

IQWiG-Berichte – Nr. 327

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

Addendum

Auftrag: A15-36
Version: 1.0
Stand: 24.09.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

08.09.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-36

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

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

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

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

Tabellenverzeichnis

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

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

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

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

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

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

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

2 Bewertung der Studie DUAL V

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

2.1 Studiendesign

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

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

Interventionen

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

Charakterisierung der Studienpopulationen

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

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

2.2 Relevanz der Studie für die Fragestellung

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

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

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

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

Auf die dargestellten Argumente wird im Folgenden näher eingegangen.

Konsistenter Umgang mit Insulinstudien in der Nutzenbewertung

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

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

Angemessene Therapieoptimierung hängt von individueller Situation der Patienten ab

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

Abgrenzung von Patientengruppen

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

Therapieziele der Studie DUAL V erfordern Strategiewechsel

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

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

Hohe Insulindosen erhöhen das Risiko für Hypoglykämien

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

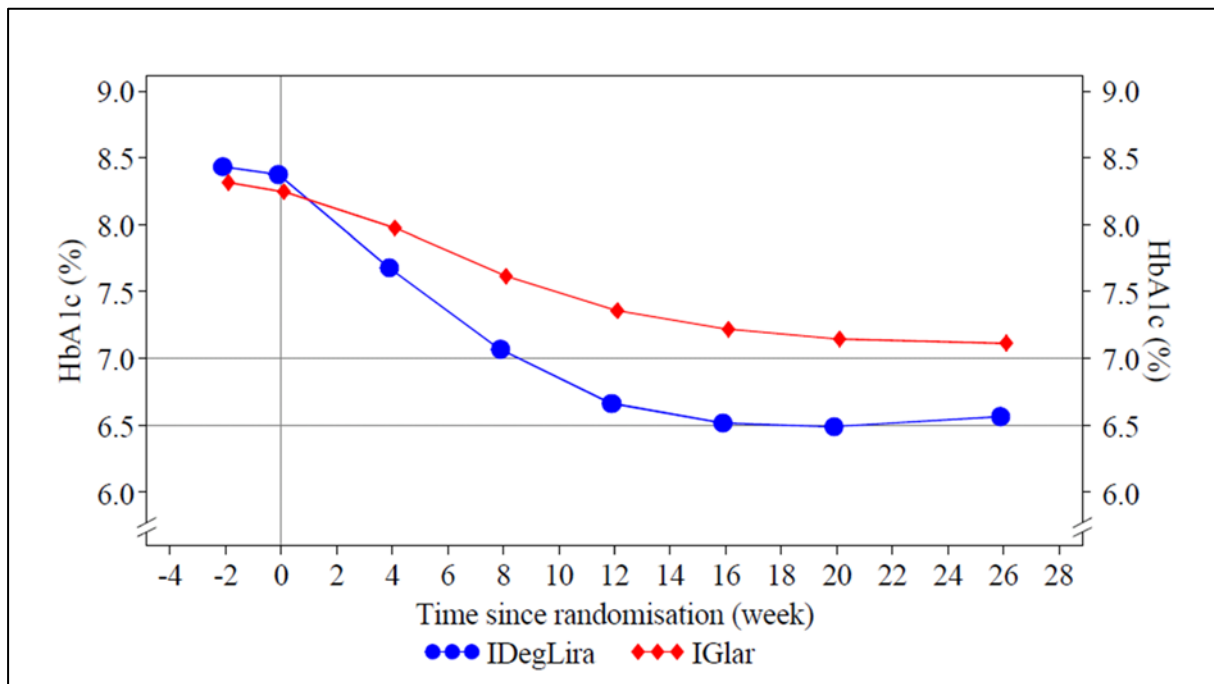


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf des HbA1c-Wertes in der Studie DUAL V (Full analysis set, LOCF)

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

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

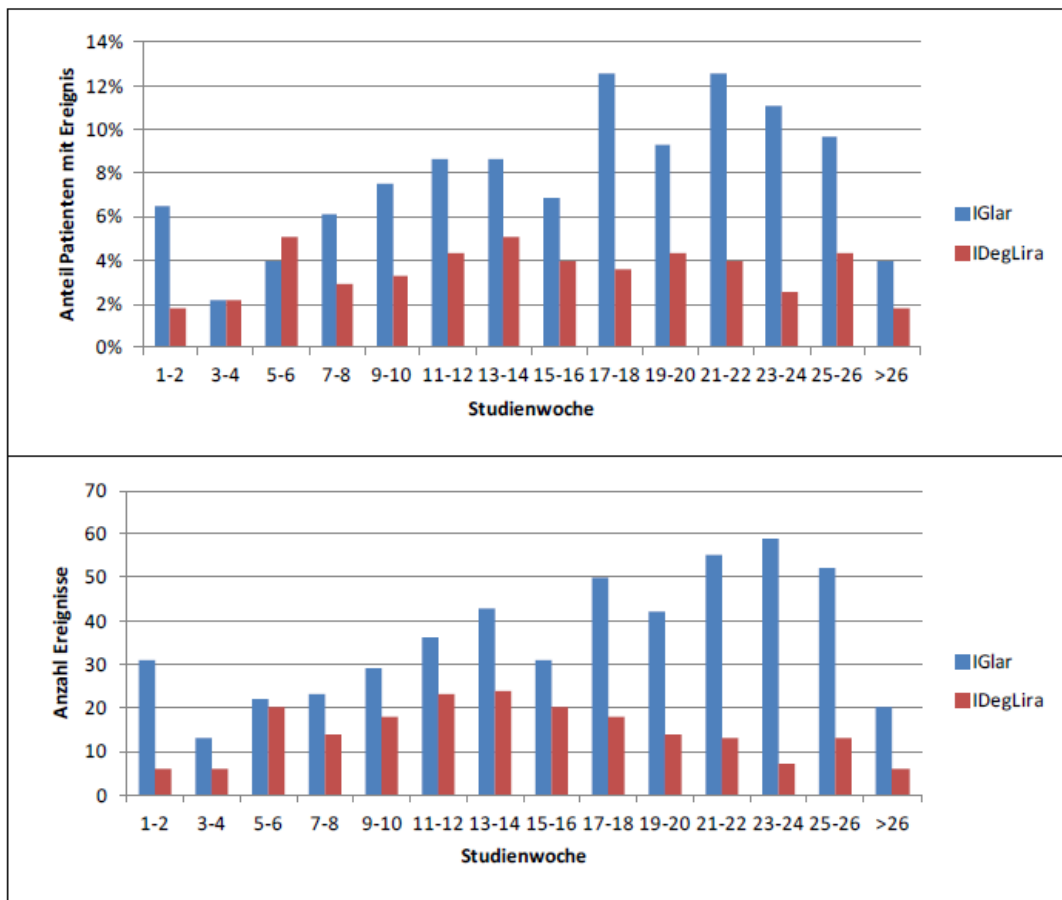


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der symptomatischen Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl) in der Studie DUAL V

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

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

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

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

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

2.3 Tabellarische Darstellung der Ergebnisse

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

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

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

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

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

3 Literatur

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