⁷⁸ or rosiglitazone 8 mg/day.²⁸⁴ Similar glucose-lowering was also demonstrated when vildagliptin 100 mg/day or other agents (pioglitazone 30 mg/day²⁸⁵ or glimepiride 6 mg/day) were used in combination with metformin ≥ 1.5/day.²⁸⁶	1+
<u>Alpha-glucosidase inhibitors</u>		
B	Alpha-glucosidase inhibitors can be used as monotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes if tolerated.	
	Acarbose monotherapy reduces HbA1c when compared with placebo.^{249, 269, 288} One meta-analysis reported lowering by 0.8% (8.7 mmol/mol) (95% CI 0.9 (9.8) to 0.6% (6.6), 28 comparisons) compared with placebo.²⁸⁸ Alpha-glucosidase inhibitors inhibit postprandial glucose peaks thereby leading to decreased post load insulin levels especially when compared with sulphonylureas.²⁸⁸ However, a small number of head-to-head trials and indirect data have shown that alpha-glucosidase inhibitors may be less efficacious in reducing hemoglobin HbA1c than other monotherapy regimens (acarbose versus sulphonylurea, absolute reduction 0.75% (8.20 mmol/mol), 95% CI 1.02 (11.15) to 0.48 (5.25)).²⁴⁹	1++ 1++
There are insufficient large randomised controlled trials of long duration that compare alpha-glucosidase inhibitors with other glucose-lowering agents.		
<u>Glucagon Like Peptide-1 agonists</u>		
A	GLP-1 agonists (<i>exenatide or liraglutide</i>) may be used to improve glycaemic control in obese adults ($BMI \geq 30kg/m^2$) with type 2 diabetes who are already prescribed metformin and/or sulphonylureas. A GLP-1 agonist will usually be added as a third line agent in those who do not reach target glycaemia on dual therapy with metformin and sulphonylurea (as an alternative to adding insulin therapy).	
A	Liraglutide may be used as a third line agent to further improve glycaemic control in obese adults ($BMI \geq 30kg/m^2$) with type 2 diabetes who are already prescribed metformin and a thiazolidinedione and who do not reach target glycaemia.	
☒	Careful clinical judgement must be applied in relation to people with long duration of type 2 diabetes on established oral glucose-lowering drugs with poor glycaemic control (> 10 years, these individuals being poorly represented in published studies) to ensure insulin therapy is not delayed inappropriately for the perceived benefits of GLP-1 agonists.	

	Two GLP-1 agonists are currently available: exenatide, which requires twice daily injection and has a half-life of four hours, and liraglutide, which requires once daily injection and has a half-life of 11-13 hours. Three placebo-controlled RCTs of 26 weeks duration were reported in a meta-analysis which demonstrated that in people with type 2 diabetes (disease duration 6-9 years, baseline BMI 30-34 kg/m²) exenatide (10 mcg twice daily) compared with placebo added to oral glucose-lowering agents (metformin and/or sulphonylurea) significantly reduced HbA1c (WMD for change in HbA1c from baseline -0.95% (-10.38 mmol/mol), 95% CI -1.21 (-13.22) to -0.7 (-7.65)).²⁸⁷ Those with a baseline HbA1c >9% (75 mmol/mol) had a larger reduction in HbA1c. Four placebo-controlled RCTs of 26 weeks duration reported in a meta-analysis demonstrated that in people with type 2 diabetes (disease duration 5-9 years, baseline BMI 30.0-33.5 kg m²) liraglutide (1.2-1.8 mg once daily) compared with placebo added to oral glucose-lowering agents (metformin and/or sulphonylurea or metformin and thiazolidinediones) significantly reduced HbA1c (WMD for change in HbA1c from baseline -1.0% (-10.93 mmol/mol), 95% CI -1.1 (-12.02) to -0.8 (-8.74)).²⁹³ A meta-analysis reported data from two studies comparing exenatide therapy with insulin therapy. In both trials exenatide therapy added to oral glucose-lowering agents was compared with once or twice daily insulin added to oral glucose-lowering agents. Both exenatide and insulin therapy added to oral glucose-lowering agents resulted in a similar reduction in HbA1c, (WMD for change in HbA1c from baseline -0.06% (-0.66 mmol/mol), 95% CI -0.22 (-2.4) to 0.1 (1.09)).²⁸⁷ A meta-analysis of two RCTs of 26 and 52 weeks duration, respectively, comparing liraglutide (1.2-1.8 mg once daily) with glimepiride (4-8 mg daily) reported no significant difference in HbA1c at study endpoint.²⁹³ In one RCT of 26 weeks duration, liraglutide 1.8 mg once daily added to oral glucose-lowering agents (metformin and sulphonylurea) reduced mean HbA1c by 1.12% (12.24 mmol/mol); in comparison exenatide 10 mcg twice daily reduced HbA1c by 0.79% (8.63 mmol/mol). The estimated treatment difference was -0.33% (-3.61 mmol/mol), (95% CI -0.47 (-5.14) to -0.18 (-1.97), $p < 0.0001$).²⁹⁴	1++ 1++ 1++ 1++ 1+
	(4) Insulin A Oral metformin and sulphonylurea therapy should be continued when insulin therapy is initiated to maintain or improve glycaemic control. A systematic review showed that when starting insulin therapy, continuing metformin therapy is associated with lower HbA1c (by up to 0.6% (6.6 mmol/mol)) and less weight gain (by up to 3.7 kg) without an increase in the risk of hypoglycaemia.³⁰⁰ Continuing sulphonylurea therapy when starting once daily insulin monotherapy is associated with a greater HbA1c reduction (0.3% (3.3 mmol/mol), 95% CI 0.0 (0.0) to 0.6 (6.6)) than insulin monotherapy alone. Continuing metformin, or sulphonylurea or both, in combination resulted in lower insulin requirements by 46% (range -5% to 74%) compared with insulin monotherapy alone. A Once daily bedtime NPH insulin should be used when adding insulin to metformin and/or sulphonylurea therapy. Basal insulin analogues should be considered if there are concerns regarding hypoglycaemia risk. When starting insulin therapy as a single injection before bed-time, NPH insulin is as effective in reducing HbA1c as basal insulin analogue therapy.^{195, 301-304} However, basal insulin analogue therapy is associated with fewer episodes of nocturnal and overall hypoglycaemia (see table 2).³⁰⁴ No difference was seen for severe hypoglycaemia. Collating evidence from six short term trials, it was necessary to treat eight patients with type 2 diabetes (95% CI 6 to 11) with glargine compared with NPH (continuing oral agents) to avoid one episode of nocturnal hypoglycaemia.³⁰⁵ Weight gain was slightly less with detemir than with NPH insulin when added to oral glucose-lowering agents (1 kg, 95% CI -1.69 to -0.23 kg).¹⁹⁷ In a UK health technology assessment of newer drugs for blood glucose control in type 2 diabetes, the incremental cost per quality adjusted life year (QALY) gained for use of glargine in place of NPH insulin was estimated at £320,029; for detemir the equivalent cost estimate was £417,625.³⁰⁴ A When commencing insulin therapy, bedtime basal insulin should be initiated and the dose titrated against morning (fasting) glucose. If the HbA1c level does not reach target then addition of prandial insulin should be considered.	1++ 1++

