

IQWiG-Berichte – Nr. 230

Insulin degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A14-13
Version: 1.0
Stand: 30.07.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Insulin degludec - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.04.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-13

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

Hintergrund

Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2014 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.

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 pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Der Wirkstoff Insulin degludec ist für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 oder mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Diese beiden Anwendungsgebiete werden in der vorliegenden Nutzenbewertung im Bewertungsmodul I (Diabetes mellitus Typ 1) und Bewertungsmodul II (Diabetes mellitus Typ 2) bearbeitet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Anwendungsgebiete und zugehörige Bewertungsmodule

Anwendungsgebiet	Bewertungsmodul
Diabetes mellitus Typ 1	I
Diabetes mellitus Typ 2	II

Jedes Bewertungsmodul gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 jedes Bewertungsmoduls sind die wesentlichen Inhalte der Bewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt den Aufbau eines Bewertungsmoduls im Detail.

Tabelle 2: Erläuterungen zum Aufbau eines Bewertungsmoduls

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (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, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, 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	
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, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Bewertung	
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.

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]. 07.08.2013 [Zugriff: 05.02.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf.

Insulin degludec

Bewertungsmodul I

Diabetes mellitus Typ 1

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Barthel, Endokrinologikum Ruhr, Bochum

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

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Kerstin Staeck
- Lars Beckmann
- Gertrud Egger
- Dorothea Gechter
- Andreas Gerber-Grote
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Corinna Kiefer
- Sarah Mostardt
- Stefanie Reken
- Volker Vervölgyi
- Min Zhou

Schlagwörter: Insulin degludec, Diabetes Mellitus - Typ 1, Nutzenbewertung

Keywords: Insulin degludec, Diabetes Mellitus - Type 1, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	I.vi
Abkürzungsverzeichnis.....	I.vii
I 1 Hintergrund.....	I.1
I 2 Nutzenbewertung.....	I.2
I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	I.2
I 2.2 Fragestellung	I.4
I 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.4
I 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.9
I 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	I.9
I 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	I.9
I 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	I.10
I 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 D, Abschnitt 3.1).....	I.10
I 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 D)	I.10
I 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	I.10
I 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	I.11
I 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	I.11
I 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung	I.11
I 2.7.2.3.2 Studienpool	I.13
I 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	I.13
I 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	I.13
I 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	I.14
I 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	I.14
I 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	I.14
I 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	I.14
I 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	I.14

I 2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	I.15
I 2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	I.15
I 2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	I.15
I 2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	I.15
I 2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	I.15
I 3	Kosten der Therapie	I.16
I 3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)	I.16
I 3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	I.16
I 3.1.2	Therapeutischer Bedarf	I.16
I 3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	I.16
I 3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	I.17
I 3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)	I.17
I 3.2.1	Behandlungsdauer	I.17
I 3.2.2	Verbrauch	I.17
I 3.2.3	Kosten	I.17
I 3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	I.18
I 3.2.5	Jahrestherapiekosten	I.18
I 3.2.6	Versorgungsanteile	I.18
I 3.3	Konsequenzen für die Bewertung	I.18
I 4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	I.19
I 4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)	I.19
I 4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	I.19
I 4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 D, Abschnitt 3.4)	I.19
I 5	Zusammenfassung der Bewertung	I.20
I 5.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet	I.20
I 5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	I.20
I 5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	I.20
I 5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	I.21
I 5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.21

I 6 LiteraturI.22

**I Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige
sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)I.24**

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 1): Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	I.3
Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Humaninsulin / Insulinanaloga (langwirksames + kurzwirksames)	I.5
Tabelle 3: Charakterisierung der Studien zur vorliegenden Fragestellung– RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Humaninsulin / Insulinanaloga (langwirksames + kurzwirksames).....	I.6
Tabelle 4: Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 1): Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	I.20
Tabelle 5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	I.20
Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	I.21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Insulin degludec gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2014 übermittelt.

Der Wirkstoff Insulin degludec ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul I enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets Diabetes mellitus Typ 1.

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 zur Studienmethodik und Studienergebnissen. Der pU hat der Verwendung und Veröffentlichung dieser Informationen jedoch widersprochen und damit die notwendigen Angaben zu Studienmethodik und Studienergebnissen nicht vollständig zur Veröffentlichung zur Verfügung gestellt.

I 2 Nutzenbewertung

I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Insulin degludec gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2014 übermittelt.

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. Der pU hat der Verwendung und Veröffentlichung dieser Informationen jedoch widersprochen und damit die notwendigen Angaben zur Studienmethodik und zu Studienergebnissen nicht vollständig zur Veröffentlichung zur Verfügung gestellt.

Fragestellung

Der Wirkstoff Insulin degludec ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das Ziel des vorliegenden Bewertungsmoduls ist die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit kurz / schnell wirkendem Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1.

Die Nutzenbewertung von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin bei Diabetes mellitus Typ 1 wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin durchgeführt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der als Vergleichstherapie Insulinanaloga benennt ohne dies hinreichend zu begründen. Der pU hat jedoch auch nach Studien mit Humaninsulin recherchiert. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der von ihm herangezogenen Studien mit Insulinanaloga für die vorliegende Fragestellung wird als hinreichend angesehen. Es ergeben sich daher aus dieser Abweichung keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen eingegangen.

Ergebnisse

Es wurden die Studien NN1250-3583, NN1250-3770 und NN1250-3585 als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert. Die Studie NN1250-3585 wurde vom pU jedoch nicht in die Bewertung eingeschlossen. Damit ist der vom pU vorgelegte Studienpool für das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 unvollständig.

Zudem hat der pU nicht alle notwendigen Informationen in den Modulen 1 bis 4 zur Verfügung gestellt und der Verwendung der Informationen aus Modul 5 widersprochen. Damit ist der Zusatznutzen von Insulin degludec bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nicht belegt.

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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 wie folgt bewertet:

Tabelle 1: Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 1): Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Diabetes mellitus Typ 1	Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.2 Fragestellung

Der Wirkstoff Insulin degludec ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das Ziel des vorliegenden Bewertungsmoduls ist die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit kurz / schnell wirkendem Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1.

Die Nutzenbewertung von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin bei Diabetes mellitus Typ 1 wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin durchgeführt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der als Vergleichstherapie Insulinanaloga benennt ohne dies hinreichend zu begründen. Der pU hat jedoch auch nach Studien mit Humaninsulin recherchiert. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der von ihm herangezogenen Studien mit Insulinanaloga für die vorliegende Fragestellung wird als hinreichend angesehen. Es ergeben sich daher aus dieser Abweichung keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen eingegangen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3D, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4D, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt I 2.7.1 sowie I 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

I 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Insulin degludec (bis zum 26.02.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Insulin degludec (letzte Suche am 26.02.2014)
- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec (letzte Suche am 26.02.2014)

Aus den oben genannten Schritten der Informationsbeschaffung wurden die Studien NN1250-3583, NN1250-3770 und NN1250-3585 als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert. Die Studie NN1250-3585 wurde vom pU jedoch nicht in die Bewertung eingeschlossen.

Damit ist der vom pU vorgelegte Studienpool unvollständig. Tabelle 2 zeigt die relevanten Studien.

Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Humaninsulin / Insulinanaloge (langwirksames + kurzwirksames)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart			
NN1250-3583 (mit der Extensionsstudie NN1250-3644)	ja	ja	nein
NN1250-3770	ja	ja	nein
Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart			
NN1250-3585 (mit der Extensionsstudie NN1250-3725)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Der pU führt in seiner Studienliste (Modul 4 D, Tabelle 4-7) die Studie NN1250-3585 auf. In Tabelle 4-8 in Modul 4 D gibt er jedoch als Ausschlussgrund „Verletzt Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin“ an. Dieser Ausschlussgrund ist für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht nachvollziehbar und nicht sinnvoll, und der pU widerspricht mit dem Ausschluss seinen eigenen Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt I 2.2).

Eine Begründung für dieses Vorgehen liefert der pU nicht. Bereits bei seiner Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU Informationen sowohl zu Insulin glargin als auch Insulin detemir an, sodass auch dort keine Rationale für den Ausschluss der Studie NN1250-3585 mit Insulin detemir erkennbar ist.

Tabelle 3 beschreibt die Studiencharakteristika der relevanten Studien.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studien zur vorliegenden Fragestellung– RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Humaninsulin / Insulinanaloge (langwirksames + kurzwirksames)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt ^a
Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart						
NN1250-3583	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Treat-to-Target	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1	IDeg + IAsp (N = 472) IGlar + IAsp (N = 157)	Behandlungsphase: 52 Wochen Nachbeobachtung: 1 Woche Extensionsstudie NN1250 3644: 52 Wochen Nachbeobachtung: 1 Woche	79 Zentren in Europa, Russland, Südafrika, USA. 09/2009–11/2010	Primärer Endpunkt: HbA1c-Änderung von Ausgangswert zu Woche 52
NN1250-3770	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Treat-to-Target	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1	IDeg Flex + IAsp (N = 164) ^b IDeg + IAsp (N = 165) IGlar + IAsp (N = 164)	Behandlungsphase: 26 Wochen Nachbeobachtung: 1 Woche Extensionsstudie NN1250-3770-ext ^c : 26 Wochen Nachbeobachtung: 1 Woche	71 Zentren in Europa und USA. 03/2010–11/2010	Primärer Endpunkt: HbA1c-Änderung von Ausgangswert zu Woche 26
Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart						
NN1250-3585	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Treat-to-Target	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1	IDeg + IAsp (N = 303) IDet + IAsp (N = 153)	Behandlungsphase: 26 Wochen Nachbeobachtung: 1 Woche Extensionsstudie NN1250-3725: 26 Wochen Nachbeobachtung: 1 Woche	Europa, Japan, Indien, Südostasien	Primärer Endpunkt: HbA1c-Änderung von Ausgangswert zu Woche 26

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakterisierung der Studien zur vorliegenden Fragestellung– RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Humaninsulin / Insulinanaloga (langwirksames + kurzwirksames) (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.
b: Die flexible Gabe von Insulin degludec in diesem Arm entspricht nicht der deutschen Zulassung.
c: In der Extensionsphase wurden die Patienten des Insulin degludec-Arms mit festen Injektionszeitpunkten auf die nicht zulassungskonforme flexible Gabe von Insulin degludec umgestellt.
HbA1c: glykiertes Hämoglobin; IAsp: Insulin aspart; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Bei allen Studien handelt es sich um randomisierte, offene „Treat-to-Target“ Studien, die in mehreren Zentren unter anderem in Europa durchgeführt wurden. Die Studien schlossen jeweils erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ein. Die Behandlungsphase der 3 Studien betrug mindestens 26 Wochen (52 Wochen in der vom pU eingeschlossenen Studie NN1250-3583), gefolgt jeweils von einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase. Als Bolusinsulin wurde in allen Studien Insulin aspart vor jeder Mahlzeit eingesetzt. Als Therapieziel wurde übereinstimmend ein Nüchternplasmaglukosewert von < 5 mmol/L (90 mg/dl) angestrebt. Alle Studien waren ausgelegt, die HbA1c-Änderung von Ausgangswert zu Behandlungsende zu untersuchen und sind damit in ihrer Zielsetzung vergleichbar [1]. Somit ergeben sich keinerlei Hinweise, dass die Studie NN1250-3585 für die vorliegende Bewertung nicht relevant ist. Des Weiteren wird die Anzahl der randomisierten Patienten in der Studie NN1250-3585 ($N = 456$) als ausreichend groß erachtet, um im Vergleich zu den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 ($N = 958$ in den relevanten Studienarmen) die Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung potentiell relevant zu beeinflussen.

Insgesamt ist der vom pU zusammengestellte Studienpool unvollständig und die vom pU dargestellten Studienergebnisse bereits aus diesem Grund nicht verwertbar.

Verwendung von Informationen aus Modul 5

Es ist darauf hinzuweisen, dass das zu veröffentlichende Dossier (Modul 1 bis 4) zu Insulin degludec im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 auch zu den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 nicht alle Informationen enthält, auf die sich die Nutzenbewertung stützt. Der pU hat der Verwendung der Daten aus Modul 5 widersprochen. Aufgrund dieses Widerspruchs hätte eine Dossierbewertung auf Basis vollständiger Daten nicht durchgeführt werden können, selbst wenn der pU die Studie NN1250-3585 in seine Bewertung eingeschlossen hätte.

