

IQWiG-Berichte – Nr. 306

**Insulin degludec (neues
Anwendungsgebiet) –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-10
Version: 1.0
Stand: 28.05.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.03.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-10

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 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.

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 4 verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen (Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen, Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr sowie Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr). Das vorliegende Dokument enthält für die zwei neu zugelassenen Anwendungsgebiete je ein Bewertungsmodul. In der nachfolgenden Tabelle werden die Anwendungsgebiete und das jeweils zugehörige Bewertungsmodul benannt.

Tabelle 1: Anwendungsgebiete und zugehörige Bewertungsmodule

Anwendungsgebiet	Bewertungsmodul
Diabetes mellitus Typ 1 (Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr)	I
Diabetes mellitus Typ 2 (Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr)	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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.

Insulin degludec
Bewertungsmodul I
Diabetes mellitus Typ 1
(Kinder und Jugendliche)

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Kösching

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Lisa Schell
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber-Grote
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Marco Knelangen
- Sarah Mostardt
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Insulin degludec, Diabetes Mellitus – Typ 1, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords: Insulin degludec, Diabetes Mellitus – Type 1, Child, Adolescent, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	I.vi
Abbildungsverzeichnis	I.vii
Abkürzungsverzeichnis	I.viii
I 1 Hintergrund	I.1
I 2 Nutzenbewertung	I.2
I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.2
I 2.2 Fragestellung	I.6
I 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.6
I 2.3.1 Eingeschlossene Studien	I.7
I 2.3.2 Studiencharakteristika	I.7
I 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.13
I 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.13
I 2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.14
I 2.4.3 Ergebnisse.....	I.16
I 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.21
I 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	I.25
I 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.25
I 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.27
I 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	I.28
I 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	I.30
I 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 E, Abschnitt 3.1).....	I.30
I 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 E).....	I.30
I 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	I.30
I 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	I.31
I 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	I.33
I 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung	I.33
I 2.7.2.3.2 Studienpool	I.34
I 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	I.34
I 2.7.2.4.1 Studiendesign und Population	I.34
I 2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	I.35

I 2.7.2.4.3	Ergebnisse	I.35
I 2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	I.39
I 2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	I.39
I 2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	I.40
I 2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	I.40
I 2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	I.40
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.40
I 2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	I.41
I 2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	I.41
I 2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	I.41
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.42
I 2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	I.42
I 3	Kosten der Therapie	I.43
I 3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	I.43
I 3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	I.43
I 3.1.2	Therapeutischer Bedarf	I.43
I 3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	I.43
I 3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	I.44
I 3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	I.44
I 3.2.1	Behandlungsdauer	I.44
I 3.2.2	Verbrauch	I.44
I 3.2.3	Kosten.....	I.45
I 3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	I.45
I 3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	I.45
I 3.2.6	Versorgungsanteile	I.45
I 3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	I.46
I 4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	I.47

I 4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	I.47
I 4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	I.47
I 4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 E, Abschnitt 3.4)	I.47
I 5	Zusammenfassung der Bewertung.....	I.48
I 5.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet.....	I.48
I 5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	I.48
I 5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	I.48
I 5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	I.49
I 5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.49
I 6	Literatur	I.50
I Anhang A	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.52
I Anhang B	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	I.56

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Insulin degludec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	I.5
Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart.....	I.7
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart.....	I.8
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart.....	I.9
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart.....	I.11
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart.....	I.12
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart.....	I.14
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart.....	I.15
Tabelle 9: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart.....	I.17
Tabelle 10: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart	I.19
Tabelle 11: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart.....	I.23
Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart.....	I.26
Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Insulin degludec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin detemir + Insulin aspart	I.27
Tabelle 14: Insulin degludec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	I.28
Tabelle 15: Insulin degludec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	I.48
Tabelle 16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	I.48
Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	I.49
Tabelle 18: Häufige UEs (im SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart	I.52
Tabelle 19: Häufige SUEs (im SOC und im PT bei ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart.....	I.55

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Verlauf der HbA1c-Wertveränderungen bis Woche 52 in der Studie NN1250-3561	I.12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DDD	defined daily dose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Hämoglobin A1c
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
LOCF	last observation carried forward
NPG	Nüchternplasmaglukose
PT	preferred term (bevorzugte Benennung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

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 (neues Anwendungsgebiet) 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.

