

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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht 	Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
A2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wenn orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen 	Humaninsulin + ggf. Metformin <i>(Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert.)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.