Zusätzlich zu den Informationen zur Relevanz der Studie NN1250-3585 geht aus dem EPAR hervor, dass den Studien NN1250-3583, NN1250-3770 und NN1250-3585 jeweils eine Verlängerungsphase der primären Behandlungsphase folgt: Studie NN1250-3644 (Extension der Studie NN1250-3583), Studie NN1250-3770-ext (Extension der Studie NN1250-3770) und Studie NN1250-3725 (Extension der Studie NN1250-3585) [1]. Diese Studien schließt der pU mit der Begründung aus, dass es sich hierbei nicht um RCTs handele. Die Extensionsstudie NN1250-3770-ext ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da die Patienten des Insulin degludec-Arms (mit festen Injektionszeitpunkten) auf die nicht zulassungskonforme flexible Gabe von Insulin degludec umgestellt wurden. Für die beiden Extensionsstudien NN1250-3644 und NN1250-3725 geht aus den vorliegenden Unterlagen hingegen nicht hervor, dass diese nicht relevant sind. Im Gegenteil legen die Angaben in Modul 4 D beispielsweise für die Extensionsstudie NN1250-3644 nahe, dass eine ausreichende Anzahl der Patienten die Studie in der Extensionsphase unter randomisierten Bedingungen fortgeführt hat.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4D, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten I 2.7.2.1 sowie I 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4D, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten I 2.7.2.3.1 sowie I 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

I 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der vom pU vorgelegte Studienpool ist für das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 unvollständig. Zudem hat der pU nicht alle notwendigen Informationen in den Modulen 1 bis 4 zur Verfügung gestellt und der Verwendung der Informationen aus Modul 5 widersprochen. Damit ist der Zusatznutzen von Insulin degludec bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nicht belegt.

Dies weicht vom Ergebnis des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin degludec im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 ableitet.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4D, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers.

I 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin degludec im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Diese Bewertung weicht von der des pU ab, der für Insulin degludec in Kombination mit kurz / schnell wirkendem Insulin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4D, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt I 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

I 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier einen unvollständigen Studienpool vorgelegt hat und der Verwendung von Informationen aus Modul 5 widersprochen hat.

I 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

I 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 D, Abschnitt 3.1)

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

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU definiert Insulinanaloga als Vergleichstherapie und weicht damit vom G-BA ab, der Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat. Der pU begründet dies damit, dass die Insulinanaloga in der Versorgungsrealität etablierte Wirkstoffe seien und die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin in zahlreichen klinischen Studien untersucht worden sei.

Dem pU wird hinsichtlich der Festlegung der Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht gefolgt. Für Insulinanaloga liegen keine Studien vor, die einen Nutzen der Insulinanaloga bezüglich mikro- oder makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigen. Die vorliegende Evidenz zu Langzeitdaten stützt Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Da der pU in seinem Dossier zusätzlich auch nach Studien zum Vergleich von Insulin degludec gegenüber Humaninsulin recherchiert, ergibt sich durch seine Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA keine inhaltliche Konsequenz.

Verwendbarkeit von Studien zum Vergleich Insulin degludec vs. Insulinanaloga

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar. Er verweist dazu auf die Nutzenbewertung des IQWiG aus dem Jahr 2010 zu lang wirkenden Insulinanaloga gegenüber lang wirkenden Humaninsulinen für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 [2] und den 2006 gefassten Beschluss des G-BA zu kurzwirksamen Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2 [3].

Wegen fehlender Daten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten kann nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte kann auf Basis von IQWiG-Bewertungen jedoch eine Übertragbarkeit angenommen werden [2,4]. Studien zum Vergleich mit Insulinanaloga, die nicht auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen ausgerichtet sind, können daher für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

I 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 D)

I 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen für Insulin degludec (1 mal täglich) in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 nachzuweisen. Seine Bewertung basiert auf Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien im Vergleich zu Insulin (Humaninsulin / Insulinanaloga) in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin (Humaninsulin / Insulinanaloga). Der Zusatznutzen soll laut pU unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte nachgewiesen werden.

Die Fragestellung des pU ist nachvollziehbar. Hinsichtlich des Komparators werden Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin herangezogen und zudem Studien mit Insulinanaloga berücksichtigt (siehe Abschnitt I 2.7.1).

Ein- und Ausschlusskriterien

Die in Modul 4 D, Tabelle 4-4 des Dossiers festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien sind grundsätzlich dazu geeignet, für die Bewertung relevante Studien zu identifizieren. Das Einschlusskriterium zur Vergleichstherapie umfasst Insulin (Humaninsulin / Insulinanaloga) in Kombination mit kurz wirkenden Insulin (Humaninsulin / Insulinanaloga) innerhalb des deutschen Zulassungsstatus. Daraus folgt, dass Studien mit den in Deutschland zugelassenen Insulinanaloga in die Nutzenbewertung des pU einfließen sollen.

I 2.7.2.2 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 D (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nicht geeignet sind (siehe nachfolgenden Abschnitt I 2.7.2.3.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

I 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

I 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Studienliste des pU

Der pU führt in seiner Studienliste (Modul 4 D, Tabelle 4-7) 26 Studien mit Insulin degludec zu Diabetes mellitus Typ 1 auf. Von diesen schließt er 24 Studien mit unterschiedlichen Begründungen aus (Modul 4 D, Tabelle 4-8). Der pU benennt in seiner Studienliste die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 als aus seiner Sicht relevante Studien.

In dieser Studienliste wurde jedoch eine weitere Studie (NN1250-3585) identifiziert, die die Einschlusskriterien des pU erfüllt. Die Studie NN1250-3585 ist eine von 6 Studien, für die er als Ausschlussgrund „Verletzt Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin“ angibt. 5 dieser 6 Studien sind wegen ihrer zu kurzen Studiendauer (Einschlusskriterium des pU ≥ 24 Wochen) nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Die Studie NN1250-3585 ist mit einer Dauer von 26 Wochen jedoch ausreichend lang. Der pU widerspricht mit dem Ausschluss seinen eigenen Ein- und Ausschlusskriterien, nach denen Studien mit den in Deutschland zugelassenen Insulinanaloga in die Nutzenbewertung des pU einfließen sollen (siehe I 2.7.2.1).

Ebenfalls schließt der pU die Studien NN1250-3644 (Extension der Studie NN1250-3583), Studie NN1250-3770-ext (Extension der Studie NN1250-3770) und NN1250-3725 (Extension der Studie NN1250-3585) aus. Der pU begründet dies damit, dass es sich nicht um RCTs handle. In den Modulen A-C des Dossiers ergeben sich Hinweise darauf, dass auch Extensionsstudien des Studienprogramms zu Insulin degludec unter randomisierten Bedingungen weiterliefen (siehe Abschnitt I 2.3).

Bibliografische Literaturrecherche

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

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Der pU hat in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE auf die Verwendung von Schlagwörtern verzichtet. In der Literatur [5,6] wird darauf hingewiesen, dass eine vollständige Suchstrategie sowohl Schlagwörter als auch Freitextbegriffe beinhalten sollte.

Für die Suche in EMBASE wurde der Studienfilter von Wong 2006 [7] zudem nicht korrekt übertragen. Die Suchzeilen double-blind*.tw. und placebo*.mp. wurden nicht berücksichtigt, sondern es wurde lediglich nach random* in Titel und Abstract gesucht. Eine ausreichende Sensitivität der Recherche ist damit nicht gewährleistet.

Erhebliche Abweichungen ergaben sich bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für MEDLINE. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU ergab 58 Gesamttreffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 10 (siehe Modul 4 D, Anhang 4-A1, MEDLINE-Suchstrategie, Seite 158, Zeile 17).

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Auf eine eigene Recherche zur Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da bereits bei der Überprüfung der Studienliste des pU die Unvollständigkeit festgestellt wurde.

I 2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der pU schließt in seinen Studienpool 2 RCT ein, deren Ergebnisse er zur Beantwortung der Fragestellung heranzieht (NN1250-3853, NN1250-3770). Der Einschätzung des pU zur Relevanz dieser beiden Studien wird gefolgt. Im Zuge der Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde eine weitere Studie (NN1250-3585) identifiziert, die sowohl die Einschlusskriterien der Dossierbewertung als auch die des pU selbst erfüllt (siehe I 2.7.2.3.1). Dennoch schließt der pU sie aus seinem Studienpool aus. Eine Rationale für dieses Vorgehen findet sich nicht (siehe Abschnitt I 2.3).

Die Studie ist ausreichend groß, um die Ergebnisse der Nutzenbewertung potentiell relevant zu beeinflussen (siehe Abschnitt I 2.3). Somit ist der Studienpool des pU unvollständig.

I 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der im Dossier dargestellte Studienpool ist unvollständig (siehe Abschnitte I 2.3). Eine weitere Kommentierung der vom pU dargestellten Ergebnisse wird daher nicht vorgenommen.

I 2.7.2.5 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 im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 herangezogen.

I 2.7.2.6 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 im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 herangezogen.

I 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin degludec im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 einbezogen.

I 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**I 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

Der im Dossier des pU dargestellte Studienpool ist unvollständig (siehe Abschnitte I 2.3). Eine weitere Kommentierung der Aussagekraft der Nachweise wird daher nicht vorgenommen.

I 2.7.2.8.2 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 D (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Aussagen im Dossier zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens beziehen sich auf den Studienpool des pU. Der vom pU vorgelegte Studienpool ist jedoch unvollständig (siehe Abschnitte I 2.3). Die im Dossier vorgelegten Studienergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 sind somit nicht verwertbar.

Auf Basis der Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 beansprucht der pU für Insulin degludec im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt.

I 2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

I 2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin degludec im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 eingesetzt.

I 2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin degludec im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 herangezogen.

I 2.7.2.9.3 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.

I 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da der pU in den Modulen 1 bis 4 nicht alle für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec notwendigen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Verfügung stellt, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht kommentiert.

I 3 Kosten der Therapie

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

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

I 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 1 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt worden. Laut Fachinformation [8] kann Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten angewendet werden. Dabei ist die Anwendung in Kombination mit kurz / schnell wirkenden Insulin bei Diabetes mellitus Typ 1 angezeigt.

I 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Insulin degludec im Vergleich zu anderen Basalinsulinen durch das flache Wirkprofil ein geringeres Hyperglykämierisiko aufweist und flexiblere Injektionszeitpunkte ermöglicht.

I 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU legt eine IMS health Disease-Analyzer-Studie für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation zugrunde. Diese Studie erfasst eine deutsche Patientenstichprobe, die von Oktober 2012 bis Oktober 2013 einen Diagnosecode ICD-10 E10, keine Verordnung von oralen Antidiabetika in der Vorgeschichte und eine Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin und einem Bolusinsulin erhalten haben. Aus diesen Daten wurde die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in Deutschland hochgerechnet. Unter der Annahme, dass 93,7 % der Patienten gesetzlich krankenversichert sind, beziffert der pU die Zielpopulation mit 161 737 Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist nachvollziehbar, dass sich der pU auf einen kommerziellen Datensatz stützt. Das Vorgehen zur Selektion der Zielgruppe ist in Gänze nicht nachvollziehbar und kritisch zu sehen. Mit den oben genannten Kriterien können nur die Patienten identifiziert werden, die die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten und damit nur einen Teil der Zielpopulation abbilden. Die Operationalisierung der Kriterien (keine Verordnung von oralen Antidiabetika in der Vorgeschichte und Anwendung einer Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin und einem Bolusinsulin) sind nicht dargestellt. Es ist fraglich, welche Filterkriterien zur Identifikation der Zielgruppe angewendet wurden. Wie die Daten für Deutschland hochgerechnet und adjustiert wurden, ist ebenfalls nicht beschrieben. Zudem wurde der hohe Anteil von gesetzlich krankenversicherten Patienten nicht begründet. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen, da prinzipiell alle Typ1 Diabetiker für eine

Insulintherapie infrage kommen und nicht ausschließlich die, die bereits eine Kombinationstherapie erhalten.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht von einem Anstieg von Inzidenz und Prävalenz aus [9-11]. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

I 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In dieser Dossierbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Insulin degludec auf Basis der vom pU vorgelegten Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt I 2.5).

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

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

I 3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Behandlungsdauer von Insulin degludec und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Diese Angaben sind korrekt.

I 3.2.2 Verbrauch

Ausgehend von einem Gesamtinsulinbedarf von 0,8 I.E./Körpergewicht und einem mittleren Körpergewicht von 76 kg geht der pU von einem täglichen Insulinbedarf von 60 I.E. pro Tag aus. Zur Berechnung der Arzneimittelkosten sollte jedoch der übliche Insulinbedarf von 0,5 bis 1 I.E./kg Körpergewicht angenommen werden [12], sodass sich bei dieser Spanne ein höherer oberer Wert ergibt.

Laut pU verteilt sich der Gesamtbedarf auf 50 % Basal- und 50 % Bolusinsulin bei der Therapie mit Insulin degludec und bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf 40 % Basalinsulin und 60 % Bolusinsulin. Diese Annahme ist nicht nachvollziehbar.

Weiterhin geht der pU von einer 13 prozentigen Reduzierung des Basalinsulin-Bedarfs und einer 12 prozentigen Reduzierung des Bolusinsulin-Bedarfs bei der Therapie mit Insulin degludec aus. Dieser Abzug kann nicht nachvollzogen werden, da die Fach- und Gebrauchsinformation eine Reduktion der Insulingabe nicht regelhaft vorsieht.