	In the largest (n = 708) and longest (three year) randomised trial of complex insulin regimens to date ("4T"), three insulin initiation regimens (basal, prandial, and biphasic) were compared. The regimen was intensified (see below) after one year if necessary to achieve a target HbA1c of 6.5% (48 mmol/mol) (if HbA1c was unacceptably high this occurred earlier).³⁰⁶ Metformin and sulphonylureas were continued in all patients until the insulin intensification step, when sulphonylureas were stopped. The basal insulin group commenced bedtime insulin detemir (or twice daily dosing if required) with bolus mealtime insulin aspart added at intensification. The prandial group started with mealtime insulin aspart three times a day with subsequent intensification by addition of insulin detemir. The biphasic insulin group initially received twice daily biphasic insulin aspart, with later intensification by addition of insulin aspart at lunchtime. At three years, the basal initiation regimen (moving to additional prandial insulin) resulted in the best combination of outcomes. HbA1c reduction was equivalent to either basal or prandial (6.9% (52 mmol/mol), 95% CI 6.6 (49) to 7.1 (54) v 6.8% (51 mmol/mol), 95% CI 6.6 (49) to 7.0 (53)); however, with the basal regimen there were fewer episodes per patient per year of grade 2 and 3 hypoglycaemia (median 1.7, 95% CI 1.3 to 2.0 v 5.7, 95% CI 4.3 to 7.0) with less weight gain (basal 3.6 kg v 6.4 kg, p < 0.001). In comparison with biphasic insulin, the basal regimen resulted in lower HbA1c (7.1% (54 mmol/mol), 95% CI 6.9 (52) to 7.3 (56)), less weight gain (5.7 kg, p = 0.005) and less hypoglycaemia (3 episodes (2.3 to 4.0) per patient per year) despite higher insulin doses (1.21, 95% CI 1.08 to 1.34 v 0.86, 95% CI 0.71 to 1.01 u/kg/day). INTENSIFYING INSULIN THERAPY: PRE-MIXED PREPARATIONS Adding in rapid-acting insulin in a pre-mixed biphasic preparation results in lower HbA1c than with basal analogue therapy alone (HbA1c difference -0.39% (-4.26 mmol/mol), 95% CI -0.5 (-5.50) to -0.28 (-3.06)).^{307, 308} However, the dose titration algorithms used in nine of the 11 trials in one meta-analysis resulted in higher insulin doses being administered in those receiving pre-mixed biphasic insulin preparations compared with basal insulin analogue therapy.³⁰⁷ Consequently, there was a greater risk of hypoglycaemia (OR 2.02, 95% CI 1.35 to 3.04) and significantly greater weight gain (mean 0.6 to 1.9 kg in three studies with pre-mixed insulin analogues compared with basal insulin analogues).³⁰⁹ ☒ Aim to optimise insulin dose and regimen to achieve target glycaemia while minimising the risk of hypoglycaemia and weight gain. INTENSIFYING INSULIN THERAPY: RAPID-ACTING INSULIN ANALOGUES VERSUS HUMAN INSULIN No difference in HbA1c reduction has been demonstrated between pre-mixed preparations containing rapid-acting analogues compared with those containing regular insulin (HbA1c difference -0.05% (-0.55 mmol/mol), 95% CI -0.15 (-1.64) to 0.04 (0.44)), although there was a borderline increase in rates of hypoglycaemia (OR 1.5, 95% CI 1.0 to 2.26) with analogue mixtures.³⁰⁷ In four times daily ("basal-bolus") regimens, regular insulin is as effective as rapid-acting analogue insulin for HbA1c reduction, with no difference in rates of hypoglycaemia.^{195, 196, 310} A Soluble human insulin or rapid-acting insulin analogues can be used when intensifying insulin regimens to improve or maintain glycaemic control. ☒ When intensifying insulin therapy by addition of rapid-acting insulin, sulphonylurea therapy should be stopped.
Qaseem A et al., 2017 [115]. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians Siehe auch: Qaseem A et al.,	The American College of Physicians (ACP) developed this guideline to present the evidence and provide clinical recommendations on the comparative effectiveness and safety of type 2 diabetes medications. Methodik Grundlage der Leitlinie The evidence report informing this guideline reviewed data for 11 FDA-approved, unique classes of drugs for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes Key question 1: In adults aged 18 years or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of hemoglobin A1c [HbA1c]), weight, or lipids? Key question 2: In adults aged 18 years or older with type 2

2012 [116].

diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of these treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes: all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity (for example, myocardial infarction and stroke), retinopathy, nephropathy, and neuropathy?

Key question 3: In adults aged 18 years or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of these 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 nonhip fractures, pancreatitis, cholecystitis, macular edema or decreased vision, and gastrointestinal side effects?

Key question 4: Do safety and effectiveness of these treatment options differ across subgroups of adults with type 2 diabetes, in particular for adults aged 65 years or older, in terms of mortality, hypoglycemia, and cardiovascular and cerebrovascular outcomes? (no sufficient evidence available)

Literature search:

Update systematic search done by Johns Hopkins Evidence-based Practice Center. This review updates a 2007 systematic review on the same topic in MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials until 2010

Quality of RCTs judged by Jadad scale

LoE/GoR:

This guideline rates the recommendations by using the American College of Physicians guideline grading system, which is based on the GRADE system

*Table 1. The American College of Physicians Guideline Grading System**

Quality of Evidence	Strength of Recommendation	
	Benefits Clearly Outweigh Risks and Burden or Risks and Burden Clearly Outweigh Benefits	Benefits Finely Balanced With Risks and Burden
High	Strong	Weak
Moderate	Strong	Weak
Low	Strong	Weak
Insufficient evidence to determine net benefits or risks		

* Adopted from the classification developed by the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) workgroup.

Details of the ACP guideline development process can be found in ACP's methods paper

Recommendation 1: ACP recommends that clinicians

	prescribe metformin to patients with type 2 diabetes when pharmacologic therapy is needed to improve glycemic control. (Grade: strong recommendation; moderate-quality evidence) Metformin is effective in reducing glycemic levels, is associated with weight loss and fewer hypoglycemic episodes, and is cheaper than most other pharmacologic agents. Although the evidence was considered low quality, metformin may have an advantage over sulfonylurea monotherapy in terms of cardiovascular mortality. Therefore, unless contraindicated, metformin is the drug of choice for patients with type 2 diabetes, in addition to lifestyle modification. As defined by the FDA, metformin is contraindicated in patients with decreased tissue perfusion or hemodynamic instability, advanced liver disease, alcohol abuse, acute unstable congestive heart failure, or any condition that might lead to lactic acidosis. However, the FDA recently concluded that metformin is safe in patients with mild kidney impairment and in some patients with moderate kidney impairment (but is contraindicated in those with an estimated glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m²) (137). Recommendation 2: ACP recommends that clinicians consider adding a sulfonylurea, a thiazolidinedione, an SGLT-2 inhibitor, or a DPP-4 inhibitor to metformin to improve glycemic control when a second oral therapy is considered. (Grade: weak recommendation; moderate-quality evidence.) ACP recommends that clinicians and patients select among medications after discussing benefits, adverse effects, and costs. Combination therapies with metformin were more effective than metformin monotherapy in reducing HbA_{1c} levels, weight, and blood pressure in patients with type 2 diabetes. This recommendation is graded as weak because of the fine balance between benefits and harms for the various drug combinations. See Table 2 for a summary of the comparative benefits and harms of metformin combination therapies as well as the adverse effects and cost of each medication. The evidence review did not include therapies combining more than 2 agents. Combination therapies also were associated with an increased risk for adverse effects compared with monotherapy. Sulfonylureas have been used for many years and are the least expensive oral agent to add to metformin. However, sulfonylureas, both alone and combined with other agents, are associated with an increased risk for mild, moderate, or severe hypoglycemia as well as weight gain. The evidence review did not address medication switching for patients currently taking

sulfonylureas. Regarding patients whose glycemic levels are adequately controlled and who do not have adverse effects with sulfonylureas, keeping them on this drug may be reasonable.

