

IQWiG-Berichte – Nr. 316

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

Dossierbewertung

Auftrag: A15-15
Version: 1.0
Stand: 30.07.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.04.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-15

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Barthel, Endokrinologikum Ruhr, Bochum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Teresa Labahn
- Andreas Gerber-Grote
- Ulrich Grouven
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Sarah Mostardt
- Katrin Nink
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Insulin degludec, Liraglutid, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Insulin degludec, Liraglutide, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellungen	9
2.3 Fragestellung A1	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	13
2.4 Fragestellung A2	14
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	14
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	18
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	18
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	19
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	20
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	20
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	22
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	22
2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	24
2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	24
2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	24
2.6.2.3.2 Studienpool	25
2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	26

2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	26
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	26
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	26
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	26
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	26
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	27
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	27
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	28
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	28
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	28
3	Kosten der Therapie	29
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	29
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	29
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	29
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	31
3.2.1	Behandlungsdauer	31
3.2.2	Verbrauch	31
3.2.3	Kosten.....	32
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	32
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	32
3.2.6	Versorgungsanteile	32
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	32
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	34

4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	34
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4) .	34
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	35
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	35
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	36
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	37
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37
6	Literatur	40
	Anhang A – Charakterisierung der Studien DUAL I, DUAL II und DUAL V.....	44
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	52

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Insulin degludec/Liraglutid	4
Tabelle 3: Insulin degludec/Liraglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Insulin degludec/Liraglutid	9
Tabelle 5: Definition der Population in Fragestellung A1	10
Tabelle 6: Insulin degludec/Liraglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	19
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU.....	30
Tabelle 8: Insulin degludec/Liraglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	35
Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	37
Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec/Liraglutid + Metformin ± Pioglitazon vs. Insulin degludec + Metformin ± Pioglitazon (Fragestellung A1).....	44
Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – Insulin degludec/Liraglutid + Metformin ± Pioglitazon vs. Insulin degludec + Metformin ± Pioglitazon (Fragestellung A1).....	45
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec/Liraglutid + Metformin ± Pioglitazon vs. Insulin degludec + Metformin ± Pioglitazon (Fragestellung A1)	46
Tabelle 14: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec bzw. Insulin glargin (Fragestellung A2).....	47
Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec bzw. Insulin glargin (Fragestellung A2).....	48
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec bzw. Insulin glargin (Fragestellung A2).....	51

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BOT	basal unterstützte orale Therapie
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Hämoglobin A1c
ICT	intensivierte Insulintherapie
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2015 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination aus Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen OAD allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen für die Nutzenbewertung (Tabelle 2).

Tabelle 2: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Insulin degludec/Liraglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie
	Kombination mit oralen Antidiabetika:	
A1	▪ wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)
A2	▪ wenn orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Humaninsulin + ggf. Metformin (Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert.)
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie		

Der G-BA geht hierbei davon aus, dass in der antidiabetischen Therapiesituation, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird, eine alleinige orale antidiabetische Therapie nicht infrage kommt. Auch spezifiziert er, dass bei der Nutzenbewertung ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt wird, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin gegeben ist.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz.

Ergebnisse

Fragestellung A1:

Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens besteht für Fragestellung A1 aus der Studie DUAL I (inkl. Extension). Diese Studie ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. So entsprachen die Patienten in der Studie nicht der Patientenpopulation für diese Fragestellung. Darüber hinaus wurde in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt.

Patienten in der Studie entsprechen nicht der Patientenpopulation für Fragestellung A1

In die Studie DUAL I wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle ($7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$) trotz einer Behandlung mit Metformin, mit oder ohne Pioglitazon, eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer zusätzlichen Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid oder Insulin degludec oder Liraglutid randomisiert, und zwar jeweils zusätzlich zu der zuvor bestehenden Behandlung mit Metformin $\pm$ Pioglitazon.

83 % der Patienten in beiden Studienarmen waren allerdings nur mit einer Monotherapie mit Metformin vorbehandelt und entsprechen damit nicht der Population in Fragestellung A1, die durch eine Vorbehandlung mit einer OAD-Kombinationstherapie definiert ist. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass Patienten, die unter einer OAD-Monotherapie unzureichend behandelt sind, auch mit einer OAD-Kombinationstherapie nicht ausreichend behandelt werden können.

Nur 17 % der Patienten in beiden Studienarmen waren unter einer OAD-Kombinationsbehandlung mit Metformin + Pioglitazon unzureichend behandelt. Der Wirkstoff Pioglitazon ist jedoch innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nicht erstattungsfähig. Daher sind Daten zu Patienten mit Pioglitazon-Therapie für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DUAL I nicht umgesetzt

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie DUAL I nicht umgesetzt, denn die Patienten im Insulin-Vergleichsarm haben als Insulinkomponente das Analogon Insulin degludec erhalten. Der pU hat jedoch die Übertragbarkeit von Insulin degludec auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin nicht gezeigt. Zudem haben Patienten, die zuvor mit einer OAD-Kombinationstherapie behandelt worden waren, während der Studie ihre bisherige Therapie mit den 2 OAD Metformin und Pioglitazon weitergeführt. Dies bildet jedoch nicht die Festlegung des G-BA ab, der ausschließlich Metformin als OAD-Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt hat.

Fragestellung A2:

Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens besteht für Fragestellung A2 aus den Studien DUAL II und DUAL V. Diese Studien sind nicht geeignet, Aussagen zum

Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. So haben die Patienten in den Vergleichsarmen beider Studien keine sinnvolle Eskalation ihrer Insulintherapie erhalten. Zudem wurde in der Studie DUAL II die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt.

Studie DUAL V

In die Studie DUAL V wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle ($7,0 \% \leq \text{HbA1c} \leq 10 \%$) trotz Behandlung mit Insulin glargin + Metformin eingeschlossen. Die Patienten in der Studie waren gemäß Einschlusskriterium der Studie seit mindestens 90 Tagen mit Insulin glargin (Basalinsulin) + Metformin vorbehandelt, davon seit 56 Tagen auf einer relativ stabilen Tagesdosis von 20 bis 50 Einheiten Insulin glargin.

Keine Veränderung der Therapiestrategie im Vergleichsarm

Während die Patienten in der Studie DUAL V im Interventionsarm eine Intensivierung ihrer Therapie durch die zusätzliche Gabe von Liraglutid (zu Basalinsulin und Metformin) erhielten, blieb die Therapiestrategie im Vergleichsarm unverändert. Die Therapie mit Basalinsulin (Insulin glargin) + Metformin wurde fortgeführt, wobei die Dosis des Basalinsulins anhand der Nüchternplasmaglukosewerte analog zum Interventionsarm titriert wurde. Eine Fortführung der bestehenden Therapiestrategie im Vergleichsarm ist in der vorliegenden Situation jedoch nicht sinnvoll und führt zu einem unfairen Vergleich, da diese Therapiestrategie schon zuvor offenbar unzureichend war.

Diese Einschätzung ist auch kongruent zu Therapieempfehlungen in Behandlungsleitlinien, in denen eine Veränderung der Therapiestrategie als sinnvoll und notwendig erachtet wird, wenn Patienten nach etwa 3 Monaten (bzw. 3 bis 6 Monaten) Behandlung ihren Blutzuckerzielwert nicht erreicht haben. Diese Strategieänderung kann gemäß Leitlinienempfehlungen in der vorliegenden Therapiesituation durch eine Intensivierung der Insulintherapie geschehen, wie eine konventionelle (z. B. mit Mischinsulin) oder intensivierte Insulintherapie. Diese Empfehlungen wurden nur im Interventionsarm durch die zusätzliche Gabe des GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid umgesetzt, nicht aber im Vergleichsarm. Für die Patienten im Vergleichsarm fand damit keine Veränderung der Therapiestrategie statt, obwohl sie gemäß Behandlungsleitlinien einen Strategiewechsel benötigt hätten.

Zusammenfassend wurde in der Studie DUAL V zwar die Fragestellung der Zulassung untersucht (Wirksamkeit: Eskalation mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Fortführung der unzureichenden Therapie), nicht jedoch die Fragestellung der Nutzenbewertung (Zusatznutzen: Eskalation mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Eskalation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

Studie DUAL II

In die Studie DUAL II wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle ($7,5 \% \leq \text{HbA1c} \leq 10 \%$) trotz Behandlung mit einer

stabilen Dosis eines Basalinsulins + 1 bis 2 OAD (Metformin ± Sulfonylharnstoff oder Glinide) eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer Basalinsulintherapie mit Insulin degludec oder zu einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid randomisiert. Die zuvor bestehende Therapie mit Basalinsulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden wurde zu Studienbeginn abgesetzt. Ihre bisherige Behandlung mit Metformin setzten die Patienten in beiden Studienarmen mit der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie vor Beginn der Studie fort.

Keine Veränderung der Therapiestrategie im Vergleichsarm

Wie in der Studie DUAL V sind auch in der Studie DUAL II die Patienten im Vergleichsarm nicht adäquat therapiert worden und hätten einen Wechsel der Therapiestrategie benötigt.

Zusammenfassend wurde auch in der Studie DUAL II die Frage der Zulassung (Wirksamkeit: Eskalation mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Fortführung bzw. sogar Reduktion der unzureichenden Therapie), nicht jedoch die Fragestellung der Nutzenbewertung (Zusatznutzen: Eskalation mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Eskalation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) untersucht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DUAL II nicht umgesetzt

In der Studie DUAL II wurde zudem die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, denn die Patienten im Vergleichsarm haben als Insulinkomponente das Insulinanalogon Insulin degludec erhalten. Der pU hat jedoch die Übertragbarkeit von Insulin degludec auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin nicht gezeigt.

Der pU legt damit für beide Fragestellungen keine geeigneten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3: Insulin degludec/Liraglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
	Kombination mit oralen Antidiabetika:		
A1	▪ wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)	Zusatznutzen nicht belegt
A2	▪ wenn orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Humaninsulin + ggf. Metformin (Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert.)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination aus Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen OAD allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die folgenden beiden Fragestellungen für die Nutzenbewertung (Tabelle 4).

Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Insulin degludec/Liraglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie
	Kombination mit oralen Antidiabetika:	
A1	▪ wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)
A2	▪ wenn orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Humaninsulin + ggf. Metformin (Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert.)
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie		

Der G-BA geht hierbei davon aus, dass in der antidiabetischen Therapiesituation, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird, eine alleinige orale antidiabetische Therapie nicht infrage kommt. Auch spezifiziert er, dass bei der Nutzenbewertung ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt wird, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin gegeben ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD wird in der vorliegenden Bewertung für beide Fragestellungen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Als Insulinkomponente hat der G-BA jeweils Humaninsulin festgelegt. Der pU weicht von der Festlegung des G-BA ab und benennt für beide Fragestellungen (A1 und A2) Insulinanaloga anstatt Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dabei argumentiert der pU zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga auf Humaninsulin und zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec) untereinander.

Der Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht gefolgt.

Die vorliegende Evidenz zu Langzeitdaten stützt Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Wegen fehlender Daten zu Folgekomplikationen kann nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte kann auf Basis der IQWiG-Bewertung [3] jedoch eine Übertragbarkeit für die beiden Insulinanaloga Insulin detemir und Insulin glargin angenommen werden (siehe Abschnitt 2.6.1).

Dies betrifft jedoch nicht das Insulinanalogon Insulin degludec, für das der pU die Übertragbarkeit auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin nicht gezeigt hat. Studien im Vergleich mit Insulin degludec werden daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.1). Dies hat für die vorliegende Bewertung insofern keine Konsequenz, als die vom pU herangezogenen Studien, in denen Insulin degludec im Vergleichsarm untersucht wurde, auch aus anderen Gründen nicht für die Nutzenbewertung relevant sind (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.1).

Relevante Patienten in Fragestellung A1

Die Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid erfolgt in Fragestellung A1 für Patienten, für die eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht und folgt den Festlegungen des G-BA. Der pU sieht durch die Festlegung des G-BA das Indikationsgebiet nicht vollständig abgebildet. Er weitet die Population in Fragestellung A1 auch auf Patienten aus, die bisher eine Monotherapie mit OAD erhalten haben (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Definition der Population in Fragestellung A1

Quelle	Fragestellung A1
Fachinformation Xultophy [4]	▪ wenn orale blutzuckersenkende Arzneimittel den Blutzucker nicht ausreichend regulieren
G-BA	▪ wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht
pU	▪ wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der Ausweitung der Patientenpopulation durch den pU wird nicht gefolgt, denn die Unterteilung des Anwendungsgebiets gemäß G-BA ist nachvollziehbar und wird z. B. auch durch die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapie des Typ-2-Diabetes [5] gestützt: Gemäß Algorithmus der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes [5] ist es nicht vorgesehen, nach dem Versagen einer Pharmaka-Monotherapie, Patienten mit einer Kombination aus 3 Wirkstoffen weiter zu behandeln, wie beispielsweise mit einer zusätzlichen Gabe der fixen Kombination von Insulin degludec/Liraglutid zu einem OAD. Laut Therapiealgorithmus der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes soll nach Versagen einer Pharmaka-Monotherapie entweder die Therapie mit einer Pharmaka-Zweifachkombination

(z. B. 2 OAD oder Insulin + Metformin) oder die alleinige Gabe von Insulin erfolgen (siehe Abschnitt 2.6.2.1).

Konsequenzen für die Bewertung

Die vorliegende Dossierbewertung erfolgt für die beiden Fragestellungen, die sich gemäß Festlegung des G-BA ergeben, jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Es wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen die beiden Insulinanaloga Insulin detemir oder Insulin glargin untersucht wurden, sofern die Studien nicht auf Folgekomplikationen ausgerichtet waren. Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz.

2.3 Fragestellung A1

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Insulin degludec/Liraglutid (Stand zum 02.03.2015)
- bibliografische Recherche zu Insulin degludec/Liraglutid (letzte Suche am 17.02.2015)
- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec/Liraglutid (letzte Suche am 26.02.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec/Liraglutid (letzte Suche am 06.05.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 1 randomisierte kontrollierte Studie (RCT) NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension [6]), die im Folgenden DUAL I genannt wird. Diese Studie ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies hat folgende Gründe:

Patienten in der Studie entsprechen nicht der Patientenpopulation für Fragestellung A1

In die Studie DUAL I wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle ($7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$) trotz einer Behandlung mit Metformin, mit oder ohne Pioglitazon, eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer zusätzlichen Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid oder Insulin degludec oder Liraglutid randomisiert, und zwar jeweils zusätzlich zu der zuvor bestehenden Behandlung mit Metformin ± Pioglitazon.

83 % der Patienten in beiden Studienarmen waren allerdings nur mit einer Monotherapie mit Metformin vorbehandelt und entsprechen damit nicht der Population in Fragestellung A1, die durch eine Vorbehandlung mit einer OAD-Kombinationstherapie definiert ist (siehe

Abschnitte 2.2 und 2.6.2.1). Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass Patienten, die unter einer OAD-Monotherapie unzureichend behandelt sind, auch mit einer OAD-Kombinationstherapie nicht ausreichend behandelt werden können.

Nur 17 % der Patienten in beiden Studienarmen waren unter einer OAD-Kombinationsbehandlung mit Metformin + Pioglitazon unzureichend behandelt. Der Wirkstoff Pioglitazon ist jedoch innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nicht erstattungsfähig [7]. Daher sind Daten zu Patienten mit Pioglitazon-Therapie für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DUAL I nicht umgesetzt

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie DUAL I nicht umgesetzt. Der G-BA hat für Patienten, bei denen eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, Metformin + Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Patienten im Insulin-Vergleichsarm haben als Insulin-komponente das Analogon Insulin degludec erhalten. Wie in den Abschnitten 2.2 und 2.6.1 dargelegt, würden zwar auch Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die im Vergleichsarm als Insulinkomponente das Insulinanalogon Insulin detemir oder Insulin glargin untersuchen. Diese Übertragbarkeitsannahme auf Humaninsulin gilt jedoch nicht für das Insulinanalogon Insulin degludec. Zudem haben Patienten, die zuvor mit einer OAD-Kombinationstherapie behandelt worden waren, während der Studie ihre bisherige Therapie mit den 2 OAD Metformin und Pioglitazon weitergeführt. Dies bildet jedoch nicht die Festlegung des G-BA ab, der ausschließlich Metformin als OAD-Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt hat.

Angaben zum Studiendesign und zur Studienpopulation der Studie DUAL I finden sich in Anhang A, Tabelle 11 bis Tabelle 13.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung A1 – Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD für Patienten, bei denen eine orale antidiabetische Kombinationstherapie nicht ausreicht – liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine geeignete Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ist ein Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD – für Patienten, bei denen eine orale antidiabetische Kombinationstherapie nicht ausreicht – gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet einen Hinweis auf

einen beträchtlichen Zusatznutzen für die von ihm in seiner Fragestellung betrachtete Population (siehe Abschnitt 2.6.2.1) gegenüber dem Insulinanalogon Insulin degludec ab.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.4 Fragestellung A2

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Insulin degludec/Liraglutid (Stand zum 02.03.2015)
- bibliografische Recherche zu Insulin degludec/Liraglutid (letzte Suche am 17.02.2015)
- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec/Liraglutid (letzte Suche am 26.02.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec/Liraglutid (letzte Suche am 06.05.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 2 RCT NN9068-3912 (DUAL II [8]) und NN9068-3952 (DUAL V [9]), die im Folgenden DUAL II und DUAL V genannt werden. Beide Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, insbesondere weil in beiden Studien die Patienten im Vergleichsarm keine sinnvolle Eskalation ihrer Insulintherapie erhalten haben. In der Studie DUAL II war zudem die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Nachfolgend werden die Ausschlussgründe ausführlich erläutert.

Studie DUAL V

Eingeschlossene Patienten entsprechen Fragestellung A2 (bisherige Therapie aus OAD + Basalinsulin unzureichend)

In die Studie DUAL V wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle ($7,0 \% \leq \text{HbA1c} \leq 10 \%$) trotz Behandlung mit Insulin glargin + Metformin eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer Fortführung ihrer unzureichenden Basalinsulintherapie mit Insulin glargin oder einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid randomisiert. In beiden Studienarmen setzten die Patienten während der Studie ihre bisherige Behandlung mit dem OAD Metformin mit der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie vor Beginn der Studie fort.

Die Startdosis von Insulin degludec/Liraglutid im Interventionsarm betrug 16 Dosisschritte, was der empfohlenen Startdosis bei Umstellung von einer Basalinsulintherapie entspricht [4]. Die Startdosis von Insulin glargin im Vergleichsarm entsprach der vor Studienbeginn verabreichten Dosis. In beiden Studienarmen wurde die Dosis 2-mal pro Woche anhand der Nüchternplasmaglukose auf einen Zielwert von 4,5 bis 5,0 mmol/l (72 bis 90 mg/dl) titriert.

In der vorliegenden Fragestellung A2 werden Patienten betrachtet, bei denen orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. Für die Studie DUAL V liegen keine Informationen darüber vor, seit wann die Patienten bereits Basalinsulin erhielten. Die Patienten in der Studie waren jedoch gemäß Einschlusskriterium der Studie seit mindestens 90 Tagen mit Insulin glargin (Basalinsulin) + Metformin vorbehandelt, davon seit 56 Tagen auf einer relativ stabilen Tagesdosis von 20 bis 50 Einheiten Insulin glargin. Diese Angaben legen nahe, dass es sich bei den Patienten in der Studie überwiegend um solche handelt, die nicht erst am Beginn ihrer Insulintherapie stehen, sondern um Patienten, die mit einer Therapie aus Basalinsulin + Metformin keine weiteren Blutzuckerzielwerte erreichen können, bei einem mittleren HbA1c von rund 8,3 % zu Studienbeginn. Damit entsprechen die Patienten der Fragestellung A2. Dies wäre nicht der Fall, wenn die Patienten erst am Beginn ihrer Basalinsulintherapie stünden und weitere Eskalationen innerhalb dieser Therapiestrategie noch sinnvoll wären, um Blutzuckerzielwerte zu erreichen. In diesem Fall wäre die eingeschlossene Population jedoch nicht relevant für Fragestellung A2.