I 3.2.3 Kosten

Die Kosten für Insulin degludec und die zweckmäßige Vergleichstherapie sind nachvollziehbar.

I 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen stellt der pU ausführlich für Insulin degludec und Humaninsulin dar.

Die Berücksichtigung der Kosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel. Allerdings weist die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Ungenauigkeiten auf.

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.

I 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten pro Patienten gibt der pU für das zu bewertende Arzneimittel nachvollziehbar in Höhe von 1864,71 € an. Die für die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin angegebenen Jahrestherapiekosten sind in Höhe von 1410,07 € bis 1493,26 € sind etwas zu hoch bewertet.

I 3.2.6 Versorgungsanteile

Aufgrund des starken Wettbewerbs geht der pU von einem geringen Marktanteil für Insulin degludec aus. 3 Jahre nach Markteinführung erwartet der pU, dass weniger als 5 % der Zielpopulation mit Insulin degludec therapiert werden.

I 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen, da prinzipiell alle Typ-1 Diabetiker für eine Insulintherapie infrage kommen und nicht ausschließlich die, die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten [13].

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für Insulin degludec sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin weichen leicht nach oben ab, da die Gabe von Mischinsulin nicht berücksichtigt wurde.

Konsequenterweise sollten sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel Insulin degludec als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin neben den Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte und Stechhilfen nach weiterer Interpretation der Fachinformation berücksichtigt werden. Darüber hinaus sind bei Humaninsulin Kosten für Insulinpens bzw. Kolbenspritzen zu veranschlagen. Die Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert.

I 4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

I 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 I 2.7, I 3.1, I 3.2, I 4.2 und I 4.3 sowie in Kapitel I 5 dieses Dokuments.

I 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

Der pU führt die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel vollständig auf und beschreibt in Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers den Wirkmechanismus von Insulin degludec nachvollziehbar. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Das für die vorliegende Bewertung relevante Anwendungsgebiet wird in Modul 2, Abschnitt 2.2 im Wortlaut korrekt angegeben. Die Angaben zum Zulassungsstatus erscheinen umfassend.

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

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

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan im EPAR) weitgehend umfassend. Bei der Beschreibung zur Dosierung fehlt die Angabe der Fachinformation aus Abschnitt 4.2, dass bei Diabetes mellitus Typ 1 Insulin degludec mit kurz / schnell wirkendem Insulin kombiniert werden muss, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken. Die Hinweise auf Inkompatibilitäten (Abschnitt 6.2 der Fachinformation) und Aufbewahrung (Abschnitte 6.3 und 6.4 der Fachinformation) fehlen. Darüber hinaus sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

I 5 Zusammenfassung der Bewertung

I 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Das vorliegende Bewertungsmodul bezieht sich auf Diabetes mellitus Typ 1.

I 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der vom pU vorgelegte Studienpool ist für das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 unvollständig. Zudem hat der pU nicht alle notwendigen Informationen in den Modulen 1 bis 4 zur Verfügung gestellt und der Verwendung der Informationen aus Modul 5 widersprochen. Damit ist der Zusatznutzen von Insulin degludec bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nicht belegt.

Tabelle 4 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 4: Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 1): Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Diabetes mellitus Typ 1	Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anwendungsgebiet	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Insulin degludec	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1	161 737 ^a	Die Ermittlung der GKV-Zielpopulation ist nicht nachvollziehbar. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen, da prinzipiell alle Diabetes mellitus Typ 1 Patienten für eine Insulintherapie infrage kommen und nicht ausschließlich die, welche die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

I 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 6: 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 Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Insulin degludec	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1	1864,71 ^a	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für Insulin degludec und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel. Konsequenterweise sollten sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel Insulin degludec als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin neben den Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen nach weiterer Interpretation der Fachinformation berücksichtigt werden. Darüber hinaus sind bei Humaninsulin Kosten für Insulinpens bzw. Kolbenspritzen zu veranschlagen. Die Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert.
Humaninsulin		1410,07 ^a – 1493,29 ^a	

a: Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung

I 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 I 4.3 zu entnehmen.

„Anforderungen, die über die oben beschriebenen und in der Fachinformation, Etikettierung, Patienteninformation, dem Risk-Management-Plan oder im Annex des EPAR (European Public Assessment Report) beschrieben sind, hinausgehen, bestehen nicht.“

I 6 Literatur

1. European Medicines Agency. Tresiba: European public assessment report [online]. 20.09.2012 [Zugriff: 05.05.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002498/WC500139010.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A05-01 [online]. 18.02.2010 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 70). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Einfügung eines Abschnitts I und Neubildung einer Anlage 10 der Arzneimittel-Richtlinie [online]. 19.09.2006 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-76/2006-07-18-AMR-Insulinaloga_TrG.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A05-02 [online]. 30.03.2007 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 22). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
5. Sampson M, McGowan J, Lefebvre C, Moher D, Grimshaw J. PRESS: Peer Review of Electronic Search Strategies. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2008. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/477_PRESS-Peer-Review-Electronic-Search-Strategies_tr_e.pdf.
6. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.
7. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
8. Novo Nordisk. Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, Tresiba 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 05.2013 [Zugriff: 30.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
9. Ehehalt S, Blumenstock G, Willasch AM, Hub R, Ranke MB, Neu A. Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany. Diabet Med 2008; 25(6): 755-757.
10. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet 2009; 373(9680): 2027-2033.

11. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012; 55(8): 2142-2147.
12. Sanofi. Insuman Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 15.05.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, S. G, S. M. Therapie des Typ-1-Diabetes [online]. 09.2011 [Zugriff: 22.07.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013l_S3_Therapie_des_Typ_1_Diabetes_2012-03.pdf.

I Anhang A – 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 Gesetzliche Krankenversicherung „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	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

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.

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?

Insulin degludec

Bewertungsmodul II

Diabetes mellitus Typ 2

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Wolfgang Kerner, Klinikum Karlsburg, Karlsburg

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

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Daniel Fleer
- Peter Kiencke
- Lars Beckmann
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber-Grote
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Corinna Kiefer
- Sarah Mostardt
- Katrin Nink
- Regine Potthast
- Cornelia Rüdiger
- Siw Waffenschmidt
- Min Zhou

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	II.vi
Abkürzungsverzeichnis.....	II.vii
II 1 Hintergrund.....	II.1
II 2 Nutzenbewertung.....	II.2
II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	II.2
II 2.2 Fragestellungen	II.6
II 2.3 Fragestellung A: Insulin degludec-Monotherapie	II.8
II 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	II.8
II 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	II.8
II 2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	II.8
II 2.4 Fragestellung B: Insulin degludec + OAD	II.10
II 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	II.10
II 2.4.1.1 Studiencharakteristika.....	II.11
II 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	II.15
II 2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	II.15
II 2.5 Fragestellung C: Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD.....	II.16
II 2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	II.16
II 2.5.1.1 Studiencharakteristika.....	II.17
II 2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	II.20
II 2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	II.20
II 2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung ...	II.21
II 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	II.22
II 2.7.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	II.22
II 2.7.2 Kommentare zur Fragestellung A: Insulin degludec-Monotherapie	II.23
II 2.7.3 Kommentare zur Fragestellung B: Insulin degludec + OAD	II.25
II 2.7.3.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3B, Abschnitt 3.1).....	II.25
II 2.7.3.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4B)	II.26
II 2.7.3.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	II.26
II 2.7.3.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	II.26
II 2.7.3.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	II.27

II 2.7.3.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	II.29
II 2.7.3.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	II.30
II 2.7.3.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	II.30
II 2.7.3.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	II.30
II 2.7.3.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	II.30
II 2.7.3.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	II.31
II 2.7.4	Kommentare zur Fragestellung C: Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD..	II.32
II 2.7.4.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3C, Abschnitt 3.1).....	II.32
II 2.7.4.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4C)	II.33
II 2.7.4.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	II.33
II 2.7.4.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	II.33
II 2.7.4.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	II.33
II 2.7.4.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	II.35
II 2.7.4.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	II.35
II 2.7.4.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	II.35
II 2.7.4.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	II.35
II 2.7.4.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	II.35
II 2.7.4.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	II.36
II 3	Kosten der Therapie	II.38
II 3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A bis C, Abschnitt 3.2)	II.38
II 3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	II.38
II 3.1.2	Therapeutischer Bedarf	II.38
II 3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	II.38
II 3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.40
II 3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A bis C, Abschnitt 3.3).....	II.40

II 3.2.1	Behandlungsdauer	II.40
II 3.2.2	Verbrauch	II.40
II 3.2.3	Kosten.....	II.41
II 3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	II.41
II 3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	II.41
II 3.2.6	Versorgungsanteile	II.42
II 3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	II.42
II 4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	II.43
II 4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	II.43
II 4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	II.43
II 4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A bis C, Abschnitt 3.4).....	II.43
II 5	Zusammenfassung der Bewertung.....	II.44
II 5.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet	II.44
II 5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.44
II 5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	II.45
II 5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	II.46
II 5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	II.47
II 6	Literatur	II.48
II Anhang A	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	II.50

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Im Bewertungsmodul II berücksichtigte Fragestellungen, Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Insulin degludec bei Diabetes mellitus Typ 2	II.2
Tabelle 2: Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 2): Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	II.5
Tabelle 3: Im Bewertungsmodul II berücksichtigte Fragestellungen, Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Insulin degludec bei Diabetes mellitus Typ 2	II.6
Tabelle 4: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + OAD vs. Humaninsulin / Insulinanaloga + Metformin	II.10
Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + OAD vs. Humaninsulin / Insulinanaloga + Metformin	II.12
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + OAD vs. Humaninsulin / Insulinanaloga + Metformin	II.14
Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD vs. Humaninsulin / Insulinanaloga ± Metformin	II.16
Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD vs. Humaninsulin / Insulinanaloga ± Metformin	II.18
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD vs. Humaninsulin / Insulinanaloga ± Metformin	II.19
Tabelle 10: Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 2): Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	II.21
Tabelle 11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU.....	II.39
Tabelle 12: Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 2): Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	II.44
Tabelle 13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	II.45
Tabelle 14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	II.46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
EPAR	European Public Assessment Report
EphMRA	European Pharmaceutical Marketing Research Association
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OAD	orale Antidiabetika
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

II 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Insulin degludec gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2014 übermittelt.

Der Wirkstoff Insulin degludec ist für die Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul II enthält die Bewertung von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

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. Der pU hat der Verwendung und Veröffentlichung dieser Informationen jedoch widersprochen und damit die notwendigen Angaben zur Studienmethodik und zu Studienergebnissen nicht vollständig zur Veröffentlichung zur Verfügung gestellt.

II 2 Nutzenbewertung

II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Insulin degludec gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2014 übermittelt.

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. Der pU hat der Verwendung und Veröffentlichung dieser Informationen jedoch widersprochen und damit die notwendigen Angaben zur Studienmethodik und zu Studienergebnissen nicht vollständig zur Veröffentlichung zur Verfügung gestellt.

Fragestellung

Das Ziel des Bewertungsmoduls II ist die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Monotherapie, in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD) sowie in Kombination mit Bolusinsulin.

Die Bewertung erfolgt unterteilt in 3 Indikationen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Tabelle 1: Im Bewertungsmodul II berücksichtigte Fragestellungen, Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Insulin degludec bei Diabetes mellitus Typ 2

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Insulin degludec-Monotherapie	Humaninsulin
B	Insulin degludec + OAD ^b	Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)
C	Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD	Humaninsulin ± Metformin ^c

a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU.
b: Der Auftrag des G-BA bezieht sich auf die Kombination von Insulin degludec mit einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin). Entsprechend dem zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gültigen Zulassungsstatus wird diese Indikation analog dem Vorgehen des pU auf die Kombination von Insulin degludec mit OAD beschränkt.
c: In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne OAD) im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert.
G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Für alle 3 Indikationen (**Fragestellungen A, B und C**) weicht der pU in der Insulinkomponente von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und benennt Insulinanaloga anstelle von Humaninsulin, ohne dies hinreichend zu begründen. Der pU hat jedoch auch nach Studien mit Humaninsulin recherchiert. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der von ihm herangezogenen Studien mit Insulinanaloga für die vorliegende Fragestellung wird als hinreichend angesehen. Es ergeben sich daher aus dieser Abweichung keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Für die Indikation Insulin degludec + OAD und Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD (**Fragestellungen B und C**) weicht der pU zudem in der OAD-Komponente von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt jegliche OAD (auch Mehrfachkombinationen) anstelle von Metformin, ohne dies hinreichend zu begründen.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen.

Ergebnisse

Fragestellung A: Insulin degludec-Monotherapie

Für die Fragestellung A hat der pU die Studie NN1250-3668 identifiziert. Der pU zieht diese Studie jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, da der Anteil der relevanten Teilpopulation aus seiner Sicht zu gering ist. Auswertungen für die relevante Teilpopulation legt der pU nicht vor. Es liegen keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Auswertungen zu den Studienergebnissen der Studie NN1250-3668 vor.

