

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 02.03.2015 übermittelt.

Fragestellung

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

Die Nutzenbewertung von Insulin degludec in Kombination mit kurz / schnell wirkendem Insulin wird gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie Humaninsulin durchgeführt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der Insulinanaloga (lang wirkendes Insulin + Bolusinsulin) als Vergleichstherapie benennt. Der pU hat jedoch auch nach Studien mit Humaninsulin recherchiert. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der von ihm herangezogenen Studie mit Insulinanaloga wird als hinreichend angesehen. Es ergeben sich daher aus dieser Abweichung keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Die Bewertung erfolgte auf Grundlage der Studie NN1250-3561. Die Studie schloss 350 Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 1 ein, die entweder zu Insulin degludec oder Insulin detemir, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, randomisiert wurden.

Die randomisierte Studienphase lief über 26 Wochen, gefolgt von einer optionalen Verlängerungsphase von ebenfalls 26 Wochen. Die Bewertung erfolgte primär auf Grundlage der Ergebnisse nach 52 Wochen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde zum Zeitpunkt 26 Wochen als niedrig, zum Zeitpunkt 52 Wochen als hoch eingestuft.

Mortalität

In der Studie NN1250-3561 traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Veränderung des HbA1c-Wertes als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen

Für den Endpunkt Veränderung des HbA1c-Wertes zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie NN1250-3561 nicht untersucht. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Deshalb war eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei männlichen und weiblichen Kindern und Jugendlichen sinnvoll.

Für Jungen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich für Jungen kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für Mädchen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Insulin degludec. Hieraus ergäbe sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Insulin degludec bei Mädchen. Allerdings wird das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse erkennbar auch durch die Ereignisse im Insulin detemir-Arm der Studie getrieben. Aus anderen Evidenzquellen gibt es zwar kein Anzeichen für einen derartigen geschlechtsspezifischen Effekt von Insulin detemir. Der Effekt ist jedoch so ausgeprägt, dass sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden durch Insulin degludec bei Mädchen ergibt.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich in der Studie NN1250-3561 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere Hypoglykämien

Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien zeigte sich in der Studie NN1250-3561 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl und < 56 mg/dl)

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien zeigten sich in der Studie NN1250-3561 sowohl für die Plasmaglukoseschwelle von < 56 mg/dl als auch für die Plasmaglukoseschwelle von ≤ 70 mg/dl keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Somit gibt es keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Symptomatische Hyperglykämien

Für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien waren keine verwertbaren Daten vorhanden. Somit gibt es keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Ketoazidosen

Für den Endpunkt Ketoazidosen zeigte sich in der Studie NN1250-3561 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir, ein größerer oder geringerer Schaden ist damit 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 Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 1 wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau verbleibt ausschließlich ein negativer Effekt in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für die Subgruppe Mädchen, mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt und dem Ausmaß erheblich. Daraus ergibt sich für Mädchen mit Diabetes mellitus Typ 1 ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Jungen gibt es weder positive noch negative Effekte. Daher ist für Jungen mit Diabetes mellitus Typ 1 der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Insulin degludec im Anwendungsgebiet Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 1.

Tabelle 1: Insulin degludec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| Anwendungsgebiet | Zweckmäßige Vergleichstherapie | Subgruppe | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|--|---------------------------------------|------------------|--|
| Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr | Humaninsulin | Mädchen | Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen |
| | | Jungen | Zusatznutzen nicht belegt |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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 02.03.2015 übermittelt.

Fragestellung

Der Wirkstoff Insulin degludec ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das Ziel des vorliegenden Bewertungsmoduls II ist die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2.

Dabei ergeben sich 2 Indikationen, für die der G-BA die zweckmäßigen Vergleichstherapien wie folgt festgelegt hat:

- In der Monotherapie: Humaninsulin
- In Kombination mit anderen Antidiabetika: Humaninsulin plus Metformin

Der G-BA spezifiziert die zweckmäßige Vergleichstherapie dahingehend, dass bei der Nutzenbewertung ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt wird, in denen Insulinanaloga unter Beachtung der Zulassung eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin gegeben ist.

Die Nutzenbewertung von Insulin degludec bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2 wird für beide Indikationen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Für Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2 legt der pU keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit 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 (Kinder und Jugendliche) wie folgt bewertet:

Tabelle 1: Insulin degludec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| Anwendungsgebiet | Zweckmäßige Vergleichstherapie | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|--|---|--|
| Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr | <ul style="list-style-type: none">▪ In der Monotherapie: Humaninsulin▪ In Kombination mit anderen Antidiabetika: Humaninsulin plus Metformin | Zusatznutzen nicht belegt |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.