Keine Veränderung der Therapiestrategie im Vergleichsarm

Während die Patienten in der Studie DUAL V im Interventionsarm eine Intensivierung ihrer Therapie durch die zusätzliche Gabe von Liraglutid (zu Basalinsulin und Metformin) erhielten, blieb die Therapiestrategie im Vergleichsarm unverändert. Die Therapie mit Basalinsulin (Insulin glargin) + Metformin wurde fortgeführt, wobei die Dosis des Basalinsulins anhand der Nüchternplasmaglukosewerte analog zum Interventionsarm titriert wurde. Eine Fortführung der bestehenden Therapiestrategie im Vergleichsarm ist in der vorliegenden Situation jedoch nicht sinnvoll und führt zu einem unfairen Vergleich, da diese Therapiestrategie schon zuvor offenbar unzureichend war.

Diese Einschätzung ist auch kongruent zu Therapieempfehlungen in Behandlungsleitlinien [5,10,11], in denen eine Veränderung der Therapiestrategie als sinnvoll und notwendig erachtet wird, wenn Patienten nach etwa 3 Monaten (bzw. 3 bis 6 Monaten [5]) Behandlung ihren Blutzuckerzielwert nicht erreicht haben. Für diese Patienten wird dann ein Wechsel ihrer Therapiestrategie bzw. der Übergang zur nächsten Therapiestufe für notwendig erachtet.

Diese Strategieänderung kann gemäß Leitlinien in der vorliegenden Therapiesituation durch eine Intensivierung der Insulintherapie geschehen, wie eine konventionelle (z. B. mit Mischinsulin) oder intensivierte Insulintherapie [5,10]. Bei Patienten, deren Blutzucker unkontrolliert bleibt, obwohl sie auf ihrer aktuellen Therapie aus einem Basalinsulin + OAD ihren Nüchternplasmaglukose-Zielwert erreichen, kann diese Intensivierung gemäß Empfehlungen aus der aktuellen Leitlinie der European Association for the Study of Diabetes (EASD) und der American Diabetes Association (ADA) auch durch die Zugabe eines prandialen Insulins oder eines GLP-1-Rezeptoragonisten oder den Wechsel auf ein Mischinsulin erreicht werden [10]. Diese Empfehlungen wurden nur im Interventionsarm durch die zusätzliche Gabe des GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid umgesetzt, nicht aber im Vergleichsarm.

Für die Patienten im Vergleichsarm fand damit keine Veränderung der Therapiestrategie statt, obwohl sie gemäß Behandlungsleitlinien einen Strategiewechsel benötigt hätten.

Auch die Argumentation des pU, in den Abschnitten 3.1.2 (Modul 3 A) sowie 4.3.1.2.1 (Modul 4 A), dass die Festlegung des G-BA wie auch die Empfehlungen der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes mehrere Insulintherapieregime einschließe (z. B. konventionelle Therapie, intensivisierte konventionelle Therapie oder basal unterstützte orale Therapie [BOT]) kann dieses Problem nicht beheben. Vielmehr muss in der jeweiligen Studiensituation eine für die Patienten angemessene Intensivierung ihrer Therapie in beiden Studienarmen erfolgen, damit es zu einem für die Nutzenbewertung relevanten und zudem fairen Vergleich zweier therapeutischer Alternativen kommt.

Zusammenfassend wurde in der Studie DUAL V zwar die Fragestellung der Zulassung untersucht (Wirksamkeit: Eskalation mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Fortführung der unzureichenden Therapie), nicht jedoch die Fragestellung der Nutzenbewertung (Zusatznutzen: Eskalation mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Eskalation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

Studie DUAL II

Eingeschlossene Patienten entsprechen Fragestellung A2 (bisherige Therapie aus OAD + Basalinsulin unzureichend)

In die Studie DUAL II wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle ($7,5\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$) trotz Behandlung mit einer stabilen Dosis eines Basalinsulins + 1 bis 2 OAD (Metformin ± Sulfonylharnstoff oder Glinide) eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer Basalinsulintherapie mit Insulin degludec oder zu einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid randomisiert. Die zuvor bestehende Therapie mit Basalinsulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden wurde zu Studienbeginn abgesetzt. Ihre bisherige Behandlung mit Metformin setzten die Patienten in beiden Studienarmen mit der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie vor Beginn der Studie fort.

Die Patienten erhielten nach Randomisierung entweder Insulin degludec/Liraglutid oder Insulin degludec 1-mal täglich subkutan. Die Startdosis betrug dabei 16 Dosisschritte Insulin degludec/Liraglutid (dies entspricht der empfohlenen Startdosis bei Umstellung von einer Basalinsulintherapie [4]). Im Vergleichsarm betrug die Startdosis von Insulin degludec analog zum Interventionsarm ebenfalls 16 Einheiten, unabhängig von der vorher bestehenden Insulindosis. Die Fachinformation von Insulin degludec schlägt hier abweichend vor, dass eine Umstellung von einem anderen Basalinsulin auf Insulin degludec basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis in Einheiten 1:1 vorgenommen werden kann [12]. Die Dosis wurde in beiden Studienarmen 2-mal pro Woche anhand der Nüchternplasmaglukose auf einen Zielwert von 4,5 bis 5,0 mmol/l (72 bis 90 mg/dl) titriert.

Keine Veränderung der Therapiestrategie im Vergleichsarm

Wie in der Studie DUAL V sind auch in der Studie DUAL II die Patienten im Vergleichsarm nicht adäquat therapiert worden und hätten einen Wechsel der Therapiestrategie benötigt.

Die Patienten hatten gemäß Einschlusskriterien der Studie bereits seit mindestens 90 Tagen vor Screening eine stabile Dosis Basalinsulin erhalten. Damit ist ähnlich wie in Studie DUAL V davon auszugehen, dass es sich um Patienten handelt, die mit ihrem bisherigen Therapieregime aus Basalinsulin + OAD ihre Blutzuckerzielwerte nicht erreichen können, die Patienten also der Fragestellung A2 entsprechen. In dieser Situation ist es aber – wie für die Studie DUAL V beschrieben – nicht sinnvoll, die bestehende Therapiestrategie mit Basalinsulin fortzuführen, da diese schon zuvor offenbar unzureichend war. Diese Einschätzung ist auch kongruent zu Therapieempfehlungen in Behandlungsleitlinien [5,10,11], in denen eine Veränderung der Therapiestrategie als sinnvoll und notwendig erachtet wird, wenn Patienten nach etwa 3 Monaten (bzw. 3 bis 6 Monaten [5]) Behandlung ihren Blutzuckerzielwert nicht erreicht haben (siehe auch Erläuterungen zur Studie DUAL V).

Darüber hinaus führte die in der Studie festgelegte fixe Startdosis von 16 Einheiten Insulin degludec im Vergleichsarm bei allen Patienten statt zu einer Therapieeskalation zu einer Reduktion der Insulindosis. Alle Patienten hatten gemäß Einschlusskriterien der Studie vor Studienbeginn eine Basalinsulindosis zwischen 20 und 40 Einheiten und der Median ihrer täglichen Insulindosis lag je nach Insulintyp zwischen 28 und 30 Einheiten. Zudem war in der Studie eine Steigerung der Insulin-degludec-Dosis nur bis zu einer täglichen Maximaldosis von 50 Einheiten erlaubt. In der Fachinformation von Insulin degludec wird hingegen bei Umstellung von einem anderen Basalinsulin als Startdosis die bisherige Dosis vorgeschlagen und es ist keine tägliche maximale Dosis festgelegt [12].

Zur Erklärung legt der pU in Abschnitt 4.3.1.2.1 (Modul 4 A) dar, dass die Studie DUAL II den zusätzlichen Effekt der Liraglutid-Komponente von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec demonstrieren sollte. Aus diesem Grund sei auch die gleiche Maximaldosis von 50 Dosisschritten bzw. Einheiten festgelegt worden, die der zugelassenen täglichen Maximaldosis von Insulin degludec/Liraglutid entspräche. Eine identische Startdosis würde es zudem ermöglichen, eine adäquate Verblindung der Studienmedikation aufrechtzuerhalten. Dieses Vorgehen mag zwar dazu geeignet sein, den für die Zulassung notwendigen Nachweis einer Wirksamkeit der Liraglutid-Komponente zu führen, es führt jedoch ebenfalls dazu, dass die Studie DUAL II für die vorliegende Fragestellung der Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet ist.

Zusammenfassend wurde auch in der Studie DUAL II die Frage der Zulassung (Wirksamkeit: Eskalation mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Fortführung bzw. sogar Reduktion der unzureichenden Therapie), nicht jedoch die Fragestellung der Nutzenbewertung (Zusatznutzen: Eskalation mit Insulin degludec/Liraglutid vs. Eskalation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) untersucht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie DUAL II nicht umgesetzt

In der Studie DUAL II wurde zudem die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Der G-BA hat für die Patienten, bei denen orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, Humaninsulin + ggf. Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Patienten im Vergleichsarm haben als Insulinkomponente das Insulinanalogon Insulin degludec erhalten. Wie in den Abschnitten 2.2 und 2.6.1 dargelegt, würden zwar auch Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die im Vergleichsarm als Insulinkomponente das Insulinanalogon Insulin detemir oder Insulin glargin untersuchen (sofern die Studien nicht auf Folgekomplikationen ausgerichtet waren). Diese Übertragbarkeitsannahme auf Humaninsulin gilt jedoch nicht für das Insulinanalogon Insulin degludec.