Der Wirkstoff Insulin degludec ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul I enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets Diabetes mellitus Typ 1 (Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr).

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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

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. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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.

I 2.2 Fragestellung

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.

Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

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 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 (siehe I 2.7.1).

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

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 12.01.2015 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Insulin degludec (letzte Suche am 12.01.2015)
- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec (letzte Suche am 12.01.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec (letzte Suche am 20.03.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle 2 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
NN1250-3561	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Insulin degludec stimmt mit demjenigen des pU überein. Er beinhaltet die Studie NN1250-3561, die Insulin degludec mit Insulin detemir vergleicht (jeweils in Kombination mit Insulin aspart).

Abschnitt I 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

I 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
NN1250-3561	RCT, offen, parallel	Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis < 18 Jahre mit Diabetes mellitus Typ 1	IDeg + IAsp (N = 174) IDet + IAsp (N = 176)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 1 Woche ▪ Behandlungsphase: 26 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 1 Woche oder optionale Verlängerungsphase ▪ Optionale Verlängerungsphase: 26 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 1 Woche 	72 Zentren in Europa, Japan, Russland, Südafrika, USA 01/2012 – 07/2013	primär: Veränderung des HbA1c-Wertes nach 26 Wochen Behandlung sekundär: Hypoglykämien, Hyperglykämien, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>HbA1c: Hämoglobin A1c; IAsp: Insulin aspart; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart

Studie	Intervention	Vergleich																																								
NN1250-3561	Basalinsulin: IDeg 1-mal täglich, subkutan, zur ungefähr gleichen Uhrzeit + Bolusinsulin: IAsp 2-4-mal täglich vor den Hauptmahlzeiten, subkutan Die Insulindosis zu Studienbeginn (Basal- und Bolusinsulin) war abhängig von dem vorherigen Insulinregime. <i>Dosisanpassungen des Basalinsulins (IDeg und IDet)^b</i> erfolgte im Verlauf der Studie 1-mal wöchentlich, basierend auf dem niedrigsten Nüchternplasmaglukosewert ^c gemäß folgendem Schema:	Basalinsulin: IDet 1- oder 2-mal täglich ^a (unter Beibehaltung des bisherigen Dosierungsschemas), subkutan + Bolusinsulin: IAsp 2-4-mal täglich vor den Hauptmahlzeiten, subkutan																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">derzeitige Dosis</th> <th>< 5 E</th> <th>5–15 E</th> <th>> 15 E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Werte vor dem Frühstück oder vor dem Abendessen</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">Anpassung (E)</td> </tr> <tr> <td>PG (mmol/l)</td> <td>PG (mg/dl)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>< 5,0</td> <td>< 90</td> <td>– 0,5</td> <td>– 1</td> <td>– 2</td> </tr> <tr> <td>5,0-8,0</td> <td>90-145</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>8,1-10,0</td> <td>146-180</td> <td>+ 0,5</td> <td>+ 1</td> <td>+ 2</td> </tr> <tr> <td>10,1-15,0</td> <td>181-270</td> <td>+ 1</td> <td>+ 2</td> <td>+ 4</td> </tr> <tr> <td>> 15,0</td> <td>> 270</td> <td>+ 1,5</td> <td>+ 3</td> <td>+ 6</td> </tr> </tbody> </table>	derzeitige Dosis		< 5 E	5–15 E	> 15 E	Werte vor dem Frühstück oder vor dem Abendessen		Anpassung (E)			PG (mmol/l)	PG (mg/dl)				< 5,0	< 90	– 0,5	– 1	– 2	5,0-8,0	90-145	0	0	0	8,1-10,0	146-180	+ 0,5	+ 1	+ 2	10,1-15,0	181-270	+ 1	+ 2	+ 4	> 15,0	> 270	+ 1,5	+ 3	+ 6	
derzeitige Dosis		< 5 E	5–15 E	> 15 E																																						
Werte vor dem Frühstück oder vor dem Abendessen		Anpassung (E)																																								
PG (mmol/l)	PG (mg/dl)																																									
< 5,0	< 90	– 0,5	– 1	– 2																																						
5,0-8,0	90-145	0	0	0																																						
8,1-10,0	146-180	+ 0,5	+ 1	+ 2																																						
10,1-15,0	181-270	+ 1	+ 2	+ 4																																						
> 15,0	> 270	+ 1,5	+ 3	+ 6																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">derzeitige Dosis</th> <th>≤ 5 E</th> <th>> 5 E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Werte vor der nächsten Mahlzeit oder vor dem Zubettgehen</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">Anpassung (E)</td> </tr> <tr> <td>PG (mmol/l)</td> <td>PG (mg/dl)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>< 5,0</td> <td>< 90</td> <td>– 1</td> <td>– 2</td> </tr> <tr> <td>5,0-8,0</td> <td>90-145</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>8,1-10,0</td> <td>146-180</td> <td>+ 0,5</td> <td>+ 1</td> </tr> <tr> <td>10,1-15,0</td> <td>181-270</td> <td>+ 1</td> <td>+ 2</td> </tr> <tr> <td>> 15,0</td> <td>> 270</td> <td>+ 1,5</td> <td>+ 3</td> </tr> </tbody> </table>	derzeitige Dosis		≤ 5 E	> 5 E	Werte vor der nächsten Mahlzeit oder vor dem Zubettgehen		Anpassung (E)		PG (mmol/l)	PG (mg/dl)			< 5,0	< 90	– 1	– 2	5,0-8,0	90-145	0	0	8,1-10,0	146-180	+ 0,5	+ 1	10,1-15,0	181-270	+ 1	+ 2	> 15,0	> 270	+ 1,5	+ 3									
derzeitige Dosis		≤ 5 E	> 5 E																																							
Werte vor der nächsten Mahlzeit oder vor dem Zubettgehen		Anpassung (E)																																								
PG (mmol/l)	PG (mg/dl)																																									
< 5,0	< 90	– 1	– 2																																							
5,0-8,0	90-145	0	0																																							
8,1-10,0	146-180	+ 0,5	+ 1																																							
10,1-15,0	181-270	+ 1	+ 2																																							
> 15,0	> 270	+ 1,5	+ 3																																							
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Vorbehandlung:</i> Insulintherapie für mind. 3 Monate mit einer täglichen Insulindosis von ≤ 2 E/kg ▪ <i>verbotene Begleitmedikation</i> antidiabetische Medikation außer der Studienmedikation 																																									