The SGLT-2 inhibitors are favored over sulfonylureas as an add-on to metformin therapy in terms of cardiovascular mortality, HbA_{1c}, weight, systolic blood pressure, and heart rate and are favored over DPP-4 inhibitors as an add-on to metformin therapy in terms of weight and systolic blood pressure. As an add-on to metformin therapy, DPP-4 inhibitors are favored over sulfonylureas for long-term all-cause mortality, long-term cardiovascular mortality, and cardiovascular morbidity; over pioglitazone for short-term cardiovascular morbidity; and over sulfonylureas or thiazolidinediones for weight.

Each class of drugs is associated with adverse effects, which are summarized in Table 2. The FDA warned that the DPP-4 inhibitors saxagliptin and alogliptin may increase the risk for heart failure, especially in patients who already have heart or kidney disease (138). The SGLT-2 inhibitors are associated with an increased risk for genital mycotic infections. Sulfonylureas are associated with an increased risk for hypoglycemia. Although this guideline addresses only oral pharmacologic therapy, patients with persistent hyperglycemia despite oral agents and lifestyle interventions may need insulin therapy.

Comparative Efficacy vs. Other Combinations With Metformin (Quality of Evidence)	Comparative Harms vs. Other Combinations With Metformin/Class Adverse Effects and FDA Warnings	Agents	Fair Price for a 60-d Supply, \$*	Adverse Effects
SUs				
SU + metformin favored for weight vs. TZD + metformin (moderate)	Higher risk for hypoglycemia than with metformin combinations with TZD, DPP-4 inhibitor, or SGLT-2 inhibitor	Glipizide, 5 mg	9	Diarrhea, gas, jitteriness, dizziness, uncontrollable shaking, red or itchy skin, rash, hives, and blisters
		Glimepiride, 4 mg	14	Dizziness and nausea
		Glyburide (DiaBeta, Sanofi-Aventis), 5 mg	111	Nausea and upper abdominal fullness
		Glyburide (Glynase, Pfizer), 6 mg	226	Nausea and upper abdominal fullness
TZDs				
TZD + metformin favored for short-term CVD mortality (rosiglitazone only) (low) and HbA _{1c} vs. DPP-4 inhibitor + metformin (moderate)	TZDs increase risk for congestive heart failure. May also be associated with increased risk for fracture or bladder cancer	Pioglitazone, 30 mg	24	Headache; muscle, arm, or leg pain; sore throat; and gas
		Rosiglitazone (Avandia, GlaxoSmithKline), 2 mg	178	Headache, runny nose and other cold symptoms, sore throat, and back pain
DPP-4 inhibitors				
DPP-4 inhibitor + metformin favored for long-term all-cause mortality, long-term CVD mortality, and CVD morbidity vs. SU + metformin (low)	FDA warns that sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, and alogliptin may be associated with potentially severe and disabling joint pain	Alogliptin, 25 mg	335	Headache, stuffy or runny nose, sore throat, and joint pain
DPP-4 inhibitor + metformin favored for short-term CVD morbidity vs. pioglitazone + metformin (low)		Linagliptin (Tradjenta, Boehringer Ingelheim), 5 mg	734	Headache and joint pain
DPP-4 inhibitor + metformin favored for weight vs. SU + metformin (high) or TZD + metformin (moderate)		Saxagliptin (Onglyza, AstraZeneca), 5 mg	752	Sore throat, headache, and joint pain
		Sitagliptin (Januvia, Merck), 100 mg	746	Stuffed or runny nose, sore throat, headache, diarrhea, nausea, and joint pain
SGLT-2 inhibitors				
SGLT-2 inhibitor + metformin favored for CVD mortality (low), HbA _{1c} (moderate), weight (high), systolic blood pressure (high), and heart rate (moderate) vs. SU + metformin	Higher risk for genital mycotic infection than metformin alone or metformin combinations with SU or DPP-4 inhibitor	Canagliflozin (Invokana, Janssen), 300 mg	808	Excessive urination, including at night; increased thirst; constipation; and dry mouth
		Dapagliflozin (Farxiga, AstraZeneca), 10 mg	812	Excessive urination, including at night, and increased thirst
SGLT-2 inhibitor + metformin favored for weight and systolic blood pressure (moderate) vs. DPP-4 inhibitor + metformin	FDA warns that canagliflozin may be associated with increased risk for bone fracture and risk for decreased bone mineral density	Empagliflozin (Jardiance, Boehringer Ingelheim), 25 mg	812	Excessive urination, including at night, and increased thirst

CVD = cardiovascular disease; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; FDA = U.S. Food and Drug Administration; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; SGLT-2 = sodium-glucose cotransporter-2; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.
 * Data obtained from <https://healthcarebluebook.com>.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) **am 28.04.2016**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
#2	(t2dm or dmt2 or niddm or mody):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	(diabetes or dm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	("adult onset" or "maturity onset" or (non next insulin next dependan*) or (noninsulin next dependan*) or "slow onset" or (ketosis next resistan*) or (typ* next 2) or (typ* next II) or t2 or tII or (t next 2) or (t next II)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	#3 and #4
#6	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Sodium-Glucose Transporter 2] explode all trees
#9	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
#10	MeSH descriptor: [Glycoside Hydrolase Inhibitors] explode all trees
#11	MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees
#12	MeSH descriptor: [Incretins] explode all trees
#13	MeSH descriptor: [Hypoglycemic Agents] this term only
#14	(metformin or (Dipeptidyl next Peptidase next IV) or (Dipeptidyl next Peptidase next 4) or ("Dipeptidylpeptidase IV") or ("Dipeptidylpeptidase 4") or (dpp next 4) or dpp4 or gliptin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#15	(sglt2 or (sglt next 2) or (Sodium next dependent next glucose next co next transporter next 2) or (Sodium next dependent next glucose next cotransporter next 2) or (Sodium next dependent next glucose next transporter next 2) or (sodium next glucose next transporter next 2) or (sodium next glucose next co next transporter next 2) or (sodium next glucose next cotransporter next 2)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#16	(Sulfonylurea or (alpha next Glucosidase next Inhibitor*) or (Glycoside next Hydrolase next Inhibitor*) or (alpha next amylase next Inhibitor*) or insulin* or incretin* or glinid* or (anti next diabetic*) or antidiabetic* or hypoglycemic* hypoglycaemic* or Antihyperglycemic* or Antihyperglycaemic*):ti,ab,kw
#17	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
#18	#1 or #2 or #5
#19	#17 and #18
#20	#19 Publication Year from 2011 to 2016