Angaben zum Studiendesign und zur Studienpopulation der Studien DUAL II und DUAL V finden sich in Anhang A, Tabelle 13 bis Tabelle 15.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung A2 – Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD für Patienten, bei denen orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen – liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine geeignete Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ist ein Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD – für Patienten, bei denen orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen – gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + ggf. Metformin) nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber den beiden Insulinanaloga Insulin degludec bzw. Insulin glargin ab.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Insulin degludec/Liraglutid ergibt sich im Vergleich zu der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie der in Tabelle 6 dargestellte Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 6: Insulin degludec/Liraglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
	Kombination mit oralen Antidiabetika:		
A1	▪ wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)	Zusatznutzen nicht belegt
A2	▪ wenn orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Humaninsulin + ggf. Metformin (Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert.)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie			

Diese Bewertung weicht von der des pU ab, der für Insulin degludec/Liraglutid anhand der von ihm eingeschlossenen Studien jeweils einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Der pU bearbeitet beide Fragestellungen (A1 und A2) in einem gemeinsamen Modul 3 A sowie in einem gemeinsamen Modul 4 A seines Dossiers. Die Angaben des pU zu beiden Fragestellungen werden nachfolgend gemeinsam kommentiert. Sofern einzelne Passagen nur eine der beiden Fragestellungen betreffen, ist das jeweils kenntlich gemacht.

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt in Abschnitt 3.1.1 (Modul 3 A) zunächst die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß der Festlegung des G-BA:

- Fragestellung A1: wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht: Metformin + Humaninsulin
(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)
- Fragestellung A2: wenn orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen: Humaninsulin + ggf. Metformin
(Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert).

In Abschnitt 3.1.2 (Modul 3 A) gibt der pU jedoch an, hiervon abweichend Insulinanaloga als Vergleichstherapie heranzuziehen. Der pU stützt sich hierbei auf die Spezifikation des G-BA, dass bei der Nutzenbewertung ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt wird, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin gegeben ist.

Übertragbarkeit von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin

Zur Begründung der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit lang wirksamen Insulinanaloga auf Humaninsulin verweist der pU auf eine Reihe von Quellen, um zu belegen, dass Insulinanaloga für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gleichwertig bzw. mit Humaninsulin vergleichbar seien [3,13-15] und einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen aufwiesen [16,17]. Alle vom pU hierzu genannten Quellen beziehen sich auf die Insulinanaloga Insulin glargin und Insulin detemir. Er führt außerdem aus, dass mit den Ergebnissen der Langzeitstudie ORIGIN [13] und der Nachfolgestudie ORIGINALE [14] nun zum ersten Mal Langzeitdaten für das Insulinanalogon Insulin glargin u. a. zu kardiovaskulären Endpunkten vorlägen.

Dem pU wird hinsichtlich der Festlegung von Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht gefolgt. Die vorliegende Evidenz zu Langzeitdaten stützt Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Auch die vom pU angeführten Studien ORIGIN und

ORIGINALE erlauben keine Aussagen zu Folgekomplikationen unter Behandlung mit Insulin glargin im Vergleich zu Humaninsulin, da diese Fragestellung dort nicht untersucht wurde.

Wegen fehlender Daten zu Folgekomplikationen kann nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte kann auf Basis der IQWiG-Bewertung [3] jedoch eine Übertragbarkeit für die beiden Insulinanaloga Insulin detemir und Insulin glargin angenommen werden. Studien zum Vergleich mit den in der genannten IQWiG-Bewertung untersuchten Insulinanaloga, die nicht auf Folgekomplikationen ausgerichtet sind, werden daher für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Übertragbarkeit von Studien mit dem Insulinanalogon Insulin degludec auf Humaninsulin

Der pU argumentiert des Weiteren in Abschnitt 3.1.2 (Modul 3 A), dass grundsätzlich alle lang wirksamen Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kämen und damit auch Insulin degludec.

Der pU verweist hierzu auf eine Reihe von Quellen, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien zu Insulinanaloga untereinander zu belegen [3,12,18-25]. Dabei zitiert der pU 5 Publikationen [19-23] – jeweils Meta-Analysen – in denen die Vergleichbarkeit bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec und Insulin glargin bestätigt worden sei. Aus den Publikationen Ratner 2012 [23] und Freemantle 2013 [19] leitet der pU zudem „komparative Vorteile“ von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin für einzelne Endpunkte ab. Ein weiteres Argument, das der pU zur Übertragbarkeit anführt, ist, dass Insulin degludec den gleichen Wirkmechanismus am Insulinrezeptor habe wie Humaninsulin und andere Insulinanaloga und zu denselben pharmakologischen Effekten führe [12,25].

Der Argumentation des pU zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der 3 Insulinanaloga untereinander wird nicht gefolgt, da der pU diese im Dossier nicht ausreichend gezeigt hat. So geht aus den Ausführungen des pU nicht hervor, dass die vorgelegte Evidenz zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga untereinander auf einer systematischen Recherche beruht. Auch die 5 vorgelegten Publikationen (Meta-Analysen) selbst, auf die sich die Argumentation des pU hauptsächlich stützt, sind nach den vorliegenden Informationen keine systematisch recherchierten Übersichten, die zudem nur Ergebnisse für einzelne Endpunkte enthalten. Darüber hinaus belegt das Vorhandensein vergleichbarer Wirkmechanismen oder pharmakologischer Effekte nicht die Annahme der Übertragbarkeit.

Zusammenfassend hat der pU die Übertragbarkeit von Insulin degludec auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin nicht gezeigt. Studien im Vergleich mit Insulin degludec werden daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Ausweitung der Patientenpopulation in Fragestellung A1 durch den pU

In Abschnitt 3.1.1 (Modul 3 A) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU dar, dass er mit den Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie das zugelassene Indikationsgebiet nicht vollständig abgebildet sehe. Abweichend schließt er in seine Fragestellung A1 zusätzlich Patienten ein, die bisher lediglich eine Monotherapie mit oralen Antidiabetika erhalten haben. Diesem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, da die Unterteilung des Anwendungsgebiets gemäß G-BA nachvollziehbar ist und von aktuellen Leitlinienempfehlungen wie der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes [5] gestützt wird. Ausführlichere Erläuterungen zur Abgrenzung der Populationen finden sich im nachfolgenden Abschnitt 2.6.2.1.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)**2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens für die Intervention Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Patientenpopulation) zu bewerten. Die Bewertung soll laut pU auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Studientypen) basieren und im Vergleich zu Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin (zweckmäßige Vergleichstherapie) in Bezug auf patienten-relevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse) durchgeführt werden.

Die Fragestellung des pU ist weitgehend nachvollziehbar und umfasst Fragestellung A1 (wenn OAD zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen) und Fragestellung A2 (wenn OAD und Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen). Den Einschlusskriterien des pU wird ebenfalls weitgehend gefolgt. Abweichungen des pU zur vorliegenden Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Population / Intervention

Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) wie auch in Modul 3 A (Abschnitt 3.1.1), dass er in Fragestellung A1 das zugelassene Indikationsgebiet durch die Festlegung des G-BA nicht vollständig abgebildet sehe. Gemäß Zulassung wird Insulin degludec/Liraglutid angewendet:

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

Der pU interpretiert die zugelassene Indikation A1 dahin gehend, dass Insulin degludec/Liraglutid ebenfalls nach Versagen einer Monotherapie mit OAD eingesetzt werden kann und weitet Fragestellung A1 auf diese Patienten aus.

Der G-BA hat die Indikation A1 hingegen festgelegt für:

- Patienten, bei denen eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht (Fragestellung A1).

Der G-BA geht hierbei davon aus, dass in der antidiabetischen Therapiesituation, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird, eine alleinige orale antidiabetische Therapie nicht infrage kommt. Dieser Einschätzung folgt der pU. Er argumentiert jedoch, dass der Einsatz von Insulin degludec/Liraglutid bei Patienten nach Versagen einer OAD-Monotherapie durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency [EMA]) auf Nachfrage bestätigt worden sei. Dies steht jedoch im Kontrast zu den Angaben der EMA im European Public Assessment Report (EPAR). Darin äußert sie sich kritisch zur Anwendung von Insulin degludec/Liraglutid nach dem Versagen einer Monotherapie mit OAD in der Studie 3697 (DUAL I). So sei die eingeschlossene Population möglicherweise nicht gänzlich repräsentativ für die Patienten, bei denen eine Insulintherapie erwogen werde, da Patienten nicht als geeignet für eine Insulintherapie erachtet werden können, wenn sie nicht mindestens auf 2 orale Antidiabetika unzureichend angesprochen haben [26].

Hingegen ist die Festlegung der Indikation durch den G-BA nachvollziehbar und wird durch aktuelle Leitlinienempfehlungen gestützt: Gemäß Algorithmus der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes [5] ist es nicht vorgesehen, nach dem Versagen einer Pharmaka-Monotherapie, Patienten mit einer Kombination aus 3 Wirkstoffen weiter zu behandeln, wie beispielsweise mit einer zusätzlichen Gabe der fixen Kombination von Insulin degludec/Liraglutid zu einem OAD. Laut Therapiealgorithmus der NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes soll nach Versagen einer Pharmaka-Monotherapie entweder die Therapie mit einer Pharmaka-Zweifachkombination (z. B. 2 OAD oder Insulin + Metformin) oder die alleinige Gabe von Insulin erfolgen. Daher erscheint auch die Beantwortung der Fragestellung A1 des pU mit einer Population, deren Blutzucker mit einer OAD-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert ist, nicht sinnvoll.

Auch die weitere Argumentation des pU, dass für die Nutzenbewertung durchgeführte Post-hoc-Subgruppenanalysen bezüglich des Subgruppenmerkmals „Vorangegangene anti-diabetische Medikation“ keine Belege für eine Effektmodifikation zeigten, ist ohne Relevanz. In der vom pU für Fragestellung A1 vorgelegten Studie (DUAL I), auf der diese Subgruppenanalyse basiert, waren keine für die vorliegende Bewertung relevanten Patienten eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.3.1).

Dem Vorgehen des pU, auch Patienten, deren Blutzucker mit einer Monotherapie mit OAD nicht ausreichend kontrolliert ist, in die Fragestellung A1 einzuschließen, wird nicht gefolgt.