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart (Fortsetzung)

<p>a: Eine zweite tägliche Dosis konnte gemäß Titrationsanweisungen im Studienprotokoll, basierend auf den Durchschnittswerten der Nüchternplasmaglukose, gegeben werden.</p> <p>b: Dosisanpassungen erfolgten nach klinischer Beurteilung und in Abwägung des Sicherheitsrisikos nach Einschätzung des Prüfarztes. Eine Dosisanpassung konnte hierbei auch außerhalb der Titrationsrichtlinien erfolgen.</p> <p>c: basierend auf dem niedrigsten vom Patienten innerhalb von 3 Tagen gemessenen Plasmaglukosewert</p> <p>E: Einheiten; IAsp: Insulin aspart; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; mind.: mindestens; PG: Plasmaglukose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>

Studiendesign

Bei der Studie NN1250-3561 handelt es sich um eine offene, parallele, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie war multizentrisch angelegt und wurde in Ländern Europas, Japan, Russland, Südafrika und den USA durchgeführt. In die Studie wurden Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 1 eingeschlossen, die schon mindestens 3 Monate lang eine Insulintherapie erhalten hatten. Die randomisierte Studienphase lief über 26 Wochen, gefolgt von einer optionalen Verlängerungsphase von ebenfalls 26 Wochen. Die Bewertung erfolgt primär auf Grundlage der Ergebnisse nach 52 Wochen.

Es wurden 350 Patienten im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme Insulin degludec (N = 174) und Insulin detemir (N = 176), jeweils plus Insulin aspart, randomisiert. Die Randomisation war dabei stratifiziert nach Altersgruppe (1 bis 5 Jahre, 6 bis 11 Jahre, 12 bis 17 Jahre).

Charakterisierung der Interventionen

Die Patienten der Studie erhielten als Basalinsulin entweder Insulin degludec oder Insulin detemir; als Bolusinsulin verwendeten die Patienten in beiden Behandlungsarmen Insulin aspart. Dabei war die Anfangsdosis sowohl des Basal- als auch des Bolusinsulins abhängig von dem vorherigen Insulinregime.

Die Vorgaben zur Dosisanpassung waren für Insulin degludec und Insulin detemir identisch und orientierten sich an einem Nüchternplasmaglukose (NPG)-Zielwert. Eventuelle Dosisanpassungen erfolgten einmal pro Woche.