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) **am 03.01.2017**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees
#2	(t2dm or dmt2 or niddm or mody):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	(diabetes or dm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	("adult onset" or "maturity onset" or (non next insulin next dependan*) or (noninsulin next dependan*) or "slow onset" or (ketosis next resistan*) or (typ* next 2) or (typ* next II) or t2 or tII or (t next 2) or (t next II)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#5	#3 and #4
#6	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Sodium-Glucose Transporter 2] explode all trees
#9	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees
#10	MeSH descriptor: [Glycoside Hydrolase Inhibitors] explode all trees
#11	MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees
#12	MeSH descriptor: [Incretins] explode all trees
#13	MeSH descriptor: [Hypoglycemic Agents] this term only
#14	(metformin or (Dipeptidyl next Peptidase next IV) or (Dipeptidyl next Peptidase next 4) or ("Dipeptidylpeptidase IV") or ("Dipeptidylpeptidase 4") or (dpp next 4) or dpp4 or gliptin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#15	(sglt2 or (sglt next 2) or (Sodium next dependent next glucose next co next transporter next 2) or (Sodium next dependent next glucose next cotransporter next 2) or (Sodium next dependent next glucose next transporter next 2) or (sodium next glucose next transporter next 2) or (sodium next glucose next co next transporter next 2) or (sodium next glucose next cotransporter next 2)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#16	(Sulfonylurea or (alpha next Glucosidase next Inhibitor*) or (Glycoside next Hydrolase next Inhibitor*) or (alpha next amylase next Inhibitor*) or insulin* or incretin* or glinid* or (anti next diabetic*) or antidiabetic* or hypoglycemic* or hypoglycaemic* or Antihyperglycemic* or Antihyperglycaemic*):ti,ab,kw
#17	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
#18	#1 or #2 or #5
#19	#17 and #18
#20	#19 Publication Year from 2016 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 28.04.2016

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR non*insulin dependan*[Title/Abstract] OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR type*2[Title/Abstract] OR type*II[Title/Abstract] OR typ*2[Title/Abstract] OR typ*II[Title/Abstract] OR T*2[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR T*II[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract]
7	(((((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR Sodium-Glucose Transporter 2[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR alpha-Glucosidase Inhibitors[MeSH Terms]) OR insulins[MeSH Terms]) OR Incretins[MeSH Terms] OR Hypoglycemic Agents [mh:noexp]
8	(Dipeptidyl*Peptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp*4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract] OR gliptin*[Title/Abstract])
9	sglt2 inhibitor*[Title/Abstract] OR sglt*2 inhibitor*[Title/Abstract] OR

	Sodium*dependent glucose co*transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose cotransporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*Glucose Transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract]
10	(Sulfonylurea[Title/Abstract] OR alpha*Glucosidase Inhibitor*[Title/Abstract] OR Glycoside*Hydrolase Inhibitor*[Title/Abstract] OR alpha*amylase Inhibitor*[Title/Abstract] OR insulin*[Title] OR incretin*[Title/Abstract] OR glinid*[Title/Abstract])
11	(antidiabetic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title])
12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(#1 OR #2 OR #5)
14	(#12 AND #13)
15	(#14) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
16	(#14) 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])))))
17	(#15 OR #16)
18	(#17) AND ("2011/04/01"[PDAT] : "2016/04/28"[PDAT])

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 03.01.2017

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR non*insulin dependan*[Title/Abstract] OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR type*2[Title/Abstract] OR type*II[Title/Abstract] OR typ*2[Title/Abstract] OR typ*II[Title/Abstract] OR T*2[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR T*II[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract]
7	(((((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR Sodium-Glucose Transporter 2[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR alpha-Glucosidase Inhibitors[MeSH Terms]) OR insulins[MeSH Terms]) OR Incretins[MeSH Terms] OR Hypoglycemic Agents [mh:noexp]
8	(Dipeptidyl*Peptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp*4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract] OR gliptin*[Title/Abstract])

9	sglt2 inhibitor*[Title/Abstract] OR sgl*2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose co*transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose cotransporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*Glucose Transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract]
10	(Sulfonylurea[Title/Abstract] OR alpha*Glucosidase Inhibitor*[Title/Abstract] OR Glycoside*Hydrolase Inhibitor*[Title/Abstract] OR alpha*amylase Inhibitor*[Title/Abstract] OR insulin*[Title] OR incretin*[Title/Abstract] OR glinid*[Title/Abstract])
11	(antidiabetic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title])
12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(#1 OR #2 OR #5)
14	(#12 AND #13)
15	(#14) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
16	(#14) 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])))))
17	(#15 OR #16)
18	(#17) AND ("2016/04/28"[PDAT] : "2017/01/03"[PDAT])
19	#18 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 28.04.2016

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR non*insulin dependan*[Title/Abstract] OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR type*2[Title/Abstract] OR type*II[Title/Abstract] OR typ*2[Title/Abstract] OR typ*II[Title/Abstract] OR T*2[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR T*II[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract]
7	(((((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR Sodium-Glucose Transporter 2[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR alpha-Glucosidase Inhibitors[MeSH Terms]) OR insulins[MeSH Terms]) OR Incretins[MeSH Terms] OR Hypoglycemic Agents [mh:noexp]
8	(Dipeptidyl*Peptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR

	Dipeptidylpeptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp*4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract] OR gliptin*[Title/Abstract])
9	sglt2 inhibitor*[Title/Abstract] OR sglt*2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose co*transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose cotransporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*Glucose Transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract]
10	(Sulfonylurea[Title/Abstract] OR alpha*Glucosidase Inhibitor*[Title/Abstract] OR Glycoside*Hydrolase Inhibitor*[Title/Abstract] OR alpha*amylase Inhibitor*[Title/Abstract] OR insulin*[Title] OR incretin*[Title/Abstract] OR glinid*[Title/Abstract])
11	(antidiabetic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title])
12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(#1 OR #2 OR #5)
14	(#12 AND #13)
15	(#14) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
16	(#15) AND ("2011/04/01"[PDAT] : "2016/04/28"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.01.2017

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
2	(T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])
3	(Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])
4	"adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR non*insulin dependan*[Title/Abstract] OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR type*2[Title/Abstract] OR type*II[Title/Abstract] OR typ*2[Title/Abstract] OR typ*II[Title/Abstract] OR T*2[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR T*II[Title/Abstract]
5	(#3 AND #4)
6	(metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract]
7	(((((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR Sodium-Glucose Transporter 2[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR alpha-Glucosidase Inhibitors[MeSH Terms]) OR insulins[MeSH Terms]) OR Incretins[MeSH Terms] OR Hypoglycemic Agents [mh:noexp]
8	(Dipeptidyl*Peptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidyl*Peptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase IV inhibitor*[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase 4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp*4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract] OR gliptin*[Title/Abstract])
9	sglt2 inhibitor*[Title/Abstract] OR sglt*2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose co*transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*dependent glucose cotransporter 2 inhibitor*[Title/Abstract] OR Sodium*Glucose Transporter 2 inhibitor*[Title/Abstract]
10	(Sulfonylurea[Title/Abstract] OR alpha*Glucosidase Inhibitor*[Title/Abstract] OR Glycoside*Hydrolase Inhibitor*[Title/Abstract] OR alpha*amylase Inhibitor*[Title/Abstract] OR insulin*[Title] OR incretin*[Title/Abstract] OR glinid*[Title/Abstract])

