

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

Berlin, den 22. März 2019

**Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG mit einer erneuten Nutzenbewertung von Insulin degludec beauftragt, welche das Teilanwendungsgebiet der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Einbezug der Studie DEVOTE betrifft.

**„Medizinischer Standard“ in der Behandlung des Typ-2-Diabetes aus nationaler und internationaler Sicht der Diabetes-Gesellschaften**

Die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes ist eine Stufentherapie, die patientenorientiert und Evidenz-basiert umgesetzt werden soll. Die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG sowie nun auch die gemeinsamen Empfehlungen der europäischen (EASD) und amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften, die am 5. Oktober 2018 konsentiert und zeitgleich publiziert wurden, sind entsprechend in die Empfehlungen des „medizinischen Standards“ der ADA 2019 aufgenommen worden [1] und werden im Folgenden kurz zusammengefasst. Metformin ist weiterhin Therapie der ersten Wahl. Die bevorzugte Empfehlung für eine zusätzliche Medikation bzw. Stufentherapie nach Metformin richtet sich nach patientenspezifischen

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

**Vorstand 2018/2019:**

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland (Präsident), Prof. Dr. Baptist Gallwitz (Past Präsident), Prof. Dr. Monika Kellerer (Vizepräsidentin), Dr. Matthias Kaltheuner, Prof. Dr. Dr. Hendrik Lehnert (Kongress Präsident 2020), Prof. Dr. Ralf Lobmann, Prof. Dr. Andreas Neu (Schatzmeister), Dr. Hans-Martin Reuter, Prof. Dr. Michael Roden (Kongress Präsident 2019)

**Geschäftsführerin:** Barbara Bitzer

**Vereinsregister:** AG Berlin Charlottenburg VR 30808 B, Finanzamt: Berlin für Körperschaften I St.-Nr.: 27/640/59125

Vorgaben, dem gewünschten Therapieeffekt und der vorliegenden Evidenz, die sich insbesondere auf neue kardiovaskuläre Endpunktstudien bezieht. Viele Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 benötigen auf der Grundlage einer Stufentherapie und wahrscheinlich in Folge des progressiven Krankheitsverlaufs eines Typ-2-Diabetes ab einem bestimmten Zeitpunkt eine Insulintherapie zur Kontrolle des Stoffwechsels. Die Gabe eines langwirksamen Basalinsulins zur Initiierung der Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes zur Stoffwechselkontrolle ist die einfachste Form der Insulintherapie sowohl für den Behandler, als auch aus der Perspektive der Betroffenen. Ein Basalinsulin wird in aller Regel zusätzlich zu Metformin oder anderen oralen Medikamenten gegeben. Die Dosis des Basalinsulins wird in aller Regel individualisiert auf Basis der Höhe der Nüchtern-Glukose morgens titriert. Auch wenn dieses Ziel im Prinzip durch alle Basalinsuline erreicht werden kann, werden zur Reduktion der Wahrscheinlichkeit für nächtliche Hypoglykämien im Vergleich zu humanen Insulinpräparaten länger wirkende Insulin-Analoga, wie Insulin glargin U100 oder Insulin detemir empfohlen [1]. Noch länger wirkende Insulin-Analogpräparate, wie Insulin glargin U300 oder Insulin degludec sind darüber hinaus möglicherweise gerade in der Kombination mit oralen Antidiabetika bezüglich des Hypoglykämierisikos günstig, siehe Seite S98 in [1]. Die aktuellen Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft, siehe Seite S161 in [2], empfehlen zur Therapie des Typ-2-Diabetes den Beginn einer Insulintherapie „mit einem Verzögerungsinsulin (in der Regel in Kombination mit oralen Antidiabetika, Basalinsulin unterstützte orale Therapie [BOT]...)“. „Erst wenn diese Kombinationstherapien nicht mehr ausreichend wirksam oder indiziert sind, wird in einem nächsten Schritt eine weitere Intensivierung der Insulintherapie durch prandiales Insulin angeboten“.