Die Dosis des in beiden Behandlungsarmen verwendeten Bolusinsulins wurde entweder mehrmals täglich auf Basis der Kohlehydratzählung oder 1-mal wöchentlich basierend auf einem NPG-Zielwert angepasst.

Eine Dosisanpassung sowohl des Basal- als auch des Bolusinsulins konnte nach Einschätzung durch den Prüfarzt auch außerhalb der Titrationsrichtlinien erfolgen.

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

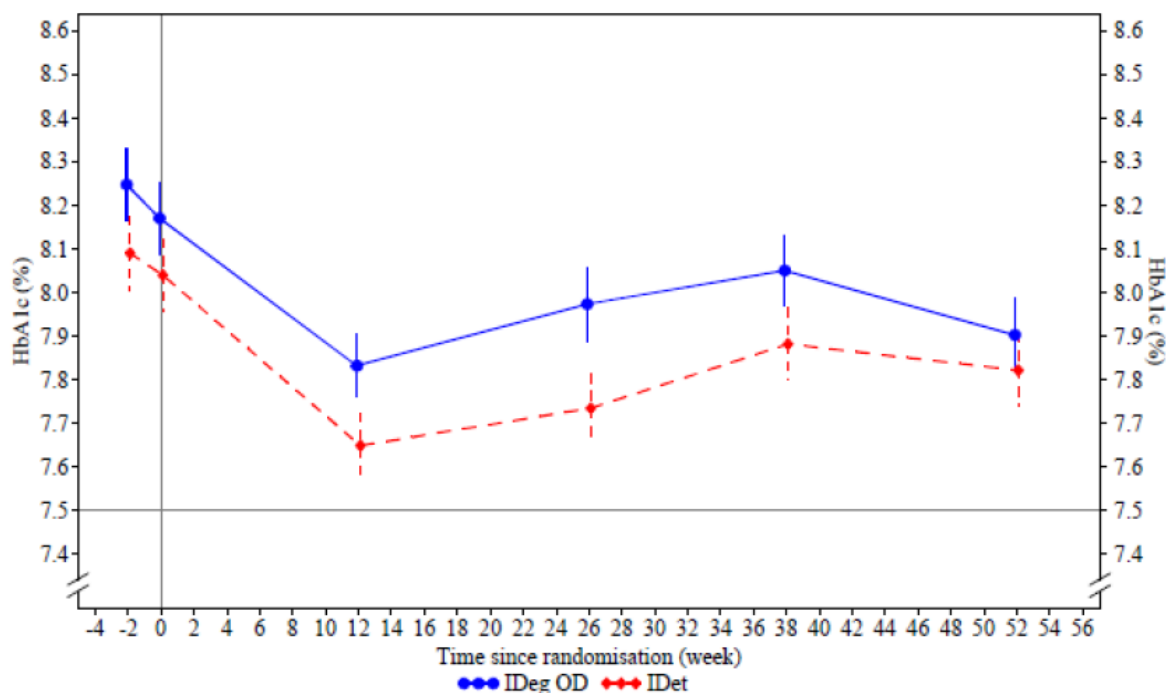
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart

Studie Charakteristika Kategorie	Insulin degludec + Insulin aspart N = 174 ^a	Insulin detemir + Insulin aspart N = 176 ^a
NN1250-3561		
Alter [Jahre]: MW (SD)	10,0 (4,4)	10,0 (4,4)
Jugendliche (12-17 Jahre), n (%)	61 (35,1)	66 (37,5)
Kinder (6-11 Jahre), n (%)	70 (40,2)	68 (38,6)
Kinder (1-5 Jahre), n (%)	43 (24,7)	42 (23,9)
Geschlecht: [w / m], %	45 / 55	44 / 56
BMI (kg/m ²): MW (SD)	18,7 (3,6)	18,5 (3,6)
Diabetesdauer [Jahre]: MW (SD)	3,9 (3,6)	4,0 (3,4)
HbA1c-Wert [%]: MW (SD)	8,2 (1,1)	8,0 (1,1)
Ethnie, n (%)		
Weiß	136 (78,2)	125 (71,0)
Nicht-Weiß ^b	38 (21,8) ^c	51 (29,0) ^c
geografische Region, n (%)		
Europa	66 (37,9) ^c	65 (36,9) ^c
Japan	23 (13,2)	32 (18,2)
Russland	23 (13,2)	28 (15,9)
Südafrika	5 (2,9)	7 (4,0)
USA	57 (32,8)	44 (25,0)
Therapieabbrecher ^d , n (%)	4 (2,3) ^c	11 (6,3) ^c
Therapieabbrecher ^e , n (%)	23 (13,2) ^c	54 (30,7) ^c
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Schwarz oder Afroamerikanisch, Asien – indischer Herkunft, Asien – nicht indischer Herkunft, Indianisch oder Alaska Ureinwohner, Hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Inselbewohner und Anderen. c: eigene Berechnung d: bis Woche 26 e: bis Woche 52 BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Diabetesdauer und Ethnie bestanden zwischen den Behandlungsarmen keine maßgeblichen Unterschiede. Die Patienten waren durchschnittlich 10 Jahre alt, in beiden Studienarmen waren etwa gleich viele Mädchen wie Jungen eingeschlossen.