Insgesamt ist der Zusatznutzen von Insulin degludec in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht belegt.

Fragestellung B: Insulin degludec + OAD

Der pU hat die Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 auf Grundlage der jeweiligen Gesamtpopulationen für die Bewertung zu Fragestellung B herangezogen. Für die vorliegende Nutzenbewertung waren für alle 4 Studien lediglich Teilpopulationen relevant.

Für die Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 entsprachen allerdings über 80 % der eingeschlossenen Patienten der relevanten Teilpopulation. Für beide Studien wäre somit auf Grundlage der jeweiligen Gesamtpopulationen die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec möglich gewesen, sofern der pU die hierfür notwendigen Angaben zur Studienmethodik und zu Studienergebnissen vollständig zur Veröffentlichung zur Verfügung gestellt hätte. Für die Studien NN1250-3586 und NN1250-3668 lag der Anteil der Patienten, die der relevanten Teilpopulation entsprachen, jeweils weit unter 80 %. Die Ergebnisse für die Gesamtpopulationen können somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec nicht herangezogen werden, sondern lediglich die der jeweils relevanten Teilpopulationen. Diese Daten hat der pU nicht zur Verfügung gestellt.

Darüber hinaus führt der pU die Extensionsstudie NN1250-3643 zur Studie NN1250-3579 in der Tabelle des resultierenden Studienpools auf, schließt diese aber in seine Bewertung nicht ein. Aus den vorliegenden Unterlagen geht nicht hervor, dass die Studie nicht relevant ist. Im Gegenteil legen die Angaben in Modul 4B nahe, dass eine ausreichende Anzahl der Patienten die Studie in der Extensionsphase unter randomisierten Bedingungen fortgeführt haben.

Insgesamt ist der Zusatznutzen von Insulin degludec + OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht belegt.

Fragestellung C: Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD

Der pU hat die Studie NN1250-3582 für die Bewertung zu Fragestellung C herangezogen. Zwar war lediglich eine Teilpopulation dieser Studie für die vorliegende Fragestellung relevant, aber über 80 % der eingeschlossenen Patienten entsprachen der relevanten Teilpopulation. Somit wäre auf Grundlage der Gesamtpopulation die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec möglich gewesen, sofern der pU die hierfür notwendigen Angaben zur Studienmethodik und zu Studienergebnissen vollständig zur Veröffentlichung zur Verfügung gestellt hätte.

Darüber hinaus führt der pU die Extensionsstudie NN1250-3667 zur Studie NN1250-3582 in der Tabelle des resultierenden Studienpools auf, schließt diese aber in seine Bewertung nicht ein. Aus den vorliegenden Unterlagen geht nicht hervor, dass die Studie nicht relevant ist. Im Gegenteil legen die Angaben in Modul 4B nahe, dass eine ausreichende Anzahl der Patienten die Studie in der Extensionsphase unter randomisierten Bedingungen fortgeführt haben.

Insgesamt ist der Zusatznutzen von Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht belegt.

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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 wie folgt bewertet:

Tabelle 2: Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 2): Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Frage- stellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Insulin degludec-Monotherapie	Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt
B	Insulin degludec + OAD ^b	Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)	Zusatznutzen nicht belegt
C	Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD	Humaninsulin ± Metformin ^c	Zusatznutzen nicht belegt
a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU. b: Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bezieht sich auf die Kombination von Insulin degludec mit einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin). Entsprechend dem zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gültigen Zulassungsstatus wird diese Indikation analog dem Vorgehen des pU auf die Kombination von Insulin degludec mit OAD beschränkt. c: In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne OAD) im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert. G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer.			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 2.2 Fragestellungen

Das Ziel des Bewertungsmoduls II ist die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Monotherapie, in Kombination mit oralen Antidiabetika (im Folgenden als OAD bezeichnet) sowie in Kombination mit Bolusinsulin.

Die Bewertung erfolgt – den Fragestellungen des pU im Dossier folgend – unterteilt in 3 Indikationen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Diese sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Im Bewertungsmodul II berücksichtigte Fragestellungen, Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Insulin degludec bei Diabetes mellitus Typ 2

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Insulin degludec-Monotherapie	Humaninsulin
B	Insulin degludec + OAD ^b	Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)
C	Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD	Humaninsulin ± Metformin ^c
a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU. b: Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bezieht sich auf die Kombination von Insulin degludec mit einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin). Entsprechend dem zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gültigen Zulassungsstatus wird diese Indikation analog dem Vorgehen des pU auf die Kombination von Insulin degludec mit OAD beschränkt. c: In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne OAD) im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert. G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer.		

Für alle 3 Indikationen (**Fragestellungen A, B und C**) weicht der pU in Bezug auf die Insulinkomponente von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und benennt Insulinanaloga anstelle von Humaninsulin, ohne dies hinreichend zu begründen. Der pU hat jedoch auch nach Studien mit Humaninsulin recherchiert. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der von ihm herangezogenen Studien mit Insulinanaloga für die vorliegende Fragestellung wird als hinreichend angesehen. Es ergeben sich daher aus dieser Abweichung keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Für die Indikation Insulin degludec + OAD und Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD (**Fragestellungen B und C**) weicht der pU zudem in der Komponente der OAD von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt jegliche OAD (auch Mehrfachkombinationen) anstelle von Metformin, ohne dies hinreichend zu begründen.

Für die **Fragestellung B** (Insulin degludec + OAD) bezieht sich die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA auch auf die Kombination von Insulin degludec

mit anderen Antidiabetika wie z. B. Glucagon-like Peptide-1-Agonisten. Gemäß der für die Bewertung gültigen Zulassung (mit Stand Mai 2013) war Insulin degludec nicht für diese Kombination zugelassen. In der vorliegenden Bewertung wird die Fragestellung daher auf die Kombination mit OAD beschränkt. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

Weitere Informationen zu den Fragestellung befinden sich in den Modulen 3A-C, jeweils in Abschnitt 3.1 sowie in den Modulen 4A-C, jeweils in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt II 2.7.1, II 2.7.2, II 2.7.3.2.1 sowie II 2.7.4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

II 2.3 Fragestellung A: Insulin degludec-Monotherapie

II 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 (bis zum 03.03.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Insulin degludec (letzte Suche am 17.02.2014)
- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec (letzte Suche am 19.02.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Literaturrecherche zu Insulin degludec (letzte Suche am 16.05.2014)
- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec (letzte Suche am 10.06.2014)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool.

Für die Fragestellung zu Insulin degludec in der Monotherapie hat der pU die Studie NN1250-3668 identifiziert. Nach Angaben in Modul 4A entsprechen lediglich 21 der 687 (ca. 3 %) eingeschlossenen Patienten der Zielpopulation. Da dieser Anteil aus Sicht des pU zu gering ist, stellt der pU – abgesehen von den Studiencharakteristika – keine Ergebnisse dieser Studie dar. Auswertungen für die relevante Teilpopulation legt der pU nicht vor. Der Verwendung von Daten aus dem nicht zu veröffentlichenden Modul 5 für die vorliegende Nutzenbewertung wurde vom pU widersprochen (siehe Abschnitt II 2.2).

Insgesamt liegen keine relevanten Auswertungen zu den Studienergebnissen der Studie NN1250-3668 vor.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung, zur Methodik der Informationsbeschaffung, zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.2.2, 4.2.3 sowie 4.3.1.1 des Dossiers und in Abschnitt II 2.7.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

II 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung zu Insulin degludec in der Monotherapie liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Insulin degludec in der Monotherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht belegt.

II 2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin degludec in der Monotherapie zur Behandlung von

Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Humaninsulin). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Der pU beansprucht für diese Fragestellung ebenfalls keinen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt II 2.7.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

II 2.4 Fragestellung B: Insulin degludec + OAD

II 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 (bis zum 03.03.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Insulin degludec (letzte Suche am 17.02.2014)
- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec (letzte Suche am 19.02.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Literaturrecherche zu Insulin degludec (letzte Suche am 16.05.2014)
- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec (letzte Suche am 10.06.2014)

Die mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifizierten und für die Bewertung zu Fragestellung B relevanten Studien sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + OAD vs. Humaninsulin / Insulinanaloge + Metformin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
NN1250-3579 ^b (mit der Extensionsstudie NN1250-3643)	ja	ja	nein
NN1250-3672 ^b	ja	ja	nein
NN1250-3586 ^c	ja	ja	nein
NN1250-3668 ^c	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. b: Über 80 % der eingeschlossenen Patienten entsprachen der relevanten Teilpopulation. c: Höchstens 11 % (NN1250-3586) bzw. höchstens 35,6 % (NN1250-3668, bezogen auf die 2 relevanten Therapiearme) der eingeschlossenen Patienten entsprachen der relevanten Teilpopulation. OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Es wurden die 4 Studien NN1250-3579 (mit der Extensionsstudie NN1250-3643), NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 identifiziert. Für alle 4 Studien waren lediglich Teilpopulationen relevant. Auswertungen für diese relevanten Teilpopulationen lagen in Modul 4B des Dossiers jedoch nicht vor.

Für die Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 entsprachen allerdings über 80 % der eingeschlossenen Patienten der relevanten Teilpopulation. Für beide Studien wäre somit auf Grundlage der jeweiligen Gesamtpopulationen die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec möglich gewesen, sofern der pU die hierfür notwendigen Angaben zur Studienmethodik und zu Studienergebnissen vollständig zur Veröffentlichung zur Verfügung gestellt hätte (siehe Abschnitt II 2.4.2). Die Studiencharakteristika sind in Abschnitt II 2.4.1.1 dargestellt.

Für die Studien NN1250-3586 und NN1250-3668 lag der Anteil der Patienten, die der relevanten Teilpopulation entsprachen, jeweils weit unter 80 % (Studie NN1250-3586: max. 11,0 %; Studie NN1250-3668: max. 35,6 %). Die Ergebnisse für die Gesamtpopulationen können somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec nicht herangezogen werden. Betrachtet man über alle 4 Studien hinweg die Anzahl der jeweiligen Patienten, die der relevanten Teilpopulation entsprechen (ca. 1471 Patienten), stellen diese beiden Studien mit maximal 203 Patienten (ca. 15 %) einen vergleichsweise geringen Anteil dar. Der Einfluss dieser Ergebnisse auf die Gesamtaussage des Zusatznutzens wäre im Falle der Bewertung der Studienergebnisse der Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 als vernachlässigbar anzusehen. Auf die ausführliche Darstellung der Studiencharakteristika der Studien NN1250-3586 und NN1250-3668 wurde daher verzichtet. Eine Erläuterung des Studiendesigns dieser beiden Studien ist Abschnitt II 2.7.3.2.3.2 zu entnehmen.

Dieses Vorgehen weicht vom pU ab, der für alle 4 Studien die jeweilige Gesamtpopulation zur Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec heranzieht.

Darüber hinaus führt der pU die Extensionsstudie NN1250-3643 zur Studie NN1250-3579 in der Tabelle des resultierenden Studienpools auf, schließt diese aber in seine Bewertung nicht ein. Aus den vorliegenden Unterlagen geht nicht hervor, dass die Extensionsstudie nicht relevant ist. Im Gegenteil legen die Angaben in Modul 4B nahe, dass eine ausreichende Anzahl der Patienten die Studie in der Extensionsphase unter randomisierten Bedingungen fortgeführt hat.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung sowie zur Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4B, Abschnitte 4.2.2, 4.2.3 sowie 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten II 2.7.3.2.1, II 2.7.3.2.3.1 und II 2.7.3.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

II 2.4.1.1 Studiencharakteristika

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die Studien zur Bewertung von Fragestellung B.

Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + OAD vs. Humaninsulin / Insulinanaloga + Metformin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
NN1250-3579	RCT, Phase III, offen, parallel, multizentrisch, Treat-to-Target	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 seit ≥ 6 Monaten, insulinnaiv Vorbehandlung mit Metformin in der Monotherapie oder in der Kombinationstherapie mit SU, Gliniden, DPP-IV-Inhibitoren, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren seit mindestens 3 Monaten in unveränderter Dosierung HbA1c: 7,0–10,0 %	IDeg + Metformin $\pm$ DPP-IV-Inhibitoren (N = 773) ^c IGlar + Metformin $\pm$ DPP-IV-Inhibitoren (N = 257) ^c	Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung: 1 Woche NPH-Insulin und OAD-Behandlung Extensionsstudie NN1250-3643: 52 Wochen	166 Zentren in Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Kanada, Norwegen, Österreich, Serbien, Spanien, Tschechische Republik, USA 09/2009–01/2011	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert Sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse
NN1250-3672	RCT, Phase III, offen, parallel, multizentrisch, Treat-to-Target	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 seit ≥ 6 Monaten, insulinnaiv ^b Vorbehandlung mit Metformin in der Monotherapie oder in der Kombinationstherapie mit SU, Gliniden, DPP-IV-Inhibitoren, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren seit mindestens 3 Monaten in unveränderter Dosierung HbA1c: 7,0–10,0 %	IDeg + Metformin $\pm$ DPP-IV-Inhibitoren (N = 230) ^c IGlar + Metformin $\pm$ DPP-IV-Inhibitoren (N = 230) ^c	Behandlung: 26 Wochen Nachbeobachtung: 1 Woche, Therapie mit NPH-Insulin + OAD	106 Zentren in Frankreich, Irland, Kanada, Russland, Südafrika, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich 03/2010–11/2010	Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 26 Wochen Sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + OAD vs. Humaninsulin / Insulinanaloga + Metformin (Fortsetzung)

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: Die kurzzeitige Gabe von Insulin (bis zu 14 Tagen) sowie die Gabe über mehr als 14 Tagen bspw. bei Krankenhausaufenthalt war erlaubt.

c: Zum Zeitpunkt der Randomisierung mussten alle bisherigen OAD mit Ausnahme von Metformin und DPP-IV-Inhibitoren abgesetzt werden. Der Anteil der relevanten Teilpopulation, die ausschließlich Metformin als OAD erhielt, lag in den Studien jeweils über 80 % [1,2].