### **Charakteristika von Insulin degludec**

Eine Rationale der Insulintherapie ist es, die endogene Insulinsekretion möglichst genau zu simulieren. In diesem Sinne sollte ein Basalinsulin möglichst gleichmäßig über 24 Std. wirken und möglichst wenig Variabilität in der Absorption bzw. Aufnahme in die Zirkulation nach subkutaner Injektion zeigen. Insulin degludec hat im Vergleich zu Insulin glargin U100 eine sehr lange Wirkungsdauer mit einer Halbwertszeit von mehr als 25 Std (Insulin glargin

U100 hat eine Halbwertszeit von ca. 12 Std.) und eine ca. 4-fach geringere Tag zu Tag Variabilität innerhalb eines Individuums, welches wahrscheinlich in den unterschiedlichen Mechanismen der Verzögerung begründet liegt (siehe hierzu Übersicht [3]). Insulin glargin bildet nach subkutaner Injektion Mikro-Präzipitate, die sich dann wieder lösen müssen, um absorbiert zu werden. Diese Wieder-Auflösung der Präzipitate bedingt wahrscheinlich die Variabilität innerhalb eines Individuums. Bei Insulin degludec hingegen kommt es auf Grund der biochemischen Modifikationen des Moleküls zu einer Selbst-Assoziation von Multi-Hexameren im Unterhaut-Fettgewebe. Daher bildet sich eine Art Depot, aus welchem Insulin degludec langsam und kontinuierlich freigesetzt wird. Das initiale klinische Studienprogramm BEGIN® wurde mit mehr als 11.000 Patienten in mehr als 40 Ländern durchgeführt. Die Studie, welche die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin U100 bei Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse untersucht hat, genannt DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular safety of insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at high Risk of Cardiovascular Events), wird im Folgenden inklusive neuer relevanter Daten, die aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung relevant sind, besprochen.

#### **DEVOTE [4]: Kardiovaskuläre Sicherheitsstudie von Insulin degludec**

Es wurden 7637 Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen, von denen 85,2% bzw. 6509 eine manifeste kardiovaskuläre oder renale Erkrankung hatten. Das mittlere Alter betrug 65 Jahre und die mittlere Diabetesdauer 16,4 Jahre. Das mittlere HbA1c war 8,4% und 83,9% erhielten bereits Insulin, 54,8% als intensivierete Insulintherapie. Die Patienten erhielten nach Randomisierung einmal täglich zwischen Abendbrot und Zu-Bett-gehen entweder Insulin degludec (3818 Patienten) oder Insulin glargin U100 (3819 Patienten). Die Dosis wurde nach der selbst-gemessenen Nüchtern-Glukose der Patienten selbst titriert, hierzu wurde der niedrigste Wert von drei aufeinander folgenden Tagen vor Dosis-Anpassung gewählt. Ziel war eine Nüchternglukose zwischen 71-90 mg/dL (4,0-5,0 mmol/L) oder bei sogenannten vulnerablen Patienten ein Wert zwischen 5,0-7,0 mmol/L bzw. 90-126 mg/dL. Der primäre kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt war das erste Ereignis eines nicht-tödlichen Schlaganfalls, Herzinfarktes oder eines kardiovaskulären

Todes. Der primäre Endpunkt bei einer mittleren Beobachtungszeit von 1,99 Jahren trat in 8,5% der Fälle bei Insulin degludec auf und in 9,3% bei Insulin glargin; dieses Ergebnis bestätigte für degludec eine signifikante kardiovaskuläre Nicht-Unterlegenheit.