Vergleichstherapie

Der pU beschreibt in seiner Fragestellung, Insulinanaloga statt Humaninsulin als Vergleichstherapie heranzuziehen. Da er seine Einschlusskriterien nicht auf Insulinanaloga beschränkt, sondern auch nach Studien zum Vergleich mit Humaninsulin recherchiert, hat dies keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.1) wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Der pU führt in seiner Liste der Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 6 Studien auf, von denen er 3 Studien (DUAL I inkl. Extension, DUAL II und DUAL V) als relevant für seine Fragestellungen A1 oder A2 erachtet. In der Liste des pU fehlt die Studie 3851 (DUAL III, NCT01676116), obwohl aus dem EPAR zu Insulin degludec/Liraglutid hervorgeht, dass diese Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurde [25]. Der pU identifiziert diese Studie jedoch in seiner Suche in Studienregistern, bewertet sie aber als nicht relevant für die vorliegenden Fragestellungen. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt. Das Fehlen der Studie 3851 (DUAL III) in der Studienliste des pU hat damit keine Konsequenz für die vorliegende Bewertung.

Es gibt keinen weiteren Hinweis, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Der pU beschreibt in Modul 4 A in Abschnitt 4.3.1.1.1 (Modul 4 A), dass neben den von ihm gelisteten Studien mit der Fixkombination Insulin degludec/Liraglutid auch Studien (NN1250-3944 und NN1250-3948) mit der freien Kombination der beiden Wirkstoffe vorlägen. Der pU argumentiert des Weiteren, dass für einen etwaigen Einschluss von Studien mit einer freien Kombination entscheidend sei, dass die in diesen Studien gegebenen Dosierungen durch die Fixkombination dargestellt werden können und führt aus, warum dies in den beiden Studien nicht gegeben ist.

Der Argumentation des pU wird gefolgt. Grundsätzlich können auch Studien mit der freien Kombination für die Nutzenbewertung der Fixkombination herangezogen werden. Voraussetzung ist jedoch eine vergleichbare Dosierung zwischen den unterschiedlichen Zubereitungen.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine relevanten Studien von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Fragestellung A1

Der Studienpool des pU besteht für Fragestellung A1 aus der Studie DUAL I (inkl. Extension). Die Studie ist aus den in den Abschnitten 2.3.1 und 2.6.1 beschriebenen Gründen

nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.

Fragestellung A2

Der Studienpool des pU besteht für Fragestellung A2 aus den Studien DUAL II und DUAL V. Beide Studien sind aus den in den Abschnitten 2.4.1 und 2.6.1 beschriebenen Gründen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine geeigneten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden deshalb nicht kommentiert.

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD herangezogen.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf die 3 von ihm eingeschlossenen Studien. Für die Fragestellung A1 bezieht sich der pU auf

die Studie DUAL I (inkl. Extension) und für die Fragestellung A2 bezieht er sich auf die 2 Studien DUAL II und DUAL V.

Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant und werden daher nicht kommentiert.

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung A1

Auf Basis der Studie DUAL I (inkl. Extension) beansprucht der pU für Fragestellung A1 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid für die von ihm in seiner Fragestellung betrachtete Population der Patienten, bei denen eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht (einschließlich Patienten, bei denen eine orale antidiabetische Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senkt).

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, da die vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD für die bewertungsrelevante Fragestellung (Patienten, bei denen eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht) nicht geeignet sind (siehe Abschnitte 2.2, 2.3.1, 2.6.1 und 2.6.2.1).

Fragestellung A2

Auf Basis der Studien DUAL II und DUAL V beansprucht der pU für Fragestellung A2 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid für Patienten, bei denen orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, da die vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD für Fragestellung A2 nicht geeignet sind (siehe Abschnitte 2.2, 2.4.1, 2.6.1 und 2.6.2.1).

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD eingesetzt.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD herangezogen.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien für Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD im Vergleich zu den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien in die Bewertung eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 wird vom pU nachvollziehbar dargestellt. Laut Fachinformation [4] kann Insulin degludec/Liraglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei erwachsenen Patienten angewendet werden, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein (Anwendungsgebiet A1) oder in Kombination mit Basalinsulin (Anwendungsgebiet A2) den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.

Die Zielpopulation für Anwendungsgebiet A1 umfasst nach Auffassung des pU Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Therapie mit oralen Antidiabetika allein oder in Kombination. Laut G-BA beinhaltet das Anwendungsgebiet A1 ausschließlich Patienten, die bereits mit einer Kombination aus oralen Antidiabetika therapiert werden. Dieser Auffassung folgt das Institut auch aufgrund des Therapieschemas in der Nationalen VersorgungsLeitlinie [5].

Die Zielpopulation für Anwendungsgebiet A2 umfasst nach Auffassung des pU Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Therapie mit oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu anderen Basalinsulinen durch das flache Wirkprofil ein geringeres Hyperglykämierisiko aufweist und zu einer signifikanten Gewichtsreduktion sowie einer verbesserten Lebensqualität führt.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU erläutert, dass es nur eingeschränkt Daten zur Epidemiologie gibt. Er bezieht sich daher auf Angaben zur GKV-Zielpopulation aus Beschlüssen zu Antidiabetika des G-BA.

Der pU zieht die vom G-BA festgelegten Patientenzahlen für die in Tabelle 7 dargestellten verschiedenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe Canagliflozin und Lixisenatid heran. Die Anzahl der GKV-Patienten ergibt sich als Summe der Patientenzahlen in diesen Anwendungsgebieten für jeden der beiden Wirkstoffe.

Der pU verweist auf die G-BA-Beschlüsse von Canagliflozin [27] und Lixisenatid [28].

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU

Patientengruppe^a Canagliflozin [27]	GKV- Zielpopulation im Beschluss des G-BA zu Canagliflozin [27]	Patientengruppe^a Lixisenatid [28]	GKV- Zielpopulation im Beschluss des G-BA zu Lixisenatid [28]
Fragestellung A1: Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht			
in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) (Kombination mit Metformin)	468 700	Add-on-Kombinations- therapie mit Metformin	634 600
in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)	35 900	Add-on-Zweifachkombi- nation mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin)	35 900
in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln	77 400	Add-on-Dreifachkombi- nation mit oralen Antidiabetika	62 400
Gesamt	582 000	Gesamt	732 900
Fragestellung A2: Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen			
in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)	450 000–650 000	Add-on-Kombination mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin)	170 100
Gesamt	650 000	Gesamt:	170 100
a: Kodierung des pU im Dossier G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU pharmazeutischer Unternehmer			

Der pU geht für das Anwendungsgebiet A1 von 582 000 bis 732 900 Patienten aus. Für das Anwendungsgebiet A2 gibt er eine Spanne von 170 100 bis 650 000 Patienten an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar. Jedoch stimmen die zitierten Patientenzahlen nicht mit den Anwendungsgebieten von Insulin degludec/Liraglutid überein.

Die für das Anwendungsgebiet A1 herangezogenen Beschlüsse beziehen sich ausschließlich auf Kombinationen von oralen Antidiabetika (außer Insulin). Relevant für die Zielpopulation von Insulin degludec/Liraglutid sind nur die Patienten, bei denen die orale antidiabetische Kombinationstherapie nicht ausreicht bzw. die bereits eine Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin erhalten. Erstere sind vom pU nicht separat ausgewiesen und Letztere sind in der

angegebenen Zielpopulation von Anwendungsgebiet A1 nicht erfasst. Die Anzahl der GKV-Patienten wird daher als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

Auch die für das Anwendungsgebiet A2 zitierten Patientenzahlen passen nicht zu dem betrachteten Anwendungsgebiet. Relevant für die Zielpopulation von Insulin degludec/Liraglutid sind die Patienten, bei denen die orale antidiabetische Kombinationstherapie mit Basalinsulin nicht ausreicht bzw. die bereits eine Kombinationstherapie mit einem Bolusinsulin erhalten. Aufgrund der Nichtberücksichtigung von Patienten, die bereits eine Kombinationstherapie mit Bolusinsulin erhalten, stellt die Untergrenze im Abgleich mit den Angaben zur Zielpopulation bei A14-13 [29] eine Unterschätzung dar. Die Obergrenze stellt eine Überschätzung dar, da hier alle Patienten mit einer Insulintherapie enthalten sind.

Die Fachinformation beinhaltet zudem die Einschränkung, dass bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung die Gabe von Insulin degludec/Liraglutid nicht empfohlen wird [4]. Dies berücksichtigt der pU insgesamt nicht.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einem Anstieg der Prävalenz aus. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Behandlungsdauer der Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid und den zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Diese Angaben entsprechen den Fachinformationen [30-34].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien Humaninsulin und Metformin entsprechen den Fachinformationen.

Für die Berechnung der Humaninsulindosis wird ein durchschnittlicher Insulinbedarf von 0,5 bis 1,0 Internationalen Einheiten (IE) pro kg und ein Körpergewicht von 90 kg zugrunde gelegt. Pro Gabe wird ein Verbrauch zwischen 45 und 90 IE berechnet. Für die Berechnung von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln sollte grundsätzlich ein durch-

schnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2013“ angenommen werden [35] und keine indikationsspezifischen Durchschnittswerte. Der Humaninsulinverbrauch wurde daher vom pU zu hoch angesetzt.

3.2.3 Kosten

Insulin degludec/Liraglutid ist erstmals mit dem Stand 01.05.2015 in der Lauer-Taxe gelistet. Den Apothekenverkaufspreis von Insulin degludec/Liraglutid stellt der pU korrekt dar: 305,25 € pro Packung à 5 Spritzen mit 300 IE Insulin degludec und 10,8 mg Liraglutid. Der Apothekenrabatt von 1,77 € sowie der Rabatt nach § 130a SGB V werden berücksichtigt. Die Kosten pro Packung nach Abzug dieser Rabatte betragen 287,19 €.