11	(antidiabetic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title])
12	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(#1 OR #2 OR #5)
14	(#12 AND #13)
15	(#14) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
16	(#15) AND ("2016/04/28"[PDAT] : "2017/01/03"[PDAT])

Literatur:

1. **Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA.** A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2016.
2. **Alanazi AS.** Systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of combinational therapy with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Saudi Pharm J* 2015;23(6):603-613.
3. **Amate JM, Lopez-Cuadrado T, Almendro N, Bouza C, Saz-Parkinson Z, Rivas-Ruiz R, et al.** Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2015;69(3):292-304.
4. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1).
5. **Andersen SE, Christensen M.** Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82(5):1291-1302.
6. **Bekiari E, Rizava C, Athanasiadou E, Papatheodorou K, Liakos A, Karagiannis T, et al.** Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine* 2015;52(3):458-480.
7. **Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal JB, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al.** Diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update [online]. In: Health Technology Assessment Database. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2016. [Zugriff: 11.01.2017].
URL: <https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/607/2215/diabetes-update-2016-report.pdf>.
8. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes; 1. Auflage; Version 4 [online]. Registernummer nvl - 001g. Düsseldorf (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2014. [Zugriff: 25.04.2016].
URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.
9. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Optimal use recommendations für second- and third-line therapy for patients with type 2 diabetes [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2013. [Zugriff: 26.04.2015]. (CADTH Optimal Use Report; Band 3 Issue 1D).
URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes_RecsReport_2nd_3rd-line_e.pdf.
10. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes - Update [online]. Ottawa (CAN): 2013. [Zugriff: 24.04.2016]. (CADTH Optimal Use Report; Band 3 Issue 1B).
URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes%20Update_Third-line_e.pdf.
11. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes erratum [online]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2014. [Zugriff: 24.04.2016].
URL: <https://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes%20Update%20-%20Erratum%20-%20Third-line.pdf>.
12. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Updated reports and recommendations on second- and third-line therapies for type 2 diabetes [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2013. [Zugriff: 24.04.2016]. (CADTH Optimal Use Report; Band 3 Issue 1A).
URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_DiabetesUpdate_Second-line_e.pdf.

13. **Chen C, Yu Q, Zhang S, Yang P, Wang CY.** Assessing the efficacy and safety of combined DPP-4 inhibitor and insulin treatment in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(11):14141-14150.
14. **Derosa G, Maffioli P.** Efficacy and safety profile evaluation of acarbose alone and in association with other antidiabetic drugs: a systematic review. *Clin Ther* 2012;34(6):1221-1236.
15. **Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384(9961):2228-2234.
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 1 der Vierten Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (12. RSA-ÄndV) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2005. [Zugriff: 18.05.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-159/2005-01-18-dmp-dia2.pdf>.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren vom 7. Dezember 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf>.
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vom 15. Mai 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-663/2008-05-15-DMP-Dia2-Aktualisierung_Be.pdf.
19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide vom 19. Juni 2008/16. Oktober 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf.
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse: Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 18. Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1142/2010-06-17_AM-RL-III_Glinide-2016-02-18_BAnz.pdf.
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 18. Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2504/2016-02-18_AM-RL-III_Glinide-Veroeffentlichung-Beschluss-2010-06-17.pdf.
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 - Canagliflozin vom 04.09.2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2061/2014-09-04_AM-RL-XII_Canagliflozin_2014-03-15-D-101_BAnz.pdf.
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 - Dapagliflozin/ Metformin vom 07.08.2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2043/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097.pdf.
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 - Empagliflozin vom 1. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf.
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 - Empagliflozin/ Metformin vom 1. September 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2695/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_Metformin_D-215_BAnz.pdf.
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 - Saxagliptin vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2795/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243.pdf.
27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) vom 1. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1827/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_nAWG_BAnz.pdf.
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/Metformin vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2796/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_D-244.pdf.
29. **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 vom 1. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf.
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 - Sitagliptin vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2791/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245.pdf.
31. **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 vom 1. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf.
32. **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 vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2793/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_Metformin_D-246.pdf.
33. **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 vom 21. Mai 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2253/2015-05-21_AM-RL-XII_Vildagliptin_2014-12-01-D-145_BAnz.pdf.
 34. **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 – Albiglutid vom 19. März 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2212/2015-03-19_AM-RL-XII_Albiglutid_2014-10-01-D-132_BAnz.pdf.
 35. **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 vom 6. Juni 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1730/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_BAnz.pdf.
 36. **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 – Dulaglutid vom 16. Juli 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf.
 37. **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 – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2119/2014-12-04_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG_2014-06-15-D-118_BAnz.pdf.
 38. **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 – Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) vom 20. August 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2309/2015-08-20_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG-2015-03-01-D-158_BAnz.pdf.
 39. **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 – Insulin degludec vom 16. Oktober 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2074/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_BAnz.pdf.
 40. **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 – Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) vom 4. Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2492/2016-02-04_AM-RL-XII_Insulin-degludec-Liraglutid_2015-08-15-D-179_BAnz.pdf.

41. **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 – Insulin degludec/Liraglutid vom 15. Oktober 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2358/2015-10-15_AM-RL-XII_Insulin-degludec_Liraglutid_2015-05-15-D-165_BAnz.pdf.
42. **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 (neues Anwendungsgebiet) vom 16. Mai 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1713/2013-05-16_AM-RL-XII_Linagliptin-neues-AWG_BAnz.pdf.
43. **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 vom 21. Februar 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1654/2013-02-21_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf.
44. **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 – Lixisenatid vom 5. September 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_BAnz.pdf.
45. **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 vom 1. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf.
46. **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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_BAnz.pdf.
47. **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 vom 1. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1826/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin-Metformin_BAnz.pdf.
48. **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 – Canagliflozin/Metformin vom 5. Februar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2168/2015-02-05_AM-RL-XII_CanagliflozinMetformin_2014-08-15-D-124_BAnz.pdf.
49. **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 – Empagliflozin vom 5. Februar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA;

2015. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2169/2015-02-05_AM-RL-XII_Empagliflozin_2014-08-15-D-123_BAnz.pdf.
50. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 10. April 2008 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-654/2008-04-10-AMR10-Insulinanaloga-Typ%202_BAnz.pdf.
 51. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie: Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2) und Änderung der Anlage 8 (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation) vom 21. Januar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2466/2016-01-25_DMP-A-RL_Diabetes-Typ2_Anlage-1-u-8.pdf.
 52. **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 vom 2. Mai 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf.
 53. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum 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 - Canagliflozin/Metformin vom 5. Februar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3099/2015-02-05_AM-RL-XII_CanagliflozinMetformin_2014-08-15-D-124_TrG.pdf.
 54. **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 vom 18. März 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf.
 55. **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 vom 17. Juni 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf.
 56. **Gross JL, Kramer CK, Leita CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al.** Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154(10):672-679.
 57. **Gu J, Meng X, Guo Y, Wang L, Zheng H, Liu Y, et al.** The efficacy and safety of liraglutide added to metformin in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2016;6:32714.
 58. **Hou L, Zhao T, Liu Y, Zhang Y.** Efficacy and safety of sitagliptin compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes showing inadequately controlled glycosylated hemoglobin with metformin monotherapy: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2015;9(4):1528-1536.
 59. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A12-16 (Saxagliptin/Metformin); Auftrag A13-14 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 161).