Der HbA1c nach 24 Monaten betrug im Mittel 7,5% in beiden Gruppen, wobei die mittlere Nüchtern-Glukose im Mittel bei Insulin degludec mit 128 mg/dL signifikant niedriger war als bei Insulin glargin U100 mit im Mittel 136 mg/dL. Dennoch gab es signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin degludec in Bezug auf schwere Hypoglykämien, nächtliche schwere Hypoglykämien und rezidivierende Hypoglykämien, siehe Tabelle 2 in [4]. Schwere Hypoglykämien wurde entsprechend der aus unserer Sicht klinisch sehr relevanten Kriterien der amerikanischen Diabetes Gesellschaft (ADA) gewählt, siehe Seite S67 in [1], welche im Supplement [5] S44 dargelegt wird: „An episode requiring assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon, or take other corrective actions. Plasma glucose values may not be available during an event, but neurological recovery following the return of plasma glucose to normal is considered sufficient evidence that the event was induced by a low plasma glucose concentration.“ Die Ereignisraten für Hypoglykämien waren 6,25 pro 100 Patientenjahre unter Insulin glargin U100 und nur 3,70 unter Insulin degludec bei gleichzeitig signifikant niedrigerer Nüchtern-glukose. Die Rate nächtlicher schwerer Hypoglykämien war 0,65 pro 100 Patientenjahre bei Insulin degludec und signifikant höher bei Insulin glargin U100 mit 1,40. 44 Patienten hatten mehrere schwere Hypoglykämien bei Insulin degludec und 64 Patienten bei Insulin glargin U100. Die Hazard Ratio für schwere Hypoglykämien in der relevanten Altersgruppe 50-64 Jahre war 0.55 und für schwere nächtliche Hypoglykämien sogar nur 0.33 [6].

Kürzlich ist die Analyse der Tag zu Tag Variabilität der selbstbestimmten Nüchtern-Glukosewerte in DEVOTE berichtet worden [7]. Eine erhöhte Variabilität war mit einem 2,7-fach höheren Risiko für eine schwere Hypoglykämie und mit einem signifikanten 1,4-fach höheren Risiko für die Gesamt-Sterblichkeit assoziiert. Eine schwere Hypoglykämie in DEVOTE war nicht signifikant mit einem erhöhten Risiko für den primären kardiovaskulären Endpunkt assoziiert, allerdings war das Risiko für Gesamt-Sterblichkeit mit einer Hazard Ratio von 2,51 signifikant erhöht [8].

## **Wesentliche Punkte der Nutzenbewertung des IQWiG zu Insulin degludec**

Das IQWiG sollte eine erneute Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in der Therapie erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vornehmen. Demzufolge ergaben sich zwei Fragestellungen mit jeweils unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) des G-BA:

- A. Patienten mit mindestens zwei Antidiabetika (außer Insulin) mit der zVT Humaninsulin allein oder Humaninsulin in Kombination mit Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid.
- B. Patienten, die mit Insulin vorbehandelt sind, mit der zVT „Optimierung des Humaninsulinregimes“.

DEVOTE wurde primär nicht in die Beurteilung für die Fragestellungen einbezogen, da für Fragestellung A sich keine Teilpopulation bilden lässt und für Fragestellung B der Vergleichsarm Insulin glargin U100 verwendete, welches kein Humaninsulin ist. Daher wurde auf diese Studie unabhängig von den beiden Fragestellungen separat eingegangen.

*Das IQWiG kommt zu folgenden wesentlichen Schlussfolgerungen:*

Ad Fragestellung A: Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien NN1250-3587, -3672 und -3579 verwendet. Das IQWiG kommt im Vergleich zwischen der Kombination von Metformin mit Insulin glargin oder degludec zu folgenden Bewertungen:

- Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in Bezug auf Gesamtsterblichkeit,
- Anhalt für einen geringeren Nutzen für kardiovaskuläre Ereignisse
- Kein Anhalt in Bezug auf körperliche oder psychische Summenscores
- Kein Anhalt in Bezug auf SUEs, UEs oder Nierenfunktionsstörung
- Kein Anhalt in Bezug auf „nicht schwere“ und „schwere“ Hypoglykämien
- Anhalt für einen statistischen „Vorteil“ bei „Erbrechen“
- Signifikanter Unterschied „zum Nachteil“ von Insulin degludec in der „Extensionsstudie“ zum „Endpunkt Depression“.