Der Hämoglobin A1c (HbA1c)-Wert lag zu Studienbeginn im Insulin degludec-Arm um ca. 0,2 Prozentpunkte höher als im Insulin detemir-Arm. Dieser Unterschied blieb über den gesamten Studienverlauf erhalten.

Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Veränderung des HbA1c-Wertes bis Woche 52 in der Studie NN1250-3561. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt.



IDeg OD: Insulin degludec once daily; IDet: Insulin detemir; HbA1c: Hämoglobin A1c

Abbildung 1: Verlauf der HbA1c-Wertveränderungen bis Woche 52 in der Studie NN1250-3561

Tabelle 6 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NN1250-3561 (Hauptstudie, W 26)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
NN1250-3561 (Verlängerungsphase, W 52)	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch

a: ursprüngliche Randomisierung nicht mehr vollständig gewährleistet
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; W: Woche

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Hauptstudie als niedrig eingeschätzt. Nach dem Ende der Hauptstudie war es den Patienten freigestellt, die bisherige Behandlung in der Verlängerungsphase fortzuführen. Es fand keine erneute Randomisierung statt. 18 Patienten (10,3 %) im Insulin degludec-Arm und 37 Patienten (21,0 %) im Insulin detemir-Arm entschieden sich gegen eine Teilnahme an der Verlängerungsphase. Aufgrund dieser hohen und zwischen den Behandlungsgruppen differenziellen Anzahl an Abbrechern und der fehlenden erneuten Randomisierung wurde die Verlängerungsphase als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Es führten jedoch noch genügend Patienten die Studie fort, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Daher können die Daten der Verlängerungsphase für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind im Abschnitt I 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

I 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe I 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Veränderung des HbA1c-Werts als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - Hypoglykämien
 - schwere Hypoglykämien
 - symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl und < 56 mg/dl)
 - symptomatische Hyperglykämien
 - Ketoazidosen (preferred Term [PT])

Die Endpunkte UE, schwere nächtliche Hypoglykämien, symptomatische nächtliche Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl und < 56 mg/dl) und der Body-Mass-Index (BMI) werden ergänzend dargestellt, zur Begründung siehe Abschnitt I 2.7.2.4.3.

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 E) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe I 2.7.2.4.3).

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Veränderung des HbA1c-Wertes	gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	schwere Hypoglykämien	symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl)	symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)	symptomatische Hyperglykämien	Ketoazidosen
NN1250-3561	ja	ja	nein ^a	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja
a: Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben b: keine verwertbaren Daten vorhanden (zur Begründung siehe Abschnitt I 2.7.2.4.3) HbA1c: Hämoglobin A1c; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs: versus										

I 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 8 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart

Studie	Studienebene	Endpunkt									
		Gesamtmortalität	Veränderung des HbA1c-Wertes	gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	schwere Hypoglykämien	symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl)	symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)	symptomatische Hyperglykämien	Ketoazidose
NN1250-3561 (Hauptstudie, W 26)	N	N	N	– ^a	N	H	N	H	H	– ^b	N
NN1250-3561 (Verlängerungsphase, W 52)	H	H	H	– ^a	H	H	H	H	H	– ^b	H

a: Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
 b: keine verwertbaren Daten vorhanden
 H: hoch; HbA1c: Hämoglobin A1c; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Woche

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene weicht zum Teil von derjenigen des pU ab.