- URL: https://www.iqwig.de/download/A13-14_Addendum-zum-Auftrag-A12-16_Saxagliptin-Metformin.pdf.
60. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A12-18 (Dapagliflozin); Auftrag A13-18 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 164).
URL: https://www.iqwig.de/download/A13-18_Addendum-zum-Auftrag-A12-18_Dapagliflozin.pdf.
61. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A13-03 (Sitagliptin/Metformin); Auftrag A13-29 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 187).
URL: https://www.iqwig.de/download/A13-29_Addendum-zum-Auftrag-A13-03_Sitagliptin-Metformin.pdf.
62. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A13-16 (Vildagliptin); Auftrag A13-30 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 188).
URL: https://www.iqwig.de/download/A13-30_Addendum-zum-Auftrag-A13-16_Vildagliptin.pdf.
63. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A13-17 (Vildagliptin/Metformin); Auftrag A13-31 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 189).
URL: https://www.iqwig.de/download/A13-31_Addendum-zum-Auftrag-A13-17_Vildagliptin-Metformin.pdf.
64. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A14-12 (Canagliflozin); Auftrag A14-24 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 232).
URL: https://www.iqwig.de/download/A14-24_Addendum-zum-Auftrag-A14-12_Canagliflozin.pdf.
65. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A14-26 (Empagliflozin); Auftrag A14-50 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 271).
URL: https://www.iqwig.de/download/A14-50_Addendum-zum-Auftrag-A14-26_Empagliflozin.pdf.
66. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A15-07 (Dulaglutid); Auftrag A15-22 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 312).
URL: https://www.iqwig.de/download/A15-22_Dulaglutid_Addendum-zum-Auftrag-A15-07.pdf.
67. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Addendum zum Auftrag A15-10 (Insulin degludec); Auftrag A15-26 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 315).
URL: https://www.iqwig.de/download/A15-26_Insulin_degludec_Addendum-zum-Auftrag-A15-10_1-1.pdf.
68. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Albiglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-36 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 268). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-36_Albiglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
69. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide; Rapid Report; Auftrag A05-23 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2007. [Zugriff: 20.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 24). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertung_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf.
70. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Canagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-12 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte;

- Band 225). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-12_Canagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
71. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Canagliflozin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-27 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 255). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-27_Canagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 72. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dapagliflozin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-07 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 220). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-07_Dapagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 73. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dapagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-18 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 155). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-18_Dapagliflozin_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf.
 74. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dulaglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-07 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 299). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-07_Dulaglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 75. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Empagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-26 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 254). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-26_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 76. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Empagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-12 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 399). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-12_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 77. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Empagliflozin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-13 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 400). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-13_Empagliflozin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 78. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Abschlussbericht; Auftrag A05-05C [online]. Köln (GER): IQWiG; 2009. [Zugriff: 20.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 48). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
 79. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Abschlussbericht; Auftrag A05-05A [online]. Köln (GER): IQWiG; 2008. [Zugriff: 20.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 40). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
 80. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Insulin degludec - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-13 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 230). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 81. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-10 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff:

- 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 306). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-10_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
82. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Insulin degludec/Liraglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-15 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 316). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-15_Insulin-degludec-Liraglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 83. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-30 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 335). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-30_Insulin-degludec-Liraglutid-neues-AWG_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 84. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Abschlussbericht; Auftrag A05-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2005. [Zugriff: 20.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 3). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf.
 85. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2; Abschlussbericht; Auftrag A05-03; Version 1.1 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2009. [Zugriff: 20.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.
 86. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-11 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2012. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 144). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf.
 87. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-19 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2011. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 111). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF.
 88. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Lixisenatid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-11 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 170). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-11_Lixisenatid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 89. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 174). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 90. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-32 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 197). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-32_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 91. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zu den Aufträgen A16-42 und A16-43; Addendum; Auftrag A16-71 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 464).

- URL: https://www.iqwig.de/download/A16-71_Saxagliptin-und-Saxagliptin-Metformin_Addendum-zu-den-Auftraegen-A16-42-und-A16-43.pdf.
92. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
93. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-12 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 167). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-12_Saxagliptin-Metformin%20%28neues%20Anwendungsgebiet%29_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf.
94. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Saxagliptin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-42 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 442).
URL: https://www.iqwig.de/download/A16-42_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
95. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Saxagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-43 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 443).
URL: https://www.iqwig.de/download/A16-43_Saxagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
96. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 175). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
97. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Sitagliptin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-44 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 444).
URL: https://www.iqwig.de/download/A16-44_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
98. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Sitagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 176). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-03_Sitagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
99. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Sitagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-45 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 04.01.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 445).
URL: https://www.iqwig.de/download/A16-45_Sitagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
100. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2; Abschlussbericht; Auftrag V09-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2011. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 99). URL: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.

101. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-16 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 178). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
102. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vildagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-46 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 281). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-46_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
103. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vildagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-17 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 21.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 179). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-17_Vildagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
104. **Kayaniyil S, Lozano-Ortega G, Bennett HA, Johnsson K, Shaunik A, Grandy S, et al.** A Network Meta-analysis Comparing Exenatide Once Weekly with Other GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2016;7(1):27-43.
105. **Lee CM, Woodward M, Colagiuri S.** Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes - A network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;116:149-158.
106. **Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P.** Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabetes Complications* 2015;29(8):1295-1303.
107. **Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A, et al.** Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabet Med* 2015;32(12):1530-1540.
108. **Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al.** Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(4):e0125879.
109. **Meng Q, Shen Y, Liu D, Jiang F.** Efficacy of canagliflozin combined with antidiabetic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized control trials. *J Diabetes Investig* 2016;7(3):359-365.
110. **Monami M, Dicembrini I, Mannucci E.** Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2016.
111. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Type 2 diabetes in adults: management (last updated May 2017) [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 03.07.2017]. (NICE guidelines; Band 28).
112. **Orme M, Fenici P, Lomon ID, Wygant G, Townsend R, Roudaut M.** A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing anti-diabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:73.
113. **Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al.** Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA* 2016;316(3):313-324.
114. **Poolsup N, Suksomboon N, Setwiwattanakul W.** Efficacy of various antidiabetic agents as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *ISRN Endocrinol* 2012;2012:798146.