Zusammenfassend kommt das IQWiG zur Gesamt-Bewertung, dass ein „Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen“ für Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin U100 in der Kombination mit Metformin besteht, der allerdings auf die Patienten beschränkt ist, bei denen eine „normnahe Blutzuckereinstellung“ mit einem „Nüchternplasmaglukosewert im Bereich 90-125 mg/dL...angestrebt wird.“

Ad Fragestellung B: Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse aus der Studien NN1250-3582 mit der Extensionsstudie -3667 verwendet. Zudem hätte keine „sinnvolle Eskalation“ in der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ stattgefunden. Das IQWiG kommt im Vergleich zwischen Metformin in Kombination mit Insulin glargin oder degludec zu folgenden Bewertungen:

- Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in Bezug auf Gesamtsterblichkeit,
- Kein Anhalt für einen Zusatznutzen für kardiovaskuläre Ereignisse
- Kein Anhalt in Bezug auf „Gesundheitszustand“
- Kein Anhalt in Bezug auf körperliche oder psychische Summenscores
- Kein Anhalt in Bezug auf SUEs, UEs oder Nierenfunktionsstörung
- Kein Anhalt in Bezug auf „nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ und „schwere Hypoglykämien“

Zusammenfassend kommt das IQWiG zur Gesamt-Bewertung, dass „es weder positive noch negative Effekte“ in Bezug auf „mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten“ gibt. Ein Zusatznutzen sei damit nicht belegt.

Ad Bewertung der DEVOTE-Studie im Anhang A: Das IQWiG bezieht sich im Wesentlichen darauf, dass der pU „in seinem Dossier für die Studie DEVOTE keine geeigneten Auswertungen“ vorlegt, die „einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ermöglichen“. Die Studie wird ausführlich seitens des IQWiG diskutiert und es kommt zu folgenden wesentlichen Punkten, die eine allgemeine Verwertung für eine Zusatznutzenbewertung behindern:

- Nur Patienten mit Basal-Bolus-Insulin zu Studienbeginn hätten eine „angemessene Optimierung“ der Insulinstrategie erhalten.

- Der pU hat „keine Auswertungen für Patientinnen und Patienten vorgenommen, die innerhalb der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden.“
- „Subgruppenanalysen zeigen einen relevanten Einfluss des Merkmals Region auf den Endpunkt MACE“ und es würden Analysen von Regionen mit vergleichbarer Versorgungsqualität fehlen.
- Es wurde das Insulinanalogon Insulin glargin U100 im Vergleich gewählt und Übertragungen zur „zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin“ seien nicht möglich.

Zusammenfassend kommt das IQWiG zur Gesamt-Bewertung der DEVOTE-Studie, dass sie zwar interessant, aber für die angemessene Bewertung eines eventuellen Zusatznutzens nicht verwertbar wäre.

### **Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG**

*Zur IQWiG Bewertung der Fragestellung A:*

Auf Grund der Datenlage und Datenqualität teilen wir die Auffassung des IQWiG, dass eine Beantwortung der durch den G-BA gestellten Frage sehr schwierig ist und können nachvollziehen, dass sich das IQWiG auf die o.a. Studien fokussiert. Diese Daten zeigen keinen Anhalt für einen Zusatznutzen. Mit Überraschung stellen wir allerdings fest, dass die Daten zum „Erbrechen“ und der „Depression“ und trotz eingestandener Mängel der Qualität (hohes Verzerrungspotential) das IQWiG verleiten, eine Bewertung vorzunehmen, obwohl in dem Bericht vorab berichtet wird, dass aus „der Extensionsstudie aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials aller Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden“ können (S.7). Beide Ergebnisse beruhen auf UE bzw. unerwünschten Ereignissen und treten nur in der 3579-Extension-Studie auf, nicht aber in der NN1250-3587, -3672 und -3579. Bei „Erbrechen“ wird ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Insulin degludec + Metformin, bei der „Depression“ ein statistisch signifikanter Nachteil von Insulin degludec + Metformin berichtet. Aus unserer Sicht hätte man feststellen müssen, wie es das IQWiG in anderen Situationen auch tut, dass eine Bewertung nicht möglich ist. Während „Erbrechen“ noch einigermaßen gut einzuschätzen ist, beruht die Einschätzung