DPP-IV: Dipeptidylpeptidase-IV; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; N: Anzahl randomisierter Patienten; NPH: Neutral Protamine Hagedorn; OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SU: Sulfonylharnstoffe

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + OAD vs. Humaninsulin / Insulinanaloge + Metformin

Studie	Intervention	Vergleich	Antidiabetische Begleitmedikation
NN1250-3579	IDeg 100 E/ml, subkutan, einmal täglich zum Abendessen, Insulineinstellung nach festgelegtem Algorithmus ^a	IGlar 100 E/ml, subkutan, einmal täglich zur gleichen Zeit ^b , Insulineinstellung nach festgelegtem Algorithmus ^a	Bis auf Metformin und DPP-IV-Inhibitoren sollten alle OAD zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden.
NN1250-3672	IDeg 200 E/ml, subkutan, einmal täglich zum Abendessen, Insulineinstellung nach festgelegtem Algorithmus ^a	IGlar 100 E/ml, subkutan, einmal täglich zur gleichen Zeit ^b , Insulineinstellung nach festgelegtem Algorithmus ^a	Bis auf Metformin und DPP-IV-Inhibitoren sollten alle OAD zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden.
a: Die Insulin-Anfangsdosis betrug 10 E IDeg bzw. IGlar. Im Verlauf der Studie erfolgten Dosisanpassungen gemäß Titrationsanweisungen im Studienprotokoll basierend auf den Durchschnittswerten der Nüchternplasmaglukose (vor dem Frühstück, gemessen an 3 aneinander folgenden Tagen). b: Zeitpunkt gemäß (lokaler) Fachinformation DPP-IV: Dipeptidylpeptidase-IV; E: Einheiten; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Bei den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 handelt es sich um randomisierte, offene, multizentrische Zulassungsstudien mit einer Behandlungsdauer von 52 bzw. 26 Wochen. In der Studie NN1250-3579 konnten die Patienten nach der Behandlungsphase (52 Woche) für weitere 52 Wochen an einer Extensionsstudie teilnehmen (NN1250-3643). Alle Studien hatten ein Treat-to-Target-Design, bei dem die Nüchternplasmaglukose auf ein festgelegtes Ziel titriert wurde.

In beide Studien wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mindestens 3 Monaten in unveränderter Dosierung auf Metformin in der Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen OAD (Sulfonylharnstoffe, Glinide, DPP-IV-Inhibitoren, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren) eingestellt waren. Bis auf Metformin und DPP-IV-Inhibitoren sollten in beiden Studien alle OAD zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden. In der Studie NN1250-3579 wurden 1030 Patienten im Verhältnis 3:1 einer Behandlung mit Insulin degludec (773 Patienten) oder Insulin glargin (257 Patienten) jeweils zusätzlich zu Metformin ± DPP-IV-Inhibitoren zugeteilt. Die Studie NN1250-3672 untersuchte ebenfalls den Vergleich von Insulin degludec mit Insulin glargin (jeweils + Metformin ± DPP-IV-Inhibitoren). Die 460 randomisierten Patienten teilten sich zwischen den beiden Studien im Verhältnis 1:1 auf (230 Patienten pro Behandlungsarm).

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der Patienten relevant, die mit Metformin entweder in der Monotherapie oder in der Kombinationstherapie mit einem OAD außer DPP-IV-Inhibitor vorbehandelt wurden und somit im Studienverlauf Metformin als alleinige OAD-Komponente erhielten. Auswertungen beschränkt auf diese Teilpopulation legt der pU in Modul 4B nicht vor. Gemäß den Angaben in öffentlich zugänglichen Unterlagen ist

diese Anforderung für über 80 % der Studienpopulation, d. h. 1268 Patienten erfüllt (82,5 % in Studie NN1250-3579 [1] und 91,5 % in Studie NN1250-3672 [2], eigene Berechnungen). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 hätten daher herangezogen werden können, wenn der pU der Verwendung von Informationen aus Modul 5 nicht widersprochen hätte.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4B, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 sowie Anhang 4-E und 4-F des Dossiers.

II 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in den Modulen 1 bis 4 nicht alle für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec + OAD notwendigen Informationen vollständig zur Verfügung gestellt. Unter anderem fehlen in Modul 4B Daten zu bestätigten Hypoglykämien (d. h. Ereignisse, bei denen sowohl hypoglykämietypische Symptome auftraten und gleichzeitig ein Plasmaglukosewert von ≤ 70 mg/dL festgestellt wurde) und für die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts „bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis“. Auch fanden sich keine Angaben zu den Ergebnissen der Studie NN1250-3643, der Extensionsstudie der Studie NN1250-3579.

Einer Verwendung von Daten aus dem nicht zu veröffentlichenden Modul 5 für die vorliegende Nutzenbewertung hat der pU widersprochen.

Für die Fragestellung zu Insulin degludec + OAD bei Diabetes mellitus Typ 2 liegt somit keine vollständige Datenbasis vor. Damit ist der Zusatznutzen von Insulin degludec + OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Fragestellung beansprucht.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4B, Abschnitte 4.2.5.2 sowie 4.3.1.3 des Dossiers.

II 2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vom pU vorgelegten Informationen ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen Insulin degludec + OAD zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Fragestellung beansprucht.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4B, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt II 2.7.3.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

II 2.5 Fragestellung C: Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD

II 2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier (Modul 4C):

- Studienliste zu Insulin degludec (bis zum 03.03.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Insulin degludec (letzte Suche am 17.02.2014)
- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec (letzte Suche am 19.02.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Literaturrecherche zu Insulin degludec (letzte Suche am 16.05.2014)
- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec (letzte Suche am 10.06.2014)

Die mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifizierte und für die Bewertung zu Fragestellung C relevante Studie ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD vs. Humaninsulin / Insulinanaloge ± Metformin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
NN1250-3582 ^b (mit der Extensionsstudie NN1250-3667)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. b: Über 80 % der eingeschlossenen Patienten entsprachen der relevanten Teilpopulation. OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Es wurde die Studie NN1250-3582 (mit der Extensionsstudie NN1250-3667) für die Fragestellung Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD identifiziert. Für diese Studie war lediglich eine Teilpopulation relevant. Auswertungen für diese relevante Teilpopulation lagen in Modul 4C des Dossiers jedoch nicht vor. In der Studie NN1250-3582 entsprachen allerdings über 80 % der eingeschlossenen Patienten der relevanten Teilpopulation. Auf Grundlage der Gesamtpopulationen wäre somit die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec möglich gewesen, sofern der pU die hierfür notwendigen Angaben zur Studienmethodik und zu Studienergebnissen vollständig zur Veröffentlichung zur Verfügung gestellt hätte (siehe Abschnitt II 2.5.2).

Dieses Vorgehen weicht vom pU ab, der die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studie NN1250-3582 vornimmt.

Darüber hinaus führt der pU die Extensionsstudie NN1250-3667 zur Studie NN1250-3582 in der Tabelle des resultierenden Studienpools auf, schließt diese aber in seine Bewertung nicht ein. Aus den vorliegenden Unterlagen geht nicht hervor, dass die Extensionsstudie nicht relevant ist. Im Gegenteil legen die Angaben in Modul 4B nahe, dass eine ausreichende Anzahl der Patienten die Studie in der Extensionsphase unter randomisierten Bedingungen fortgeführt hat.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung sowie zur Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4C, Abschnitte 4.2.2, 4.2.3 sowie 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten II 2.7.4.2.1 sowie II 2.7.4.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

II 2.5.1.1 Studiencharakteristika

Tabelle 8 und Tabelle 9 beschreiben die Studie zur Bewertung von Fragestellung C.

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD vs. Humaninsulin / Insulinanaloge ± Metformin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
NN1250-3582	RCT, Phase III, offen, parallel, multizentrisch, Treat-to-Target	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 seit ≥ 6 Monaten Vorbehandlung mit Insulin ± OAD seit mindestens 3 Monaten HbA1c: 7,0–10 %	IDeg + IAsp ± Metformin ± Pioglitazon (N = 755) ^b IGlar + IAsp ± Metformin ± Pioglitazon (N = 251) ^b	Behandlung: 52 Wochen Extensionsstudie (NN1250-3667): 26 Wochen	123 Zentren in Bulgarien, Deutschland, Hong Kong, Irland, Italien, Rumänien, Russland, Slowakische Republik, Südafrika, Spanien, Türkei, USA 09/2009–10/2010	Primäre Endpunkte: Änderung des HbA1c-Wertes nach 52 Wochen Behandlung Sekundäre Endpunkte: Gesamtmortalität, Hypoglykämien, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
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: Zum Zeitpunkt der Randomisierung mussten alle bisherigen OAD mit Ausnahme von Metformin und Pioglitazon abgesetzt werden. Der Anteil der relevanten Teilpopulation, die ausschließlich Metformin als OAD erhielt, lag in den Studien jeweils über 80%. HbA1c: glykiertes Hämoglobin; IAsp: Insulin aspart; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD vs. Humaninsulin / Insulinanaloge ± Metformin

Studie	Intervention	Vergleich	Antidiabetische Begleitmedikation
NN1250-3582	Basalinsulin IDeg 100 E/ml, subkutan einmal täglich zum Abendessen + Bolusinsulin IAsp subkutan zu jeder Mahlzeit Insulineinstellung nach festgelegtem Algorithmus ^a	Basalinsulin IGlar 100 E/ml, subkutan einmal täglich zur gleichen Zeit ^b + Bolusinsulin IAsp subkutan zu jeder Mahlzeit Insulineinstellung nach festgelegtem Algorithmus ^a	Bis auf Metformin und Pioglitazon sollten alle OAD zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden. Die Dosierung von Metformin und Pioglitazon sollte während der Behandlungsphase nicht geändert werden, außer aus Sicherheitsgründen.
a: Die Insulin-Anfangsdosis (Basal- und Bolusinsulin) war abhängig von dem vorherigen Insulinregime. Dosisanpassungen erfolgten im Verlauf der Studie gemäß Titrationsanweisungen im Studienprotokoll, basierend auf den Durchschnittswerten der Nüchternplasmaglukose. b: Zeitpunkt gemäß lokaler Fachinformation. E: Einheiten; IAsp: Insulin Aspart; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Die Studie NN1250-3582 ist eine randomisierte, offene, multizentrische, Zulassungsstudie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Nach dieser Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 26 Wochen an einer Extensionsstudie teilnehmen (NN1250-3667). Die Studie hatte ein Treat-to-Target-Design, bei dem die Nüchternplasmaglukose auf ein festgelegtes Ziel titriert wurde.

In die Studie NN1250-3582 wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mindestens 3 Monaten mit einer Insulintherapie mit oder ohne OAD eingestellt waren. Bis auf Metformin und Pioglitazon sollten alle OAD zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden. Die Gabe dieser beiden Antidiabetika (Dosis und Häufigkeit) sollte während der Behandlungsphase nicht geändert werden, außer aus Sicherheitsgründen.

Insgesamt wurden in der Studie NN1250-3582 1006 Patienten im Verhältnis 3:1 einer Behandlung mit Insulin degludec + Insulin Aspart ± Metformin ± Pioglitazon (755 Patienten) oder mit Insulin glargin + Insulin Aspart ± Metformin ± Pioglitazon (251 Patienten) randomisiert zugeteilt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der Patienten relevant, die mit Metformin entweder in der Monotherapie oder in der Kombinationstherapie mit einem OAD außer Pioglitazon vorbehandelt wurden und somit im Studienverlauf Metformin als alleinige OAD-Komponente erhielten. Auswertungen beschränkt auf diese Teilpopulation legt der pU in Modul 4C nicht vor. Gemäß den Angaben in öffentlich zugänglichen Unterlagen ist diese Anforderung für über 80 % der Studienpopulation erfüllt (ca. 93 % in der IDeg-Gruppe und

ca. 95 % in der IGlaxo-Gruppe, eigene Berechnungen) [3]. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie NN1250-3582 hätten daher herangezogen werden können, wenn der pU der Verwendung von Informationen aus Modul 5 nicht widersprochen hätte.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4C, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 sowie Anhang 4-E und 4-F des Dossiers.