115. **Qaseem A, Barrey MJ, Humphrey LL, Forciea M.** Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017.
116. **Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P.** Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012;156(3):218-231.
117. **Saulsberry WJ, Coleman CI, Mearns ES, Zaccaro E, Doleh Y, Sobieraj DM.** Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2015;69(11):1221-1235.
118. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of diabetes. A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. (SIGN publication; Band 116). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.
119. **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* [online]. 2011(10):Cd006423. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006423.pub2/abstract>.
120. **Singh S, Wright EE, Jr., Kwan AY, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016.
121. **Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grondahl MF, Christensen MB, Knop FK, et al.** Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(11):e0166125.
122. **Tang H, Fang Z, Wang T, Cui W, Zhai S, Song Y.** Meta-Analysis of Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2016;118(11):1774-1780.
123. **Tricco AC, Antony J, Khan PA, Ghassemi M, Hamid JS, Ashoor H, et al.** Safety and effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate-acting insulin or placebo for patients with type 2 diabetes failing two oral antihyperglycaemic agents: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2014;4(12):e005752.
124. **Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al.** Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(4):262-274.
125. **Wang T, Gou Z, Wang F, Ma M, Zhai SD.** Comparison of GLP-1 analogues versus sitagliptin in the management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of head-to-head studies. *PLoS One* 2014;9(8):e103798.
126. **Wang Y, Hu X, Liu X, Wang Z.** An overview of the effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor monotherapy on glycemic and other clinical laboratory parameters in type 2 diabetes patients. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1113-1131.
127. **Yang XP, Lai D, Zhong XY, Shen HP, Huang YL.** Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(10):1149-1158.
128. **Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ.** Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(8):783-794.
129. **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;105(3):313-321.

130. **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):241-256.

Anhang 1: Risk of bias summary (Bekiari et al. 2015)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Ahren 2004 (85)	?	?	?	?	?
Berndt-Zipfel 2013 (22)	?	?	?	?	?
Bhandare 2013 (20)	?	?	?	?	?
Blonde 2009 (66)	?	?	?	?	?
Böhl 2008 (74)	?	?	?	?	?
Böhl 2009 (65)	?	?	?	?	?
Bösl 2007 (80)	?	?	?	?	?
Bösl 2009a (64)	?	?	?	?	?
Bösl 2009b (64)	?	?	?	?	?
CLAF237A1303 (107)	?	?	?	?	?
CLAF237A2205 (108)	?	?	?	?	?
CLAF237A23118 (110)	?	?	?	?	?
CLAF237A23138E1 (129)	?	?	?	?	?
CLAF237A2329 (109)	?	?	?	?	?
CLAF237AFR03 (111)	?	?	?	?	?
CLAF237B2201 (114)	?	?	?	?	?
CLAF237B2224 (112)	?	?	?	?	?
Dejager 2007 (79)	?	?	?	?	?
DeRanitz-Greven 2014 (89)	?	?	?	?	?
Derosa 2012 (39)	?	?	?	?	?
Derosa 2014 (91)	?	?	?	?	?
Filozof 2010a (51)	?	?	?	?	?
Filozof 2010b (52)	?	?	?	?	?
Foley 2009 (61)	?	?	?	?	?
Foley 2011 (47)	?	?	?	?	?
Fonseca 2007 (78)	?	?	?	?	?
Forst 2015 (100)	?	?	?	?	?
Garber 2007 (77)	?	?	?	?	?
Garber 2008 (73)	?	?	?	?	?
Goke 2008 (72)	?	?	?	?	?
Goodman 2009 (59)	?	?	?	?	?
Haidinger 2014 (124)	?	?	?	?	?
Hassanein 2014 (92)	?	?	?	?	?
Hong 2015 (101)	?	?	?	?	?
Ito 2011 (45)	?	?	?	?	?
Iwamoto 2010 (50)	?	?	?	?	?
Jeon 2011 (44)	?	?	?	?	?
Kikuchi 2009 (58)	?	?	?	?	?
Kikuchi 2010 (49)	?	?	?	?	?
Kim 2012 (34)	?	?	?	?	?
Kothny 2012 (32)	?	?	?	?	?
Kothny 2013 (121)	?	?	?	?	?
Kothny 2015 (116)	?	?	?	?	?
Li 2014 (118)	?	?	?	?	?
Lukashevich 2014 (94)	?	?	?	?	?
MacIsaac 2015 (102)	?	?	?	?	?
Matthews 2010 (48)	?	?	?	?	?
Meier 2009 (57)	?	?	?	?	?
Ning 2015 (98)	?	?	?	?	?
Odawara 2014 (96)	?	?	?	?	?
Pan 2008 (70)	?	?	?	?	?
Pan 2012 (27)	?	?	?	?	?
Pi-Sunyer 2007 (76)	?	?	?	?	?
Pratley 2006 (82)	?	?	?	?	?
Ristic 2005 (83)	?	?	?	?	?
Rizzo 2012 (26)	?	?	?	?	?
Rosenstock 2009 (56)	?	?	?	?	?
Scherbaum 2008a (69)	?	?	?	?	?
Scherbaum 2008b (68)	?	?	?	?	?
Schweizer 2007 (75)	?	?	?	?	?
Schweizer 2009 (55)	?	?	?	?	?
Strain 2013 (128)	?	?	?	?	?
Strózik 2015 (105)	?	?	?	?	?
Takeshita 2015 (103)	?	?	?	?	?
Yang 2015 (99)	?	?	?	?	?
Zografou 2015 (104)	?	?	?	?	?

Anhang 2: Mean change in HbA1c(%), weight(kg), and SBP(mmHg) for RCTs included in the NMA, by author (Kayaniyil et al. 2016)