der „Depression“ auf dem reinen Eindruck des Prüfarztes ohne weitere diagnostische Anhaltspunkte auf eine spezifische ICD-Diagnose oder den Schweregrad. Weitere Angaben zur Spezifität der Befunde fehlen. Auch zeigen die Daten zum SF36 (psychischer Summenscore MCS) keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko. Das hohe obere Konfidenzintervall (1.76 (0.37; 8.39) ist ebenfalls ein Hinweis auf ein hohes Verzerrungspotential, eine adäquate Diskussion des möglichen biometrischen „Zufalls“ fehlt in dem IQWiG-Bericht. Darüber hinaus gibt es keine medizinisch plausible Erklärung warum Insulin degludec versus Insulin glargin einen deutlichen Unterschied in Bezug auf „Depressionen“ machen sollte, das Thema „Erbrechen“ hat eine vergleichbare Qualität. Wir würden diese beiden Punkte daher nicht bewerten, sondern eher als biometrisch bedingten „Zufall“ einschätzen.

Der Anhalt für den angeblich „geringeren Nutzen“ für kardiovaskuläre Ereignisse, für den insbesondere auf die Extension-Analyse Bezug genommen wird, ist für uns nicht nachvollziehbar und medizinisch nicht haltbar. Gerade diese Daten waren der Grund, warum der pU die Daten von DEVOTE der FDA vorlegen sollte. DEVOTE hat nun gerade eine signifikante Nicht-Unterlegenheit gegenüber Insulin glargin U100 belegt. Daten zur kardiovaskulären Sicherheit von Humaninsulin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes gibt es nicht. Die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin glargin U100 wurde in der Origin-Studie belegt [9].

#### *Zur IQWiG Bewertung der Fragestellung B:*

Auf Grund der Datenlage und Datenqualität teilen wir die Auffassung des IQWiG, dass eine Beantwortung der durch den G-BA gestellten Frage nur bedingt möglich ist. Daher teilen wir auch die Bewertung, dass bei ausschließlicher Betrachtung der erwähnten Studien es keinen Anhalt für einen Zusatznutzen gibt.

#### *Zur IQWiG Bewertung der DEVOTE-Studie im Anhang A:*

In diesem Fall teilen wir die Auffassung des IQWiG bei der Bewertung und klinischen Nützlichkeit der Studie nicht. Wir sind davon überzeugt, dass DEVOTE eine wichtige sehr große und sorgfältig durchgeführte kardiovaskuläre Sicherheitsstudie ist, bei der

verlässlich in beiden Armen (insulin degludec und Insulin glargin) über den Verlauf der Zeit fast deckungsgleiche Kurven bzw. Werte für HbA1c (Abb 2A in [4]) und die selbst gemessenen Nüchternplasmaglukosewerte, siehe Fig S12 im Supplement [5] erreicht wurden. Hierzu waren ebenfalls die Insulindosen für kurzwirkendes (Fig S10) und basales Insulin (Fig S11) vergleichbar, inklusive ihrer Steigerungsdosierungen [5].

Daher können wir die Bewertung des IQWiG, dass eine „angemessene Optimierung“ nicht vorgenommen wurde, nicht nachvollziehen. Im Mittel lagen die Patienten nach drei Monaten bei einem HbA1c Wert im Mittel von 7,5%, welches den Empfehlungen bei diesem Patientenkollektiv entspricht [4].

Der pU habe gemäß IQWiG keine Auswertung entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen. Dies ist richtig. Dies wäre aber biometrisch bei dieser dann sehr kleinen Zahl von Patienten auch nicht sinnvoll gewesen, um eine adäquate Bewertung zu erlauben. Die Verteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapien in DEVOTE sind kleiner 5% und entsprechen in etwa der Behandlungsrealität in Deutschland, siehe unten. Daher halten wir die zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht sinnvoll. Die Schwäche ist nicht die Studie, sondern die Fragestellung.

Der Einfluss der Regionen bezieht sich auf die MACE, die postulierte mögliche Verzerrung der Basis-Bolus-Therapie auf die Hypoglykämien ist eine Vermutung, wobei diese sich wahrscheinlich eher günstig für Insulin degludec ergeben würde als umgekehrt.

DEVOTE ist eine sehr gut und sorgfältig durchgeführte kardiovaskuläre Sicherheitsstudie, die aus unserer Sicht die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie Insulin glargin U100 mit Insulin degludec verglichen hat, bei effektiv deckungsgleichen HbA1c-Einstellungen! Es zeigte sich für Insulin degludec kardiovaskuläre Sicherheit und signifikante Reduktion von schweren Hypoglykämien; Letztere sind in ihrer Operationalisierung erfreulicherweise auch vom IQWiG akzeptiert worden sind.