II 2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in den Modulen 1 bis 4 nicht alle für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD notwendigen Informationen vollständig zur Verfügung gestellt. Unter anderem fehlen in Modul 4 Daten zu bestätigten Hypoglykämien (d. h. Ereignisse, bei denen sowohl hypoglykämietypische Symptome auftraten und gleichzeitig ein Plasmaglukosewert von ≤ 70 mg/dL festgestellt wurde). Auch fanden sich keine Angaben zu den Ergebnissen der Studie NN1250-3667, der Extensionsstudie der Studie NN1250-3582.

Einer Verwendung von Daten aus dem nicht zu veröffentlichenden Modul 5 für die vorliegende Nutzenbewertung hat der pU widersprochen.

Für die Fragestellung zu Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD bei Diabetes mellitus Typ 2 liegt somit keine vollständige Datenbasis vor. Damit ist der Zusatznutzen von Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht belegt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4C, Abschnitte 4.2.5.2 sowie 4.3.1.3 des Dossiers.

II 2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vom pU vorgelegten Informationen ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Fragestellung beansprucht.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4C, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt II 2.7.4.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

II 2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Insulin degludec für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 ergibt sich im Vergleich zu den relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapien der in Tabelle 10 dargestellte Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 10: Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 2): Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Insulin degludec-Monotherapie	Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt
B	Insulin degludec + OAD ^b	Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)	Zusatznutzen nicht belegt
C	Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD	Humaninsulin ± Metformin ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU.
b: Der Auftrag des G-BA bezieht sich auf die Kombination von Insulin degludec mit einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin). Entsprechend dem zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gültigen Zulassungsstatus wird diese Indikation analog dem Vorgehen des pU auf die Kombination von Insulin degludec mit OAD beschränkt.
c: In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne OAD) im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert.
G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Diese Bewertung weicht von der des pU ab. Dieser beansprucht für die Indikation Insulin degludec + OAD (Fragestellung B) sowie für die Indikation Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD (Fragestellung C) bei Diabetes mellitus Typ 2 jeweils einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

II 2.7.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

Die Angaben des pU zu den Fragestellungen befinden sich in den Modulen 4A, 4B und 4C jeweils in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers.

Gemäß der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gültigen Fachinformation kann Insulin degludec bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowohl allein, in Kombination mit OAD, als auch in Kombination mit Bolusinsulin angewendet werden [4,5]. Der pU bearbeitet 3 Fragestellungen zum Nachweis des Zusatznutzens bei Diabetes mellitus Typ 2 entsprechend der folgenden Indikationen:

- Insulin degludec-Monotherapie (Fragestellung A)
- Insulin degludec + OAD (Fragestellung B)
- Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD (Fragestellung C)

Dieser Unterteilung der Fragestellungen in Anlehnung an die Zulassung wird gefolgt. Nachfolgend werden die Angaben im Dossier zu den 3 Fragestellungen separat kommentiert, und zwar in den Abschnitten II 2.7.2 (Fragestellung A), II 2.7.3 (Fragestellung B) und II 2.7.4 (Fragestellung C).

II 2.7.2 Kommentare zur Fragestellung A: Insulin degludec-Monotherapie

Die Angaben des pU zur Fragestellung, zu den Einschlusskriterien für die Studienauswahl, zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, zur Informationsbeschaffung, zum Studienpool und zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.1) und in Modul 4A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1.1 und 4.4.2) des Dossiers.

Zugrundeliegender Zulassungsstatus

Die Fragestellung A bezieht sich auf die Anwendung von Insulin degludec in der Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen [4,5].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU definiert Insulinanaloga als Vergleichstherapie und weicht damit vom G-BA ab, der Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat. Der pU begründet dies damit, dass die Insulinanaloga in der Versorgungsrealität etablierte Wirkstoffe seien und die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin in zahlreichen klinischen Studien untersucht worden sei.

Dem pU wird hinsichtlich der Festlegung der Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht gefolgt. Für Insulinanaloga liegen keine Studien vor, die einen Nutzen der Insulinanaloga bezüglich mikro- oder makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigen. Die vorliegende Evidenz zu Langzeitdaten stützt Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Da der pU in seinem Dossier zusätzlich auch nach Studien zum Vergleich von Insulin degludec gegenüber Humaninsulin recherchiert, ergibt sich durch seine Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA keine inhaltliche Konsequenz.

Verwendbarkeit von Studien zum Vergleich Insulin degludec vs. Insulinanaloga

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar. Er verweist dazu auf Nutzenbewertungen des IQWiG zu Insulinanaloga sowie einen Beschluss des G-BA zu Insulinanaloga [6].

Wegen fehlender Daten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten kann nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte kann auf Basis der vorliegenden IQWiG-Bewertungen jedoch eine Übertragbarkeit angenommen werden [7,8]. Studien zum Vergleich mit Insulinanaloga, die nicht auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen ausgerichtet sind, können daher für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

Studienpool und Zusatznutzen

Der pU identifiziert eine Studie (NN1250-3668) zur Bewertung einer Insulin-Monotherapie bei Diabetes mellitus Typ 2. Nach Angaben in Modul 4A entsprachen lediglich 21 (ca. 3 %) der 687 Patienten dieser Studie der Zielpopulation. Da dieser Anteil aus Sicht des pU zu

gering ist, stellt der pU – abgesehen von den Studiencharakteristika – keine Ergebnisse dieser Studie dar.

Insgesamt liegen keine relevanten Daten für die Fragestellung zur Insulin degludec-Monotherapie vor.

Der pU beansprucht für diese Fragestellung ebenfalls keinen Zusatznutzen. Die Angaben des pU im Dossier zu dieser Fragestellung werden daher nicht weiter kommentiert.

II 2.7.3 Kommentare zur Fragestellung B: Insulin degludec + OAD

II 2.7.3.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3B, Abschnitt 3.1)

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

Zugrundeliegender Zulassungsstatus

Der G-BA hat die Indikation der Fragestellung B bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Kombination mit einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin) bezeichnet. Die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gültige Fachinformation (Stand Mai 2013) konkretisiert als zugelassene Kombinationspartner für Insulin degludec jedoch OAD oder Bolusinsulin bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 [4,5]. Die Kombination mit anderen Antidiabetika (außer oralen) wie bspw. Glucagon-like Peptide-1-Rezeptoragonisten ist demzufolge von dieser Zulassung nicht umfasst. Der pU bezieht sich im Dossier auf die oben genannte Zulassung (Stand Mai 2013) und legt in Modul 4B des Dossiers die Indikation Insulin degludec in der Kombination mit OAD als Fragestellung fest. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt. Die Fragestellung B der vorliegenden Nutzenbewertung bezieht sich somit auf die Anwendung von Insulin degludec in der Kombination mit OAD zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU weicht in 2 Punkten von der Festlegung des G-BA ab, der Humaninsulin plus Metformin (bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist) als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Indikation Insulin degludec + OAD festgelegt hat. Die Abweichungen des pU werden im Folgenden kommentiert.

Insulinanaloga als Bestandteil der Vergleichstherapie

Der pU definiert Insulinanaloga anstelle von Humaninsulin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Begründung für diese Abweichung entspricht der Argumentation in Modul 3A des Dossiers zur Insulin degludec-Monotherapie. Diese ist in der vorliegenden Nutzenbewertung in Abschnitt II 2.7.2 dargestellt und kommentiert.

Auch für die Fragestellung B gibt der pU an, die Bewertung von Insulin degludec gegenüber Insulinanaloga (die er selbst als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet) und gegenüber Humaninsulin (vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie) als Komponente der Vergleichstherapie durchzuführen

Verschiedene OAD als Bestandteil der Vergleichstherapie

Aus Sicht des pU stellt Metformin allein nicht für alle Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie in Verbindung mit Insulin dar. Vielmehr bestehe für eine optimale und patientenindividuelle Versorgung der Bedarf nach anderen OAD bzw. mehreren OAD aus verschiedenen Wirkstoffklassen als Kombinationspartner von Insulin. Der pU verweist in diesem Zusammenhang auch auf Patienten mit einer Metforminunverträglichkeit oder einer

Metforminkontraindikation. Er stützt seine Aussagen auf verschiedene Leitlinien [9,10] und den darin angegebenen Therapiealgorithmen.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Der pU legt für die vorliegende Therapiesituation keine Evidenz dafür vor, dass ein anderes OAD oder mehrere OAD als Kombinationspartner von Humaninsulin einen Vorteil gegenüber Metformin in Bezug auf die Erreichung patientenrelevanter Therapieziele besitzen. Im Gegenteil hat die im Jahr 2013 durchgeführte Bestandsmarktbewertung gezeigt, dass bspw. für die Kombination von DPP-IV-Inhibitor + Humaninsulin kein Zusatznutzen gegenüber einer Therapie mit Metformin + Humaninsulin vorliegt [11-13]. Darüber hinaus empfehlen auch die vom pU zitierten Leitlinien nach einer unzureichenden Blutzuckersenkung durch eine Metformin-Monotherapie und angezeigter Insulintherapie Metformin als Kombinationspartner. Beide Leitlinien stehen einer Kombination aus 3 und mehr Wirkstoffen eher kritisch gegenüber und sehen das Sicherheitsprofil durch steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) eingeschränkt [9,10].

II 2.7.3.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4B)

II 2.7.3.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Insulin degludec + OAD bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber langwirksamem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) + OAD in Bezug auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zu bewerten. Die Bewertung soll unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte und erfolgen, auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten beziehungsweise 24 Wochen erfolgen. Dieses Vorgehen bildet der pU auch analog in den Ein- und Ausschlusskriterien für die zu bewertenden Studien ab.

Die Fragestellung des pU entspricht im Hinblick auf die Patientenpopulation und Intervention der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gültigen Zulassung [4,5]. Die vom pU gewählte Fragestellung wird mit Ausnahme der vom pU herangezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapie als adäquat angesehen. Die weitere Kommentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Abschnitt II 2.7.3.1.

II 2.7.3.2.2 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 4B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Der pU hat in den Modulen 1 bis 4 nicht alle für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec notwendigen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Verfügung gestellt. Die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse wird daher nicht kommentiert.

II 2.7.3.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

II 2.7.3.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

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

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Der pU hat die Suche in MEDLINE auf verschlagwortete Referenzen eingeschränkt. Zum einen wurde die Suche mit der Limitierung „Humans“ eingeschränkt. Zum anderen erfolgt die Suche in dem MEDLINE Segment „Ovid MEDLINE without Revisions“. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete MEDLINE-Referenzen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Insulin degludec identifiziert.

II 2.7.3.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4B (Abschnitt 4.3.1.1) des Dossiers.

Der pU hat die Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 auf Grundlage der jeweiligen Gesamtpopulationen für die Bewertung zu Fragestellung B herangezogen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Für alle 4 Studien waren lediglich Teilpopulationen relevant. Auswertungen für diese relevanten Teilpopulationen lagen in Modul 4B des Dossiers nicht vor.

Für die Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 entsprachen allerdings über 80 % der eingeschlossenen Patienten der relevanten Teilpopulation (siehe Abschnitt II 2.4.1). Für beide Studien wäre somit auf Grundlage der jeweiligen Gesamtpopulationen die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec möglich gewesen, sofern der pU die hierfür notwendigen Angaben zur Studienmethodik und zu Studienergebnissen vollständig zur Veröffentlichung zur Verfügung gestellt hätte (siehe Abschnitt II 2.4.2).

Für die Studien NN1250-3586 und NN1250-3668 lag der Anteil der Patienten, die der relevanten Teilpopulation entsprachen, jeweils weit unter 80 %. Die Ergebnisse für die Gesamtpopulationen können somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec nicht herangezogen werden.