First Author, Study Acronym	Intervention	Change in HbA1c (%)			Change in weight (kg)			Change in SBP (mmHg)		
		n	Mean	SE	n	Mean	SE	n	Mean	SE
Ahren (2013) GetGoal-M	Lixisenatide 20µg QD (AM)	255	-0.9	0.07	255	-2.0	0.23	NR	NR	NR
	Lixisenatide 20µg QD (PM)	255	-0.8	0.07	255	-2.0	0.24	NR	NR	NR
	Placebo	170	-0.4	0.08	170	-1.6	0.27	NR	NR	NR
Ahren (2014) HARMONY 3	Albiglutide 30mg QW	297	-0.84*	0.06 [†]	297	-0.5*	1.08 ^{††}	NR	NR	NR
	Sitagliptin 100mg QD	300	-0.63*	0.05 [†]	300	0.1*	0.99 ^{††}	NR	NR	NR
	Glimepiride 2 mg QD	302	-0.78*	0.05 [†]	302	1.8*	1.14 ^{††}	NR	NR	NR
	Placebo	100	-0.15*	0.11 [†]	100	0.0*	1.87 ^{††}	NR	NR	NR
Bergental (2010) DURATION -2	Exenatide 2mg QW	160	-1.5	0.08 [†]	160	-2.3	0.31 ^{††}	160	-3.56	0.97
	Sitagliptin 100mg QD	166	-0.9	0.10 [†]	166	-0.8	0.33 ^{††}	166	0.16	0.96
	Pioglitazone 45mg QD	165	-1.2	0.10 [†]	165	2.8	0.31 ^{††}	165	-1.57	0.94
Bolli (2014) GetGoal-F1	Lixisenatide 20µg QD	156	-0.9	0.1	156	-2.63	0.4	NR	NR	NR
	Lixisenatide 20µg QD	152	-0.8	0.1	152	-2.68	0.4	NR	NR	NR
	Placebo	158	-0.4	0.1	158	-1.63	0.4	NR	NR	NR
Charbonnel (2013)	Sitagliptin 100mg QD	269	-1.3	0.06 [†]	285	-0.4	0.20 ^{††}	285	0.9	0.69 [†]
	Liraglutide 1.2mg QD	253	-1.4	0.07 [†]	262	-2.8	0.23 ^{††}	262	-1.9	0.71 [†]
DeFronzo (2005)	Exenatide 10µg BID	113	-0.8	0.1	113	-2.8	0.5	NR	NR	NR
	Exenatide 5µg BID	110	-0.4	0.1	110	-1.6	0.4	NR	NR	NR
	Placebo	113	0.1	0.1	113	-0.3	0.3	NR	NR	NR
DeFronzo (2010)	Exenatide 10µg BID	45	-0.9	0.1	45	-2.8	0.5	NR	NR	NR
	Rosiglitazone 4 mg BID	45	-1.0	0.1	45	1.5	0.5	NR	NR	NR
Derosa (2010)	Exenatide 10µg BID	60	-0.7*	0.08 [†]	60	-4.0*	0.52 ^{††}	NR	NR	NR
	Glibenclamide 5 mg TID	61	-0.9*	0.09 [†]	61	1.2*	1.31 ^{††}	NR	NR	NR
Derosa (2011)	Exenatide 10µg BID	54	-0.8*	0.09 [†]	54	-2.6*	0.55 ^{††}	NR	NR	NR
	Glimepiride 2mg TID	50	-0.7*	0.10 [†]	50	0.0*	1.13 ^{††}	NR	NR	NR
Dungan (2014) AWARD-6	Dulaglutide 1.5mg QW	299	-1.42	0.05	299	-2.9	0.22	299	-3.36	0.7
	Liraglutide 1.8mg QD	300	-1.36	0.05	300	-3.61	0.22	300	-2.82	0.7
Gallwitz (2011)	Exenatide 10µg BID	181	-1.0	0.1	181	-4.1	0.22	NR	NR	NR
	Premixed insulin aspart BID	173	-1.14	0.1	173	1	0.22	NR	NR	NR
Pratley (2010)	Liraglutide 1.2mg QD	221	-1.24	0.07 [†]	221	-2.86	0.27 ^{††}	221	-0.55	0.89 [†]
	Liraglutide 1.8mg QD	218	-1.5	0.07 [†]	218	-3.38	0.27 ^{††}	218	-0.72	0.89 [†]
	Sitagliptin 100mg QD	219	-0.9	0.07 [†]	219	-0.96	0.28 ^{††}	219	-0.94	0.89 [†]
Rosenstock (2013) GetGoal-X	Lixisenatide 20µg QD	315	-0.79	0.05	315	-2.96	0.23	315	-2.9	0.70 [†]
	Exenatide 10µg BID	315	-0.96	0.05	315	-3.98	0.23	315	-2.5	0.70 [†]

First Author, Study Acronym	Intervention	Change in HbA1c (%)			Change in weight (kg)			Change in SBP (mmHg)		
		n	Mean	SE	n	Mean	SE	n	Mean	SE
Van Gaal (2014) [†]	Lixisenatide 20µg QD	158	-0.7	0.1	152	-2.51	0.3	NR	NR	NR
	Sitagliptin 100mg QD	161	-0.7	0.1	160	-1.17	0.3	NR	NR	NR

Anhang 3 Charakteristika der eingeschlossenen Studien [#14]

	Year	Background treatment in both study groups	Differential interventions in study groups	Duration of interventions	N	Number of men	Mean age	Mean baseline HbA _{1c}	Mean body-mass index (kg/m ²)	Mean baseline weight (kg)	Mean duration of diabetes
Buse et al ⁶	2011	Glargine + metformin, pioglitazone, or both	Bxenatide vs placebo	30 weeks	259	148 (57%)	59 years	8.4%	33.5	94.4	12 years
DeVries et al ⁶	2012	Metformin and liraglutide	Detemir vs no detemir	26 weeks (after 12 week liraglutide run-in phase)	323	177 (55%)	57 years	8.2%	34.4	95.7	8.6 years
Li et al ⁷	2012	Basal insulin or premixed insulin + metformin, sulfonylurea, thiazolidinedione, glinide, α-glucosidase inhibitor	Liraglutide vs no liraglutide	12 weeks	84	50 (60%)	52 years	8.7%	30.35	87.5	9.2 years
Seino et al (GetGoal-L-Asia) ⁸	2012	Basal insulin + sulfonylurea	Lixisenatide vs placebo	24 weeks	311	149 (48%)	58.3 years	8.5%	25.2	65.8	13.9 years
Riddle et al (GetGoal-Duo 1) ⁹	2013	Glargine plus metformin + thiazolidinedione	Lixisenatide vs placebo	24 weeks (after 12 week titration of glargine)	446	222 (50%)	56 years	7.6%	31.8	87	9.2 years
Riddle et al (GetGoal-L) ⁹	2013	Basal insulin + metformin	Lixisenatide vs placebo	24 weeks	495	228 (46%)	57 years	8.4%	32.1	87.7	12.5 years
Diamant et al ¹⁰	2014	Glargine plus metformin	Bxenatide vs lispro (with each meal)	30 weeks (after 12 week titration of glargine)	510	261 (51%)	59.4 years	8.2%	32.5	90.2	11.48 years
Lane et al ¹¹	2014	CSII or MDI + metformin	Liraglutide vs no liraglutide	24 weeks	37	17 (46%)	59.7 years	7.8%	39.6	120	17.1 years
Mathieu et al ¹²	2014	Degludec plus metformin	Liraglutide vs insulin aspart (with largest daily meal)	28 weeks	177	116 (66%)	61 years	7.7%	32.2	93.3	12.3 years
Rosenstock et al ¹³	2014	Glargine + metformin, pioglitazone, or both	Albiglutide weekly vs lispro (with each meal)	26 weeks (after 4-8 week titration of glargine)	566	268 (47%)	55.5 years	8.5%	Not available	92.1	11 years
Shao et al ¹⁴	2014	Glargine	Bxenatide vs insulin aspart (with each meal)	12 weeks	60	29 (48%)	42.5 years	7.6%	30.4	85.9	Newly diagnosed
De Wit et al ¹⁵	2014	Basal insulin + bolus insulin or metformin, sulfonylurea, or both	Liraglutide vs no liraglutide	26 weeks	50	31 (62%)	58 years	7.4%	33	100.1	7.9 years
Ahmarn et al ¹⁶	2014	Basal insulin + metformin	Liraglutide vs placebo	26 weeks	450	Not available	Not available	8.2%	32.2	Not available	12.1 years
Rosenstock et al (Libliam) ¹⁷	2014	Metformin	Lixisenatide/ glargine fixed combination vs glargine	24 weeks	323	Not available	Not available	8.0%	32.1	Not available	6.7 years
Seino et al (LIRA-ADO2INSULIN) ¹⁸	2014	Insulin (basal, premixed, basal-bolus)	Liraglutide vs placebo	26 weeks	257	144 (56%)	60.5 years	8.8%	25.6	66.8	Not available

CSII=continuous subcutaneous insulin infusion; MDI= multiple daily insulin injections; HbA_{1c}=glycated haemoglobin.

Table 1: Characteristics of included studies