### **Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie**

Insulin glargin U100 ist in der Tat kein Humaninsulin, aber ist das meist verwendete Basal-Insulin in Deutschland. Daher entspricht Humaninsulin aus unserer Sicht weder dem

medizinischen Standard, noch der Versorgungsrealität und sollte als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr verwendet werden.

Wir empfehlen aus unserer Sicht, Insulin glargin U100 anstatt Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie zu verwenden, denn dies entspricht dem gegenwärtigen medizinischen Standard und der Versorgungs- bzw. Verschreibungsrealität.

Humane Verzögerungsinsuline sind „trübe“ Suspensionen, d.h. sie müssen vor Applikation mindestens ca. 20mal geschüttelt werden, denn nur eine ausreichende Mischung garantiert eine reproduzierbare Absorption bzw. Aufnahme aus dem Unterhautfettgewebe nach subkutaner Applikation. Letzteres wird in der klinischen Routine durch die Patienten in aller Regel nicht durchgeführt und die Absorptionsschwankungen führen zu sehr unterschiedlichen Insulinkonzentrationen bei demselben Patienten und derselben Dosierung. Dies ist ein wesentlicher Grund, neben der längeren Wirkungsdauer, dass Humaninsuline zu Gunsten von Insulinanaloga und hier Insulin glargin U100 verlassen wurden.

Von der DDG in Auftrag gegebene aktuelle, bisher unveröffentlichte Daten zur Versorgungsrealität im Jahr 2017 von Verschreibungen (ATC-Code) für gesetzlich krankenversicherte Patienten mit Typ-2-Diabetes, zeigen, dass ca. 15-20% aller Patienten mit Typ-2-Diabetes Insulin spritzen, das waren auf Grund einer Hochrechnung einer repräsentativen Stichprobe (siehe unten) 409.177 Patienten im Alter von 50 bis unter 70 Jahren.

Für diese Nutzenbewertung ist relevant, wie häufig eine Neu-Initiierung einer basalen Insulintherapie mit Insulin glargin versus Humaninsulin begonnen wurde. Es wurden die Patienten (Alter 50 bis unter 70 Jahre) gewählt, die in den Jahren 2015 und 2016 keine Insulinverordnung hatten, aber im Jahre 2017 mindestens eine Verordnung für basales Humaninsulin oder Insulin glargin. Dies waren nur 4.601 für Humaninsulin aber 43.683 für Insulin glargin. 38.370 Patienten wurden mit einer Kombination von Humaninsulin mit Metformin, Empagliflozin oder Liraglutid behandelt, wohingegen 128.577 Patienten für diese Kombinationen Insulin glargin verschrieben bekamen. Das heißt bei Neubeginn einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) wurde fast 10mal häufiger Insulin glargin als Humaninsulin verwendet und in der zVT Kombinationstherapie ca. 4mal häufiger.

Für diese Sekundärdatenanalyse wurde der Versorgungsbenchmark des WIG2 – Instituts genutzt. Der Versorgungsbenchmark umfasst anhand von Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung Diagnose- und Behandlungsdaten von derzeit mehr als 4 Millionen Versicherten anonymen. Der Benchmark ist hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung in Deutschland repräsentativ. Die Repräsentativität sowohl bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung als auch der Morbiditätsverteilung in Deutschland wurde anhand von Vergleichsanalysen zu Versichertenzahlen und Krankheitshäufigkeiten auf Grundlage der Berichtserstattung des Bundesversicherungsamtes (Bundesversicherungsamt - Grundlagenbescheid IV/2015 - Risikogruppenanteile) belegt.

Dies bedeutet zusammenfassend, dass aus unserer Sicht die verlangten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Fragestellungen A, B und DEVOTE nicht die Versorgung widerspiegelt, insbesondere im Hinblick des Zeitpunktes zu Beginn der DEVOTE-Studie. DEVOTE spiegelt mit ihrem „Kontroll-Arm“ (Insulin glargin U100) und Design aber hingegen die Versorgungsrealität in Deutschland wider und ist daher aus unserer Sicht medizinisch sehr relevant und muss in einer adäquaten und medizinisch angemessenen Bewertung umfänglich berücksichtigt werden.