Die Kosten für Humaninsulin und Metformin stellen eine leichte Überschätzung dar, da der pU den entsprechenden Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V nicht berücksichtigt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bei der Anwendung von Humaninsulin werden zusätzliche Kosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln angesetzt. Die Kostenberechnung ist nachvollziehbar. Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie bei Humaninsulin Kosten für Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden. Die Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient betragen für das zu bewertende Arzneimittel 698,82 € bis 3494,12 € (Anwendungsgebiet A1) und 1118,12 € bis 3494,12 € (Anwendungsgebiet A2). Diese Angaben sind plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient betragen für die zweckmäßige Vergleichstherapie von Anwendungsgebiet A1 (Metformin plus Humaninsulin) und Anwendungsgebiet A2 (Humaninsulin plus ggf. Metformin) 693,34 € bis 1243,41 €.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU schätzt abweichend von den Angaben zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, dass 26 200 Patienten im Jahr 2015 mit Insulin degludec/Liraglutid behandelt werden, von denen 7900 im Anwendungsgebiet A1 und 18 300 Patienten im Anwendungsgebiet A2 diese Therapie erhalten. Er geht weiterhin davon aus, dass sich die Anzahl der Patienten, die Insulin degludec/Liraglutid bekommen, in den nächsten Jahren erhöht.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar. Jedoch stimmen die zitierten Patientenzahlen nicht mit den Anwendungsgebieten von Insulin degludec/Liraglutid überein. Die Angabe zu Anwendungsgebiet A1 umfasst Patienten, die eine Zweifachkombination von

oralen Antidiabetika erhalten. Relevant sind jedoch Patienten, bei denen die orale antidiabetische Kombinationstherapie nicht ausreicht. Dagegen werden Patienten, die bereits eine Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin erhalten nicht berücksichtigt. Die Angabe für Anwendungsgebiet A2 ist zu wenig differenziert und somit zu weit gefasst. Relevant für die Zielpopulation von Insulin degludec/Liraglutid sind nur die Patienten, bei denen die orale antidiabetische Kombinationstherapie mit Basalinsulin nicht ausreicht bzw. die bereits eine Kombinationstherapie mit einem Bolusinsulin erhalten. Weiterhin berücksichtigt der pU nicht, dass die Gabe von Insulin degludec/Liraglutid bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung laut Fachinformation nicht empfohlen wird.

Die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel sind korrekt. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Humaninsulin wird von einem zu hohen Verbrauch ausgegangen.

Konsequenterweise sollten für Insulin neben Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen und Insulinpens bzw. Kolbenspritzen nach weiterer Interpretation der Fachinformation berücksichtigt werden.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.6, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers macht der pU Angaben zu den Wirkmechanismen von Insulin degludec und Liraglutid sowie zu den Eigenschaften der Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. Fach- und Gebrauchsinformation, Informationen zum Risk-Management-Plan sowie Anhang IIB des EPAR) ergeben. Die Angaben des pU sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

Ein Anhang IV des EPAR liegt nicht vor, sodass in Abschnitt 3.4.3 des Dossiers keine Angaben erforderlich sind. Der pU stellt in diesem Abschnitt den Inhalt des Anhangs IID des EPAR (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) dar.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Insulin degludec/Liraglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
	Kombination mit oralen Antidiabetika:		
A1	▪ wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)	Zusatznutzen nicht belegt
A2	▪ wenn orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Humaninsulin + ggf. Metformin (Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert.)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Insulin degludec/Liraglutid	Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht (Fragestellung A1)	582 000–732 900	Die für Fragestellung A1 herangezogenen Beschlüsse des G-BA beziehen sich ausschließlich auf die Kombination von oralen Antidiabetika. Relevant für die Zielpopulation von Insulin degludec/Liraglutid sind nur die Patienten, bei denen die orale antidiabetische Kombinationstherapie nicht ausreicht. Dagegen kommen jedoch auch Patienten infrage, die bereits eine Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin erhalten. Die Anzahl der GKV-Patienten wird daher als nicht quantifizierbar eingeschätzt. Weiterhin berücksichtigt der pU nicht, dass die Gabe von Insulin degludec/Liraglutid bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung laut Fachinformation nicht empfohlen wird.
Insulin degludec/Liraglutid	Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (Fragestellung A2)	170 100–650 00	Relevant für die Zielpopulation von Fragestellung A2 sind nur die Patienten, bei denen die orale antidiabetische Kombinationstherapie mit Basalinsulin nicht ausreicht bzw. die bereits eine Kombinationstherapie mit einem Bolusinsulin erhalten. Aufgrund der Nichtberücksichtigung von Patienten, die bereits eine Kombinationstherapie mit Bolusinsulin erhalten, stellt die Untergrenze im Abgleich mit den Angaben zur Zielpopulation bei A14-13 eine Unterschätzung dar. Die Obergrenze stellt eine Überschätzung dar, da hier alle Patienten mit einer Insulintherapie enthalten sind. Weiterhin berücksichtigt der pU nicht, dass die Gabe von Insulin degludec/Liraglutid bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung laut Fachinformation nicht empfohlen wird.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Fragestellung A1			Die Jahrestherapiekosten für Insulin degludec/Liraglutid sind nachvollziehbar und plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Humaninsulin in Kombination mit Metformin stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt und bei Humaninsulin von einem zu hohen Verbrauch ausgeht. Bei der Berücksichtigung dieser Punkte ergeben sich 589,98,02 € bis 1035,44 € für Metformin + Humaninsulin.
Insulin degludec/Liraglutid + OAD	Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	698,82–3494,12 (+ Kosten für OAD)	
Metformin + Humaninsulin		693,34–1243,41	
Humaninsulin ^b		658,84–1139,93	
Fragestellung A2			
Insulin degludec/Liraglutid + OAD	Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn orale	1118,12–3494,12 (+ Kosten für OAD)	
Humaninsulin + ggf. Metformin	Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle	693,34–1243,41	
Humaninsulin ^c	nicht ausreichen	658,84–1139,93	
a: Angaben des pU b: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen. c: Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICT: intensivierte Insulintherapie; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Aus der Fach- und Gebrauchsinformation von Xultophy können folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung entnommen werden:

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

Xultophy wird einmal täglich durch subkutane Injektion in Dosisschritten (ein Dosisschritt enthält 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid) gegeben und kann tageszeitunabhängig angewendet werden, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit. Patienten, die eine Dosis vergessen haben, werden angewiesen, sich diese zu geben, sobald sie es bemerken, und anschließend zu ihrem gewohnten einmal täglichen Dosierungsschema zurückzukehren. Es müssen immer mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen. Dies gilt auch dann, wenn eine Verabreichung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist. Die Tageshöchstdosis von Xultophy beträgt 50 Dosisschritte (50 Einheiten Insulin degludec und 1,8 mg Liraglutid).

Xultophy muss entsprechend des Bedarfes des einzelnen Patienten dosiert werden. Xultophy kann zusätzlich zu einer bestehenden oralen antidiabetischen Behandlung gegeben werden. Die empfohlene anfängliche Dosis von Xultophy beträgt hier 10 Dosisschritte (10 Einheiten Insulin degludec und 0,36 mg Liraglutid). Vor Aufnahme der Xultophy Therapie muss eine Basalinsulintherapie abgesetzt werden. Bei der Umstellung von einer Basalinsulintherapie beträgt die empfohlene anfängliche Dosis von Xultophy 16 Dosisschritte (16 Einheiten Insulin degludec und 0,6 mg Liraglutid) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die empfohlene anfängliche Dosis sollte nicht überschritten werden.

In den verschiedenen Abschnitten der Fach- und Gebrauchsinformation von Xultophy sind alle Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beschrieben. Die Beachtung der zugelassenen Indikation, Dosierung und Art der Anwendung, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Informationen zur Überdosierung ist die Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung des Arzneimittels.

Gemäß der Angaben in Anhang II des EPAR in

- Abschnitt B (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) handelt es sich bei Xultophy um ein Arzneimittel das der Verschreibungspflicht unterliegt.*
- Abschnitt C (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) sind für Xultophy regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen*

In der Zusammenfassung des EU-Risiko-Management-Plans wird als Maßnahme zur Risikominimierung (siehe Tabelle „risk minimisation measures“ im EU-Risiko-Management-Plans) vorgesehen, dass vor der Markteinführung ein Schulungspaket zur Verfügung gestellt wird. Das Schulungspaket ist vorgesehen für alle Ärzte und medizinisches Fachpersonal, von denen erwartet wird, dass sie in die Behandlung und das Management von Diabetespatienten involviert sein werden und für alle Apotheker, von

denen erwartet wird, dass sie Xultophy abgeben werden. Der finale Inhalt und die Modalitäten zur Verteilung der Schulungsmaterialien zusammen mit dem Kommunikationsplan mit der nationalen Zulassungsbehörde in jedem Mitgliedsstaat sind vor der Versendung des Schulungspaketes im betreffenden Mitgliedsstaat abzustimmen. Novo Nordisk muss sicherstellen, dass das medizinische Fachpersonal darüber informiert ist, dass alle Patienten, denen Xultophy verschrieben wurde, vor der Verschreibung bzw. der Abgabe von Xultophy in der korrekten Anwendung des Fertigpens geschult werden müssen.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-03; Version 1.1 [online]. 26.02.2009 [Zugriff: 03.07.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.
4. Novo Nordisk. Xultophy: Fachinformation [online]. 09.2014 [Zugriff: 04.05.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes; Langfassung; Version 4 [online]. 11.2014 [Zugriff: 04.05.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11.pdf.
6. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(11): 885-893.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage III: Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Bundesanzeiger* 2010; 62(175): 3855.
8. Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Bottcher SG et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 2014; 37(11): 2926-2933.
9. Novo Nordisk. A trial comparing the efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes mellitus (DUAL V): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 10.11.2014 [Zugriff: 30.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01952145>.