Bei der Studie NN1250-3586 handelt es sich um eine 26-wöchige, randomisierte, offene Zulassungsstudie zum Vergleich von Insulin degludec mit Insulin glargin jeweils zusätzlich zu einer Gabe von OAD. In die Studie wurden 435 insulinnaive, erwachsene Patienten eingeschlossen (Insulin degludec-Arm: 289 Patienten; Insulin glargin-Arm: 146 Patienten). Diese waren seit 3 Monaten unverändert auf eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Metformin oder insulinfreisetzenden Medikamenten (Sulfonylharnstoffen oder Gliniden) jeweils mit oder ohne DPP-IV-Inhibitoren oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren eingestellt. Mit Ausnahme von DPP-IV-Inhibitoren führten die Patienten ihre laufende Behandlung mit OAD während der Studie fort. Die Patienten in der Studie erhielten somit nach der Randomisierung zusätzlich zur Insulinkomponente verschiedene OAD in der Mono- und Kombinationstherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der Patienten relevant, die als Vorbehandlung eine Metformin-Monotherapie oder eine

kombinierte Gabe von Metformin + DPP-IV-Inhibitor erhielten und somit auch im Studienverlauf eine Metformin-Monotherapie erhielten. In der Studie erhielten zwar knapp 90 % der Studienteilnehmer (Insulin degludec: 261 Patienten [90,3 %]; Insulin glargin: 128 Patienten [87,7 %], eigene Berechnungen) begleitend Metformin aber auch ein nahezu gleich großer Anteil erhielt Sulfonylharnstoffe (Insulin degludec: 255 Patienten [88,2 %]; Insulin glargin: 132 Patienten [90,4 %], eigene Berechnungen) [14]. Somit verbleiben maximal 48 (11,0 %) potenziell relevante Studienteilnehmer.

Bei der Studie NN1250-3668 handelt es sich um eine 26-wöchige, randomisierte, offene, Zulassungsstudie zum Vergleich der 3 Studienarme Insulin degludec zu wechselnden Injektionszeitpunkten, Insulin degludec als abendliche Injektion und Insulin Glargin (täglich gemäß Fachinformation) jeweils zusätzlich zu einer Gabe von OAD. In die Studie wurden 687 Patienten eingeschlossen (Insulin degludec zu wechselnden Injektionszeitpunkten: 229 Patienten; Insulin degludec als abendliche Injektion: 228 Patienten; Insulin glargin: 230 Patienten). Der Insulin degludec-Arm mit wechselnden Injektionszeitpunkten wird im Folgenden nicht weiter betrachtet, da die Zulassung von Insulin degludec eine flexible Gabe lediglich in den Fällen vorsieht, in denen die Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist. Diese Zulassungsvoraussetzung war in der vorliegenden Studie nicht erfüllt. Eingeschlossen waren Patienten, die ein oder mehrere OAD (während der vorangegangenen 3 Monate in unveränderter Dosierung), Basalinsulin oder eine Kombination aus beidem erhielten. Die Patienten führten ihre laufende OAD-Behandlung während der Studie fort. In der Studie erhielten in den 2 relevanten Therapiearmen zwar 90,8 % der Studienteilnehmer begleitend Metformin aber auch 64,4 % Sulfonylharnstoffe, 7,4 % Glitazone, und 4,8 % Glinide und 0,2 % DPP IV (eigene Berechnungen) [15]. Somit verbleibt als relevante Teilpopulation ein Anteil von maximal 35,6 % der relevanten 2 Therapiearme (163 von 458 Patienten in den beiden relevanten Studienarmen; eigene Berechnung).

Darüber hinaus führt der pU die Extensionsstudie NN1250-3643 zur Studie NN1250-3579 in der Tabelle des resultierenden Studienpools auf, schließt diese aber in seine Bewertung nicht ein. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt II 2.5.1).

II 2.7.3.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Angaben des pU zu den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel befinden sich in Modul 4B (Abschnitt 4.3.1) des Dossiers.

Der pU hat in den Modulen 1 bis 4 nicht alle für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec notwendigen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Verfügung gestellt. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht weiter kommentiert.

II 2.7.3.2.5 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 + OAD bei Diabetes mellitus Typ 2 herangezogen.

II 2.7.3.2.6 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 + OAD bei Diabetes mellitus Typ 2 herangezogen.

II 2.7.3.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin degludec + OAD bei Diabetes mellitus Typ 2 herangezogen.

II 2.7.3.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

II 2.7.3.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4B auf die von ihm eingeschlossenen Studien. Der pU hat in den Modulen 1 bis 4 nicht alle für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec notwendigen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Verfügung gestellt. Daher werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

II 2.7.3.2.8.2 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 4B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Aussagen im Dossier zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen beziehen sich auf die Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672. Auf Basis dieser Studien beansprucht pU für Insulin degludec + OAD bei Diabetes mellitus Typ 2 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, da die Studien NN1250-3586 und NN1250-3668 bei Betrachtung der Gesamtpopulationen für die Ableitung eines Zusatznutzens von Insulin degludec + OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind. Für die Studien NN1250-3579 (inklusive der Extensionsstudie NN1250-3643) und NN1250-3672 liegen keine vollständigen Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec vor.

II 2.7.3.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

II 2.7.3.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin degludec + OAD bei Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt.

II 2.7.3.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden weder nicht randomisierte vergleichende Studien noch weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin degludec + OAD bei Diabetes mellitus Typ 2 herangezogen.

II 2.7.3.2.9.3 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.

II 2.7.3.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da der pU in den Modulen 1 bis 4 nicht alle für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec notwendigen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Verfügung gestellt hat, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht kommentiert.

II 2.7.4 Kommentare zur Fragestellung C: Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD

II 2.7.4.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3C, Abschnitt 3.1)

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

Zugrundeliegender Zulassungsstatus

Die Fragestellung C bezieht sich auf die Anwendung von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin (mit oder ohne OAD) bei Erwachsenen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [4,5].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt Insulinanaloga + Bolusinsulin ± OAD als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er weicht damit in 2 Punkten von der Festlegung des G-BA ab, der Humaninsulin gegebenenfalls plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat. Der Einschub „gegebenenfalls“ erfolgte dabei im Rahmen einer Konkretisierung des G-BA. Diese berücksichtigt, dass in der Kombination mit Bolusinsulin (ohne OAD) im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie eine zusätzliche Metformingabe nicht regelhaft indiziert ist.

Die Abweichungen des pU, die im Folgenden kommentiert werden, betreffen sowohl die Insulinart (Humaninsulin / Insulinanalogon) als auch die Art der OAD (Metformin / alle OAD).

Insulinanaloga als Bestandteil der Vergleichstherapie

Hinsichtlich der Insulinart definiert der pU Insulinanaloga anstelle von Humaninsulin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Als Begründung für diese Abweichung führt der pU die gleiche Argumentation wie in Modul 3A des Dossiers an. Diese ist in der vorliegenden Nutzenbewertung in Abschnitt II 2.7.2 dargestellt und kommentiert.

Verschiedene OAD als Bestandteil der Vergleichstherapie

Hinsichtlich der Komponente der OAD stellt Metformin allein aus Sicht des pU nicht für alle Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie in Verbindung mit Insulin dar. Vielmehr bestehe für eine optimale und patientenindividuelle Versorgung der Bedarf nach anderen OAD bzw. mehreren OAD aus verschiedenen Wirkstoffklassen als Kombinationspartner von Insulin. Als Begründung für diese Abweichung führt der pU die gleiche Argumentation wie in Modul 3B des Dossiers an. Diese ist in der vorliegenden Nutzenbewertung in Abschnitt II 2.7.3.1 dargestellt und kommentiert.

II 2.7.4.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4C)

II 2.7.4.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD gegenüber einer Gabe von langwirkendem Insulin + Bolusinsulin (jeweils Humaninsulin oder Insulinanaloge) ± OAD für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 zu bewerten. Die Bewertung soll unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte und auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten beziehungsweise 24 Wochen erfolgen. Dieses Vorgehen bildet der pU auch analog in den Ein- und Ausschlusskriterien für die zu bewertenden Studien ab.

Die vom pU gewählte Fragestellung wird mit Ausnahme der vom pU herangezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapie als adäquat angesehen. Die weitere Kommentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Abschnitt II 2.7.4.1.

II 2.7.4.2.2 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 4C (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Der pU hat in den Modulen 1 bis 4 nicht alle für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec notwendigen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Verfügung gestellt. Die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse wird daher nicht kommentiert.

II 2.7.4.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

II 2.7.4.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

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

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Der pU hat die Suche in MEDLINE auf verschlagwortete Referenzen eingeschränkt. Zum einen wurde die Suche mit der Limitierung „Humans“ eingeschränkt. Zum anderen erfolgt die Suche in dem MEDLINE Segment „Ovid MEDLINE without Revisions“. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete MEDLINE Referenzen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Insulin degludec identifiziert.

II 2.7.4.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4C (Abschnitt 4.3.1.1) des Dossiers.

Der pU hat die Studie NN1250-3582 auf Grundlage der Gesamtpopulation für die Bewertung zu Fragestellung C herangezogen. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Zwar war lediglich eine Teilpopulation dieser Studie für die vorliegende Fragestellung relevant, aber über 80 % der eingeschlossenen Patienten entsprachen dieser relevanten Teilpopulation (siehe Abschnitt II 2.5.1). Somit wäre auf Grundlage der Gesamtpopulation die Bewertung des Zusatznutzens

von Insulin degludec möglich gewesen, sofern der pU die hierfür notwendigen Angaben zur Studienmethodik und zu Studienergebnissen vollständig zur Veröffentlichung zur Verfügung gestellt hätte (siehe Abschnitt II 2.5.2).

Darüber hinaus zieht der pU die Ergebnisse der Extensionsstudie NN1250-3667 aufgrund des aus seiner Sicht hohen Anteils nicht berücksichtigter Patienten nicht heran. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt II 2.5.1).

II 2.7.4.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Angaben des pU zu den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel befinden sich in Modul 4C (Abschnitt 4.3.1) des Dossiers.

Der pU hat in den Modulen 1 bis 4 nicht alle für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec notwendigen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Verfügung gestellt. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht weiter kommentiert.

II 2.7.4.2.5 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 + Bolusinsulin ± OAD bei Diabetes mellitus Typ 2 herangezogen.

II 2.7.4.2.6 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 + Bolusinsulin ± OAD bei Diabetes mellitus Typ 2 herangezogen.

II 2.7.4.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD bei Diabetes mellitus Typ 2 herangezogen.

II 2.7.4.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

II 2.7.4.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4C auf die von ihm eingeschlossene Studie. Der pU hat in den Modulen 1 bis 4 nicht alle für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec notwendigen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Verfügung gestellt. Daher werden die Angaben des pU nicht weiter kommentiert.

II 2.7.4.2.8.2 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 4C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Aussagen im Dossier zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen beziehen sich auf die Studie NN1250-3582. Auf Basis dieser Studie beansprucht der pU für Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD bei Diabetes mellitus Typ 2 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Für die relevante Studie NN1250-3582 (inklusive der Extensionsstudie NN1250-3667) liegen keine vollständigen Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec vor.

II 2.7.4.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

II 2.7.4.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD bei Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt.

II 2.7.4.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden weder nicht randomisierte vergleichende Studien noch weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD bei Diabetes mellitus Typ 2 herangezogen.

II 2.7.4.2.9.3 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.

II 2.7.4.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da der pU in den Modulen 1 bis 4 nicht alle für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec notwendigen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Verfügung gestellt hat, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht kommentiert.

II 3 Kosten der Therapie

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

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

II 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt worden. Laut Fachinformation [4] kann Insulin degludec bei erwachsenen Patienten angewendet werden. Dabei kann es als Monotherapie oder in Kombination mit OAD oder mit Bolusinsulin verordnet werden. Die Zielpopulation teilt der pU in 3 Indikationen auf:

- A Patienten mit Insulin degludec in Monotherapie (Bezeichnung: Insulin degludec-Monotherapie).
- B Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Insulin degludec und oralen Antidiabetika (Bezeichnung: Insulin degludec + OAD).
- C Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Insulin degludec und einem Bolusinsulin mit oder ohne OAD (Bezeichnung: Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD).

Die Aufteilung in 3 Indikationen ist nachvollziehbar.

II 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Insulin degludec langsam und gleichmäßig resorbiert wird. Dadurch berge es im Vergleich zu anderen Basalinsulinen ein geringeres Hypoglykämierisiko und ermögliche flexiblere Injektionszeitpunkte.

II 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU legt eine IMS health Disease-Analyzer-Studie für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation zugrunde. Diese Studie erfasst Verschreibungsdaten von einer deutschen Patientenstichprobe für den Zeitraum Oktober 2012 bis Oktober 2013. Aus diesen Daten lässt sich laut pU die Anzahl der Patienten mit Typ-2-Diabetes nach Medikationsstatus in Deutschland hochrechnen.

Auf Basis dieses Datensatzes wählte der pU folgende Patientengruppen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation für die einzelnen Indikationen (Operationalisierung):

- A Für die Indikation A Monotherapie mit Insulin degludec nimmt der pU an, dass die Zielpopulation alle Patienten umfasst, die in Monotherapie mit Basalinsulin behandelt werden.