### **Zusammenfassende Schlussfolgerungen**

Grundsätzlich schließen wir uns dem IQWiG in Bezug auf die Analysen der Studien zu den Fragestellungen A und B an. Auf Grund der Menge, Qualität der Zahlen, fehlenden spezifischen Stratifizierungen und Verzerrungen würden wir allerdings bei Fragestellung A keine Bewertung im Sinne eines höheren Nutzens bei „Erbrechen“ und geringeren Nutzens bei „Depression“ sowie „kardiovaskuläre Ereignisse“ ziehen. Gerade zur Klärung des letzteren Punkt wurde DEVOTE durchgeführt. Zudem hat DEVOTE auch gerade die Patienten mit einem Zielkorridor von 90-125 mg/dl der Nüchternplasmaglukose untersucht. DEVOTE belegt kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec und gibt einen signifikanten Hinweis zur Reduktion schwerer, nächtlicher und rezidivierender Hypoglykämien. Schwere Hypoglykämien sind in DEVOTE signifikant mit einer erhöhten

Gesamt-Sterblichkeit assoziiert. Daher kommen wir zu der Bewertung, dass in der Gesamtschau der Daten Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin U100 mit einem klinisch relevanten Zusatznutzen verbunden ist, bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko halten wir dies durch DEVOTE für belegt.

Zudem hat DEVOTE die aus unserer Sicht adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie, i.e. Insulin glargin U100, untersucht. Diese entspricht aus unserer Sicht dem „medizinischen Standard“ und der Versorgungsrealität, was Verschreibungsdaten bestätigen.

**Schlussfolgerung unserer Stellungnahme ist, dass Insulin degludec aus unserer Sicht einen klinisch relevanten Zusatznutzen in der Therapie Erwachsener mit Typ-2-Diabetes hat und dass bei diesem Nutzenbewertungsverfahren Schutz vor Schaden im Vordergrund stehen sollte. Schwere Hypoglykämien sind aus Patientenperspektive wichtige Endpunkte und zudem mit einem signifikant erhöhten Risiko für Gesamt-Sterblichkeit assoziiert. Daher ist die in DEVOTE belegte Reduktion dieser lebensbedrohlichen Komplikation durch Insulin degludec klinisch relevant und muss aus unserer Sicht als Beleg für einen relevanten Zusatznutzen bewertet werden.**

## Literatur:

1. American Diabetes Association. Standards in Medical Care in Diabetes – 2019. Pharmacological Approaches to glycaemic treatment. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl 1): S90-S102.
2. Landgraf R, Kellerer M, Aberle J et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel 2018; 13 (Supplement): S83-290
3. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. Clin Pharmacokinet 2014; 53: 787-800.
4. Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 723-32.
5. Supplement to: Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. New Engl J Med 2017; 377: 723-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1615692
6. Pratley RE, Emerson SS, Franek E et al. Cardiovascular safety and severe hypoglycemia benefit of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 2 diabetes aged 65 years or older: results from DEVOTE (DEVOTE 7). Diabetes Obes Metab 2019 Mar 8. Doi: 10.1111/dom.13699
7. Zinman B, Marso SP, Poulter NR et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). Diabetologia 2018; 61: 48-57
8. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK et al. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. Diabetologia 2018; 61: 58-65.
9. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012; 367: 319-28

**Autoren** (in jeweils alphabetischer Reihenfolge)

*Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von*

### **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)**

Prof. Baptist Gallwitz, Tübingen  
Prof. Monika Kellerer, Stuttgart  
Prof. Werner Kern, Ulm  
Prof. Bernhard Kulzer, Bad Mergentheim  
Prof. Dirk Müller-Wieland, Aachen  
Prof. Michael Roden, Düsseldorf  
Prof. Jochen Seufert, Freiburg

**Forscherguppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum Munchen**

Prof. Oliver Schnell