10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach; update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58(3): 429-442.
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35(6): 1364-1379.
12. Novo Nordisk. Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 06.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319-328.
14. Punthakee Z, Tyrwhitt J, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H et al. Outcome reduction with an initial glargine intervention and legacy effects (ORIGINALE). *Diabetologia* 2014; 57(1 Suppl): 1270.
15. 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.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse; lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [online]. 18.03.2010 [Zugriff: 18.06.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse; lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Bundesanzeiger* 2010; (103): 2422.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1,2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V; Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Nummer 33 und 33a [online]. 21.02.2013 [Zugriff: 07.05.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2209/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga_TrG.pdf.
19. Freemantle N, Meneghini L, Christensen T, Wolden ML, Jendle J, Ratner R. Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36) compared with insulin glargine in people with Type 2 diabetes starting on basal insulin: a meta-analysis of phase 3a trials. *Diabet Med* 2013; 30(2): 226-232.

20. Freemantle N, Evans M, Christensen T, Wolden ML, Bjorner JB. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(6): 564-571.
21. Rodbard HW, Gough S, Lane W, Korsholm L, Bretler DM, Handelsman Y. Reduced risk of hypoglycemia with insulin degludec versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes requiring high doses of Basal insulin: a meta-analysis of 5 randomized begin trials. *Endocr Pract* 2014; 20(4): 285-292.
22. Monami M, Mannucci E. Efficacy and safety of degludec insulin: a meta-analysis of randomised trials. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(4): 339-342.
23. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(2): 175-184.
24. European Medicines Agency. Tresiba: summary of opinion (initial authorisation) [online]. 18.10.2012 [Zugriff: 09.05.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002498/WC500134060.pdf.
25. European Medicines Agency. Tresiba: European public assessment report [online]. 20.09.2012 [Zugriff: 12.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002498/WC500139010.pdf.
26. European Medicines Agency. Xultophy: European public assessment report [online]. 24.07.2014 [Zugriff: 04.05.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002647/WC500177659.pdf.
27. 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; Canagliflozin [online]. 04.09.2014 [Zugriff: 05.11.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2061/2014-09-04_AM-RL-XII_Canagliflozin_2014-03-15-D-101.pdf.
28. 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; Lixisenatid [online]. 05.09.2013 [Zugriff: 25.02.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_BAnz.pdf.

29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-13 [online]. 30.07.2014 [Zugriff: 22.07.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 230). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
30. Sanofi. Euglucon N: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 03.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Merck. Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 06.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Sanofi. Insuman Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone [online]. 12.2013 [Zugriff: 03.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Sanofi. Insuman Rapid 100 I. E./ml Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 03.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Sanofi. Amaryl: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 03.07.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsrelevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen; Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 12.01.2015]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.

Anhang A – Charakterisierung der Studien DUAL I, DUAL II und DUAL V**Fragestellung A1 – Studie DUAL I**

Tabelle 11, Tabelle 12 und Tabelle 13 beschreiben die Studie DUAL I.

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec/Liraglutid + Metformin ± Pioglitazon vs. Insulin degludec + Metformin ± Pioglitazon (Fragestellung A1)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
DUAL I, inkl. Extension (NN9068-3697)	RCT, offen, parallel	erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle ($7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$) unter Therapie mit Metformin ± Pioglitazon und einem BMI $\leq 40 \text{ kg/m}^2$	IDegLira ^b (N = 834) ^c IDeg ^b (N = 414) ^c Lira ^b (N = 415)	- Screening: 2 Wochen - Hauptstudie - Behandlungsphase: 26 Wochen - Nachbeobachtung: 1 Woche ± 3 Tage (für Patienten, die nicht an der Extension teilgenommen haben) - Extension - Behandlungsphase: 26 Wochen - Nachbeobachtung: 1 Woche ± 3 Tage	weltweit in 271 Studienzentren: Australien, Deutschland, Finnland, Indien, Irland, Italien, Kanada, Malaysia, Mexiko, Russland, Singapur, Slowakei, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Ungarn, USA und Vereinigtes Königreich 05/2011–05/2012	primär: HbA1c-Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 sekundär: Morbidität, Hypoglykämien, UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: jeweils in Kombination mit Metformin ± Pioglitazon c: Studienarme, die der pU zur Bewertung herangezogen hat. BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; Lira: Liraglutid; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – Insulin degludec/Liraglutid + Metformin ± Pioglitazon vs. Insulin degludec + Metformin ± Pioglitazon (Fragestellung A1)

Studie	Intervention	Vergleich												
DUAL I, inkl. Extension	Hauptstudie: Insulin degludec/Liraglutid, 1-mal/Tag, subkutan, zur gleichen Tageszeit Startdosis: 10 Dosisschritte (entspricht 10 Einheiten IDeg und 0,36 mg Lira) + Metformin ± Pioglitazon (wie unter OAD-Begleitmedikation beschrieben) Extensionsphase: Fortsetzung der Therapie gemäß Hauptstudie <u>Titration, Dosiserhöhung:</u> ■ zielwertbasierte Titration^a anhand der Nüchternplasmaglukose (2-mal/Woche immer in Höhe von 2 Dosisschritten bzw. Einheiten) nach dem folgendem Schema: <table> <tr> <th colspan="2">mittlere Nüchternplasmaglukose mmol/l mg/dl</th><th>Dosisanpassung (Dosisschritte oder Einheiten)</th></tr> <tr> <td>< 4</td><td>< 72</td><td>-2</td></tr> <tr> <td>4,5–5,0</td><td>72–90</td><td>0</td></tr> <tr> <td>> 5,0</td><td>> 90</td><td>+2</td></tr> </table> ■ Nach Entscheidung des Prüfarztes konnte von diesem Dosierungsschema abgewichen werden (z. B. bei Hypoglykämiesymptomen). ■ Die max. zulässige Dosis betrug für Insulin degludec/Liraglutid 50 Dosisschritte. Für Insulin degludec wurde keine max. zulässige Dosis festgelegt. <u>Vorbehandlung:</u> mind. 90 Tage vor dem Screening 1–2 OAD bei einer stabilen Tagesdosis, entweder: ■ Metformin ≥ 1500 mg oder max. verträgliche Dosierung ■ oder Metformin ≥ 1500 mg oder max. verträgliche Dosierung + Pioglitazon ≥ 30 mg <u>OAD-Begleitmedikation^b:</u> ■ Fortsetzung der OAD-Therapie mit Metformin ± Pioglitazon während der gesamten Studiendauer mit der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie vor der Studie. ■ Eine Dosisreduktion war aus Sicherheitsgründen erlaubt. <u>verbotene Begleitmedikation:</u> ■ Einnahme von Medikamenten (außer OAD), die nach Entscheidung des Prüfarztes den Blutzuckerspiegel beeinflussen könnten (z. B. systemische Kortikosteroide)	mittlere Nüchternplasmaglukose mmol/l mg/dl		Dosisanpassung (Dosisschritte oder Einheiten)	< 4	< 72	-2	4,5–5,0	72–90	0	> 5,0	> 90	+2	Hauptstudie: Insulin degludec, 1-mal/Tag, subkutan, zur gleichen Tageszeit Startdosis: 10 Einheiten IDeg +
mittlere Nüchternplasmaglukose mmol/l mg/dl		Dosisanpassung (Dosisschritte oder Einheiten)												
< 4	< 72	-2												
4,5–5,0	72–90	0												
> 5,0	> 90	+2												
a: basierend auf dem Mittelwert dreier vorangegangener NPG-Selbstmessungen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen b: Die Begleitmedikation mit Metformin und Pioglitazon richtete sich nach der lokalen Zulassung in den Ländern der Studienteilnehmer. DPP-IV: Dipeptidylpeptidase-IV; IDeg: Insulin degludec; Lira: Liraglutid; max.: maximal; mind.: mindestens; NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SU: Sulfonylharnstoff; vs.: versus														

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec/Liraglutid + Metformin ± Pioglitazon vs. Insulin degludec + Metformin ± Pioglitazon (Fragestellung A1)

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Asiatisch / Andere] %	Gewicht [kg] MW (SD)	BMI [kg/m ²] MW (SD)	Diabetesdauer [Jahre] MW (SD)	HbA1c-Wert [%] MW (SD)	vorangegangene antidiabetische Therapie [Met / Met + Pioglitazon] %	Studien- abbrecher Woche 26 ^b n (%)
DUAL I, inkl. Extension										
Insulin degludec/ Liraglutid ^c	834	55 (10)	48 / 52	62 / 9 / 27 ^d / 2 ^d	87,2 (19,0)	31,2 (5,2)	6,6 (5,1)	8,3 (0,9)	83 / 17	100 (12,0)
Insulin degludec ^c	414	55 (10)	52 / 48	62 / 6 / 29 ^d / 3 ^d	87,4 (19,2)	31,2 (5,3)	7,0 (5,3)	8,3 (1,0)	83 / 17	48 (11,6)
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: Zusätzlich brachen während der Extensionsphase (Woche 26 bis Woche 52) 44 vs. 28 Patienten die Studie ab. c: jeweils in Kombination mit Metformin ± Pioglitazon d: eigene Berechnung BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Met: Metformin; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anteil Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich										

Fragestellung A2 – Studien DUAL II und DUAL V

Tabelle 14, Tabelle 15 und Tabelle 16 beschreiben die Studien DUAL II und DUAL V.