- B Für die Indikation B Insulin degludec plus OAD nimmt der pU an, dass die Zielpopulation alle Patienten umfasst, die in Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin und OAD behandelt werden. Zur Identifikation der Zielpopulation berücksichtigt der pU folgende Faktoren: Vorliegen des ICD-10 Code E11 sowie mindestens 2 Verordnungen sowohl von Basalinsulin (EphMRA Code A10C2, A10C5) als auch OAD (EphMRA Codes A10H, J, K, L, M, N).
- C Für die Indikation C Insulin degludec mit Bolusinsulin (mit oder ohne OAD) nimmt der pU an, dass die Zielpopulation alle Patienten umfasst, die in Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin und einem Bolusinsulin plus ggf. OAD behandelt werden. Zur Identifikation der Zielpopulation berücksichtigt der pU folgende Faktoren: Vorliegen des ICD-10 Code E11 sowie mindestens 2 Verordnungen von Basalinsulin (EphMRA Code A10C2, A10C5) und Bolusinsulin (EphMRA Code A10C1) und OAD (EphMRA Codes A10H, J, K, L, M, N).

Dabei nimmt er an, dass der GKV-Anteil 93,7 % beträgt und rundet auf hundert Personen (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU

Indikation	Insulin degludec-Monotherapie zur Behandlung des Diabetes-mellitus Typ 2	Insulin degludec + OAD zur Behandlung des Diabetes-mellitus Typ 2	Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD zur Behandlung des Diabetes-mellitus Typ 2
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44 600	263 700	625 900
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutisches Unternehmer			

Bewertung des Vorgehens des pU

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist nachvollziehbar, dass sich der pU auf einen kommerziellen Datensatz stützt. Das Vorgehen zur Selektion der Zielgruppe ist jedoch nicht vollständig nachvollziehbar und kritisch zu sehen. Mit den oben genannten Kriterien können nur die Patienten identifiziert werden, die die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten und damit nur einen Teil der Zielpopulation abbilden. So gehören unter anderem die Patienten laut Fachinformation zur Zielpopulation, die für eine Monotherapie mit einem Basalinsulin infrage kommen, aber derzeit keines erhalten. Laut Dossievorlage ist als Zielpopulation die Anzahl der Patienten in der GKV anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt. Dieses wurde vom pU nicht umgesetzt.

Wie die Daten auf Deutschland hochgerechnet und adjustiert wurden, ist ebenfalls nicht beschrieben. Zudem wurde der angenommene hohe Anteil von gesetzlich krankenversicherten Patienten nicht begründet.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Größe der Zielpopulation in allen Indikationen höher liegt als vom pU angegeben.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU vermutet, dass die Prävalenz des Typ-2-Diabetes in Zukunft steigt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

II 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In dieser Dossierbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Insulin degludec für alle 3 vom pU beschriebenen Indikationen auf Basis der vom pU vorgelegten Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt II 2.6).

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

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

Der G-BA hat für die zweckmäßigen Vergleichstherapie für Indikation A Humaninsulin, Indikation B Humaninsulin plus Metformin und für Indikation C Humaninsulin mit oder ohne Metformin festgelegt.

II 3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Behandlungsdauer von Insulin degludec und der zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Diese Angaben sind korrekt.

II 3.2.2 Verbrauch

In den Indikationen A und B legt der pU einen Gesamt-Insulinbedarf von 0,75 I. E./Körpergewicht bei einem mittleren Körpergewicht von 90 kg zur Ermittlung des täglichen Insulinbedarf zugrunde. Es ergibt sich ein täglicher Insulinbedarf von 67,5 I.E. pro Tag.

Bei der Indikation C ermittelt der pU aus einer Studie einen täglichen Insulinbedarf von 79 I. E. ausgehend von einem mittleren Körpergewicht von 92,7 kg. Der Gesamtbedarf teilt sich bei Indikation C in 30,7 I. E. pro Tag Insulin degludec und 48,3 I. E. pro Tag Bolusinsulin auf [16].

Die unterschiedlichen Annahmen zum Insulinbedarf und zum Körpergewicht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten sind nicht nachvollziehbar. Zur Berechnung der Arzneimittelposten sollte ein Insulinbedarf von 0,5 bis 1 I. E./kg Körpergewicht angenommen werden [17].

Weiterhin geht der pU bei der Indikation B davon aus, dass sich der Insulinbedarf bei der Therapie mit Insulin degludec um 10 % reduziert. Dieser Abzug kann nicht nachvollzogen werden, da die Fach- und Gebrauchsinformation eine Reduktion der Insulingabe nicht regelhaft vorsieht.

II 3.2.3 Kosten

Den Apothekenverkaufspreis von Insulin degludec stellt der pU korrekt dar. Der Apothekenrabatt von 1,80 € sowie der Rabatt nach § 130a SGB V wurden berücksichtigt.

Bei den vom pU angegebenen Kosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von 1880,50 € (bei einem Insulinbedarf von 67,5 I. E. pro Tag) liegt eine Überschätzung vor, die insbesondere auf ein zu hoch angenommenes Gewicht der Patienten in der Verbrauchsberechnung zurückgeht. Gleiches gilt für die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin. Die Kosten für Metformin sind in ihrer Größenordnung plausibel.

Eine Angabe der Kosten der Insuline als Spanne, abhängig vom Insulinbedarf, fehlt.

II 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistung stellt der pU ausführlich für Insulin degludec, Humaninsulin und Metformin dar.

Die Berücksichtigung der Kosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel. 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.

II 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Bei den vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel liegt eine Überschätzung vor.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin weichen in den drei Indikationen voneinander ab aufgrund von unterschiedlichen Annahmen hinsichtlich des Insulinverbrauchs und der Häufigkeit der Blutzuckermessung und Injektionen. Die für die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Indikation C angegebenen Jahrestherapiekosten weichen zudem nach oben ab, da der pU bei der Häufigkeit der Insulingabe (4-mal pro Tag) nicht von der Gabe von Mischinsulin ausgegangen ist. Die Insulingabe ist bei Mischinsulin im Allgemeinen weniger häufig (1- bis 2-mal pro Tag [9]) erforderlich und führt damit zu geringeren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

II 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass nach Markteinführung ca. 11 000 in der GKV versicherte Patienten mit Insulin degludec behandelt werden und 3 Jahre nach Markteinführung 84 000 GKV-Patienten.

II 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen, da durch die verwendeten Kriterien nur ein Teil der Zielpopulation identifiziert wurde. Wer für das zu bewertende Arzneimittel infrage kommt, wurde nicht abgebildet. So gehören zum Beispiel die Patienten laut Fachinformation zur Zielpopulation, die für eine Monotherapie mit einem Basalinsulin infrage kommen, aber derzeit keines erhalten.

Bei den Angaben zu den Jahrestherapiekosten für Insulin degludec liegt eine Überschätzung vor, ebenso bei den Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin. In der Indikation C wurde außerdem die Gabe von Mischinsulin nicht berücksichtigt. Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin sind in ihrer Größenordnung plausibel.

Konsequenterweise sollten sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel Insulin degludec als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin neben den Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte und Stechhilfen nach weiterer Interpretation der Fachinformation berücksichtigt werden. Darüber hinaus sind bei Humaninsulin Kosten für Insulinpens bzw. Kolbenspritzen zu veranschlagen. Die Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert.

II 4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

II 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 II 2.7, II 3.1, II 3.2, II 4.2 und II 4.3 sowie in Kapitel II 5 dieses Dokuments.

II 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

Der pU führt die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel vollständig auf und beschreibt in Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers den Wirkmechanismus von Insulin degludec und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Deutschland entsprechen der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gültigen Fachinformation.

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

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3A, 3B und 3C (jeweils Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan im EPAR) weitgehend umfassend. Die Hinweise auf Inkompatibilitäten (Abschnitt 6.2 der Fachinformation) und Aufbewahrung (Abschnitte 6.3 und 6.4 der Fachinformation) fehlen. Darüber hinaus sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

II 5 Zusammenfassung der Bewertung

II 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen. Das vorliegende Bewertungsmodul II bezieht sich auf Diabetes mellitus Typ 2. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Insulin degludec sowohl allein, in Kombination mit OAD, als auch in Kombination mit Bolusinsulin angewendet werden.

II 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU hat in den Modulen 1 bis 4 nicht alle für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec notwendigen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Verfügung gestellt und der Verwendung von Informationen aus Modul 5 widersprochen.

Tabelle 12 stellt im Überblick die sich daraus ergebende Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar.

Tabelle 12: Insulin degludec (Diabetes mellitus Typ 2): Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Frage- stellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Insulin degludec-Monotherapie	Humaninsulin	Zusatznutzen nicht belegt
B	Insulin degludec + OAD	Humaninsulin + Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)	Zusatznutzen nicht belegt
C	Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD	Humaninsulin ± Metformin ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU. b: In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne OAD) im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert. G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer.			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Indikationen	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Insulin degludec-Monotherapie	Patienten mit Insulin degludec-Monotherapie zur Behandlung des Diabetes-mellitus Typ 2	44 600 ^a	Das Vorgehen zur Selektion der Zielgruppe ist in Gänze nicht nachvollziehbar und kritisch zu sehen. Die verwendeten Kriterien identifizieren jeweils nur einen Teil der Zielpopulation, da nicht untersucht wurde, wer für das zu bewertende Arzneimittel infrage kommt, sondern wie groß die Patientengruppe ist, die die zweckmäßige Vergleichstherapie erhält. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Größe der Zielpopulation in allen Indikationsgebieten höher liegt als vom pU angegeben.
Insulin degludec + OAD	Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Insulin degludec und OAD zur Behandlung des Diabetes-mellitus Typ 2	263 700 ^a	
Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD	Patienten einer Kombinationstherapie aus Insulin degludec und Bolusinsulin (mit oder ohne OAD) zur Behandlung des Diabetes-mellitus Typ 2	625 900 ^a	
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 14: 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	Jahresthe- rapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Insulin degludec-Monotherapie			Bei den vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie liegt eine Überschätzung vor, die insbesondere auf ein zu hoch angenommenes Gewicht der Patienten in der Verbrauchsberechnung zurückgeht. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin weichen in den Indikationen voneinander ab aufgrund von unterschiedlichen Annahmen hinsichtlich des Insulinverbrauchs und der Häufigkeit der Blutzuckermessung und Injektionen. Konsequenterweise sollten sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel Insulin degludec als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin neben den Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen nach weiterer Interpretation der Fachinformation berücksichtigt werden. Darüber hinaus sind bei Humaninsulin Kosten für Insulinpens bzw. Kolbenspritzen zu veranschlagen. Die Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert.
Insulin degludec	Patienten mit Insulin degludec Monotherapie zur Behandlung des Diabetes-mellitus Typ 2	2074,25 ^a	
Humaninsulin		864,06– 1136,35 ^a	
Insulin degludec + OAD			
Insulin degludec + OAD	Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Insulin degludec und Metformin zur Behandlung des Diabetes-mellitus Typ 2	2074,25 ^a (+ Kosten für OAD)	
Humaninsulin + Metformin		864,06– 1041,81 ^a (+ 67,35 ^a)	
Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD			
Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD	Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Insulin degludec mit Bolusinsulin (mit oder ohne OAD) zur Behandlung des Diabetes-mellitus Typ 2	2061,94 ^a (+ Kosten für OAD)	
Humaninsulin ± Metformin		1511,52– 1594,74 ^a (+ 67,35 ^a)	

a: Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 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 II 4.3 zu entnehmen.

„Anforderungen, die über die oben beschriebenen und in der Fachinformation, Etikettierung, Patienteninformation, dem Risk-Management-Plan oder im Annex des EPAR (European Public Assessment Report) beschrieben sind, hinausgehen, bestehen nicht.“

II 6 Literatur

1. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012; 35(12): 2464-2471.
2. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2536-2542.
3. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Munoz-Torres M et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379(9825): 1498-1507.
4. Novo Nordisk. Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, Tresiba 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 05.2013 [Zugriff: 30.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Novo Nordisk. Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation [online]. 05.2013 [Zugriff: 30.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Einfügung eines Abschnitts I und Neubildung einer Anlage 10 der Arzneimittel-Richtlinie [online]. 19.09.2006 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-76/2006-07-18-AMR-Insulinaloga_TrG.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-03 [online]. 26.02.2009 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-04 [online]. 15.12.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 3). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf.

9. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes: Langfassung; Version 3 [online]. 04.2014 [Zugriff: 01.07.2014]. URL:

http://www.etracker.de/lnkcnt.php?et=WmgYP3&url=http://versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf&lnkname=nvl_dm2_therapie_lang.

10. 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.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Saxagliptin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 04.07.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Sitagliptin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 04.07.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf.

13. 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; Vildagliptin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 04.07.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_BAnz.pdf.

14. Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, Clauson P, Tamer S, Park S. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial. J Diabetes Investig 2013; 4(6): 605-612.

15. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 2013; 36(4): 858-864.

16. Faber-Heinemann G, Hess E, Hess G, Von Hübbenet J, Kaltheuner M, Krakow D et al. Realität der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes: Daten aus 41 Schwerpunktpraxen. Diabetes, Stoffwechsel und Herz 2008; 17(5): 357-361.

17. Sanofi. Insuman Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 09.05.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

II Anhang A – 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 Gesetzliche Krankenversicherung „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
Kerner, Wolfgang	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

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.

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?