Tabelle 14: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec bzw. Insulin glargin (Fragestellung A2)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
DUAL II (NN9068-3912)	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle ($7,5 \% \leq \text{HbA1c} \leq 10 \%$) ^b unter Therapie mit einem Basalinsulin + 1-2 OAD und einem BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$	IDegLira ^c (N = 207) IDeg ^c (N = 206)	Screening: 2 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen Nachbeobachtungsphase: 1 Woche	weltweit in 64 Studienzentren: Bulgarien, Dänemark, Indien, Schweiz, Slowenien, Ungarn, USA 11/2011–10/2012	primär: HbA1c-Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 sekundär: Morbidität, Hypoglykämien, UE
DUAL V (NN9068-3952)	RCT, offen, parallel	erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle ($7,0 \% \leq \text{HbA1c} \leq 10,0 \%$) unter Therapie mit Insulin glargin + Metformin und einem BMI $\leq 40 \text{ kg/m}^2$	IDegLira ^c (N = 278) Insulin glargin ^c (N = 279)	Screening: 2 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen Nachbeobachtungsphase: 1 Woche	weltweit in 75 Studienzentren: Argentinien, Australien, Griechenland, Mexiko, Russland, Slowakei, Spanien, Südafrika, Ungarn, USA 09/2013–11/2014	primär: HbA1c-Änderung von Studienbeginn zu Woche 26 sekundär: Morbidität, Hypoglykämien, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Protokoll Amendment 1 (27.01.2012): Erweiterung der Grenzen des HbA1c-Einschlusswertes von 8,0–10 % auf 7,5–10,0 %, um eine repräsentative Gruppe von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusammenzustellen. c: jeweils in Kombination mit Metformin BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; N: Anzahl randomisierter Patienten; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec bzw. Insulin glargin (Fragestellung A2)

Studie	Intervention	Vergleich															
DUAL II	Insulin degludec/Liraglutid (IDegLira): 1-mal/Tag, subkutan, zur gleichen Tageszeit Startdosis: 16 Dosisschritte (entspricht 16 Einheiten Insulin degludec und 0,6 mg Liraglutid) + Metformin (wie unter OAD-Begleitmedikation beschrieben)	Insulin degludec (IDeg): 1-mal/Tag, subkutan, zur gleichen Tageszeit Startdosis: 16 Einheiten +															
<u>Titration, Dosiserhöhung:</u> ■ zielwertbasierte Titration ^a anhand der Nüchternplasmaglukose (2-mal/Woche immer in Höhe von 2 Dosisschritten bzw. Einheiten) nach dem folgendem Schema: <table> <tr> <th colspan="2">mittlere Nüchternplasmaglukose</th><th>Dosisanpassung (Dosisschritte oder Einheiten)</th></tr> <tr> <th>mmol/l</th><th>mg/dl</th><th></th></tr> <tr> <td>< 4</td><td>< 72</td><td>-2</td></tr> <tr> <td>4,5–5,0</td><td>72–90</td><td>0</td></tr> <tr> <td>> 5,0</td><td>> 90</td><td>+2</td></tr> </table> ■ Die max. zulässige Dosis betrug für IDegLira bzw. IDeg 50 Dosisschritte bzw. Einheiten.			mittlere Nüchternplasmaglukose		Dosisanpassung (Dosisschritte oder Einheiten)	mmol/l	mg/dl		< 4	< 72	-2	4,5–5,0	72–90	0	> 5,0	> 90	+2
mittlere Nüchternplasmaglukose		Dosisanpassung (Dosisschritte oder Einheiten)															
mmol/l	mg/dl																
< 4	< 72	-2															
4,5–5,0	72–90	0															
> 5,0	> 90	+2															
<u>Vorbehandlung:</u> stabile Dosis mind. 90 Tage vor dem Screening-Termin: ■ Basalinsulin z. B. ^b Insulin glargin, Insulin detemir, NPH-Insulin in Kombination mit: ▫ Metformin (≥ 1500 mg oder max. verträgliche Dosierung) oder ▫ Metformin (≥ 1500 mg oder max. verträgliche Dosierung) + SU (≥ 50 % der max. zugelassenen Dosierung gemäß der lokalen Zulassung) oder ▫ Metformin (≥ 1500 mg oder max. verträgliche Dosierung) + Glinide (≥ 50 % der max. zugelassenen Dosierung gemäß der lokalen Zulassung)																	
<u>OAD-Begleitmedikation:</u> ■ Fortsetzung der Metformin-Therapie während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie vor der Studie. ■ Eine Anpassung der Metformin-Dosierung war aus Sicherheitsgründen möglich.																	
<u>verbotene Begleitmedikation:</u> ■ systemische Behandlung, welche aus Sicht des Prüfarztes den Glukose- oder Lipidstoffwechsel beeinflussen könnten (z. B.: systemische Kortikosteroide) ■ Behandlung mit Basalinsulin, SU oder Gliniden wurde vor Studienbeginn beendet. ■ GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-IV-Inhibitoren und / oder Insulin-Sensitizern (Thiazolidindionen) innerhalb der letzten 90 Tage vor dem Screening																	

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec bzw. Insulin glargin (Fragestellung A2)
(Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich															
DUAL V	Insulin degludec/Liraglutid (IDegLira): 1-mal/Tag, subkutan, zur gleichen Tageszeit Startdosis: 16 Dosisschritte (entspricht 16 Einheiten Insulin degludec und 0,6 mg Liraglutid) + Metformin (wie unter OAD-Begleitmedikation beschrieben)	Insulin glargin: 1-mal/Tag, subkutan Startdosis: mit der vor Studienbeginn verabreichten Dosis Insulin glargin + Metformin (wie unter OAD-Begleitmedikation beschrieben)															
<u>Titration, Dosiserhöhung:</u> ▪ zielwertbasierte Titration^a anhand der Nüchternplasmaglukose (2-mal/Woche immer in Höhe von 2 Dosisschritten bzw. Einheiten) nach dem folgendem Schema: <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">mittlere Nüchternplasmaglukose</th> <th>Dosisanpassung</th> </tr> <tr> <th>mmol/l</th> <th>mg/dl</th> <th>(Dosisschritte oder Einheiten)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 4</td> <td>< 71</td> <td>-2</td> </tr> <tr> <td>4,5-5,0</td> <td>71-90</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>> 5,0</td> <td>> 90</td> <td>+2</td> </tr> </tbody> </table> ▪ Die max. zulässige Dosis für IDegLira betrug 50 Dosisschritte. Eine Maximaldosis für Insulin glargin wurde nicht definiert.			mittlere Nüchternplasmaglukose		Dosisanpassung	mmol/l	mg/dl	(Dosisschritte oder Einheiten)	< 4	< 71	-2	4,5-5,0	71-90	0	> 5,0	> 90	+2
mittlere Nüchternplasmaglukose		Dosisanpassung															
mmol/l	mg/dl	(Dosisschritte oder Einheiten)															
< 4	< 71	-2															
4,5-5,0	71-90	0															
> 5,0	> 90	+2															
<u>Vorbehandlung:</u> stabile Dosis mind. 90 Tage vor dem Screening-Termin: ▪ Kombination von Insulin glargin mit Metformin^c																	
<u>OAD-Begleitmedikation:</u> ▪ Fortsetzung der Therapie mit Metformin während der gesamten Studienzeit mit der gleichen Dosierung und Häufigkeit wie vor der Studie. ▪ Eine Anpassung der Metformin-Dosierung war aus Sicherheitsgründen möglich.																	
<u>verbotene Begleitmedikation:</u> ▪ vorherige und / oder begleitende Behandlung mit: ▫ anderen Insulinen als Basalinsulin, z. B. prandiales oder Mischinsulin ▫ GLP-1-Rezeptoragonisten (z. B. Exenatid, Liraglutid) ▪ derzeitige Einnahme von Begleitmedikation (ausgenommen Metformin und Insulin glargin) oder erwartete Änderung der Medikation, die den Glukosestoffwechsel beeinflussen könnte (systemische Kortikosteroide)																	

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec bzw. Insulin glargin (Fragestellung A2)
(Fortsetzung)

a: basierend auf dem Mittelwert dreier vorangegangener NPG-Selbstmessungen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen
b: Gesamttagesdosis von Insulin in Höhe von 20–40 IE $\pm$ 10 % während der 90 Tage vor dem Screening
c: stabile Tagesdosis von Insulin glargin 20–50 IE $\pm$ 10 % für mind. 56 Tage vor dem Screening und stabile Tagesdosis von Metformin $\geq$ 1500 mg oder max. tolerierte Dosis für mindestens 90 Tage vor dem Screening
DPP-IV: Dipeptidylpeptidase-IV; GLP-1-Rezeptor: Glucagon-like-peptide 1-Rezeptor; IDeg: Insulin degludec; IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; IE: Internationale Einheit; max.: maximal; mind.: mindestens; NPG: Nüchternplasmaglukose; NPH: Neutral Protamin Hagedorn; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SU: Sulfonylharnstoff; vs.: versus

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec bzw. Insulin glargin (Fragestellung A2)

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Asiatisch / Andere] % ^b	Gewicht [kg] MW (SD)	BMI [kg/m ²] MW (SD)	Diabetes- dauer [Jahre] MW (SD)	HbA1c-Wert [%] MW (SD)	vorangegangene antidiabetische Therapie ^c % ^b	Studien- abbrecher n (%)
DUAL II										
Insulin degludec/ Liraglutid ^d	207	57 (9)	44 / 56	79 / 5 / 17 ^e / 0 ^e	95,4 (19,4)	33,6 (5,7)	10,3 (6,0)	8,7 (0,7)	48 / 2 / 50 / 1	32 (15,5)
Insulin degludec ^d	206	58 (11)	47 / 53	76 / 5 / 18 ^e / 1 ^e	93,5 (20,0)	33,8 (5,6)	10,9 (7,0)	8,8 (0,7)	49 / 1 / 49 / 1	35 (17,0)
DUAL V										
Insulin degludec/ Liraglutid ^d	278	58 (10)	49 / 51	94 / 2 / 3 / 0	88,3 (17,5)	31,7 (4,4)	11,6 (7,4)	8,4 (0,9)	100	28 (10,1)
Insulin glargin ^d	279	59 (9)	51 / 49	95 / 2 / 3 / 0	87,3 (15,8)	31,7 (4,5)	11,3 (6,6)	8,2 (0,9)	100	14 (5,0)
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: Abweichung von 100 % aufgrund der Rundung möglich c: vorangegangene antidiabetische Therapie in %: DUAL II: Basalinsulin + Metformin, Basalinsulin + Metformin + Glinide, Basalinsulin + Metformin + SU, Basalinsulin + Metformin + SU oder Glinide DUAL V: Insulin glargin + Metformin d: jeweils in Kombination mit Metformin e: eigene Berechnung BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anteil Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SU: Sulfonylharnstoff; vs.: versus; w: weiblich										

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Barthel, Andreas	ja	ja / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?