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde abweichend vom pU aufgrund des potenziellen Selektionsbias auf Studienebene auch zum Datenschnitt 52 Wochen als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Der Endpunkt Abbruch wegen UE wurde auch schon zum Datenschnitt 26 Wochen – aufgrund des offenen Studiendesigns – als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

Die symptomatischen Hypoglykämien wurden ebenfalls zu beiden Datenschnitten als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Der pU schließt diesen Endpunkt auf Basis einer anderen Operationalisierung ein.

Ketoazidosen wurden zum Datenschnitt 26 Wochen als potenziell niedrig, zum Datenschnitt 52 Wochen als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Der pU schließt diesen Endpunkt in sein Dossier nicht mit ein.

Eine ausführliche Begründung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials findet sich in Abschnitt I 2.7.2.4.2.

I 2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 9 und Tabelle 10 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Insulin degludec mit Insulin detemir (jeweils in Kombination mit Insulin aspart) bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 1 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

In der Nutzenbewertung werden primär die Daten nach 52 Wochen herangezogen. Da diese ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, können zunächst maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden. Zusätzlich werden die entsprechenden Ergebnisse zum Zeitpunkt 26 Wochen betrachtet. Sind diese mit den 52-Wochen-Daten konsistent und ist der jeweilige Endpunkt zum Zeitpunkt 26 Wochen niedrig verzerrt, wird die Ergebnissicherheit der 52-Wochen-Daten von Anhaltspunkt auf Hinweis heraufgestuft (siehe I 2.7.2.8.1).

Tabelle 9: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Insulin degludec + Insulin aspart		Insulin detemir + Insulin aspart		Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
NN1250-3561					
Mortalität					
Gesamtmortalität					
26 Wochen	174	0 (0)	175	0 (0)	n. b.; > 0,999
52 Wochen	174	0 (0)	175	0 (0)	n. b.; > 0,999
gesundheitsbezogene Lebensqualität			Endpunkt nicht erhoben		
Nebenwirkungen					
UE					
26 Wochen	174	145 (83,3)	175	142 (81,1)	
52 Wochen	174	161 (92,5)	175	157 (89,7)	
SUE					
26 Wochen	174	12 (6,9)	175	11 (6,3)	1,10 [0,50; 2,42]; 0,877 ^a
52 Wochen	174	18 (10,3)	175	16 (9,1)	1,13 [0,60; 2,15]; 0,762 ^a
Abbruch wegen UE					
26 Wochen	174	0 (0)	175	2 (1,1)	0,20 [0,01; 4,16] ^{b, c} ; 0,170 ^a
52 Wochen	174	0 (0)	175	3 (1,7)	0,14 [0,01; 2,76] ^{b, c} ; 0,087 ^a
schwere Hypoglykämien					
26 Wochen	174	24 (13,8)	175	17 (9,7)	1,38 [0,77; 2,49] ^d ; 0,246 ^a
52 Wochen	174	31 (17,8)	175	24 (13,7)	1,22 [0,75; 1,98] ^d ; 0,301 ^a
<i>ergänzend: schwere nächtliche Hypoglykämien</i>					
26 Wochen	174	5 (2,9)	175	5 (2,9)	1,01 [0,30; 3,41]; > 0,999 ^a
52 Wochen	174	10 (5,7)	175	9 (5,1)	1,12 [0,47; 2,68]; 0,868 ^a
symptomatische Hypoglykämien					
Plasmaglukose < 56 mg/dl					
26 Wochen	174	156 (89,7)	175	152 (86,9)	1,03 [0,96; 1,11]; 0,497 ^a
52 Wochen	174	163 (93,7)	175	160 (91,4)	1,02 [0,97; 1,09]; 0,497 ^a
Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl					
26 Wochen	174	161 (92,5)	175	159 (90,9)	1,02 [0,96; 1,08] ^b ; 0,669 ^a
52 Wochen	174	166 (95,4)	175	163 (93,1)	1,02 [0,97; 1,08] ^b ; 0,461 ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Insulin degludec + Insulin aspart		Insulin detemir + Insulin aspart		Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
<i>ergänzend: symptomatische nächtliche Hypoglykämien</i>					
<i>Plasmaglukose < 56 mg/dl</i>					
26 Wochen	174	76 (43,7)	175	71 (40,6)	1,11 [0,89; 1,38] ^d ; 0,580 ^a
52 Wochen	174	101 (58,0)	175	82 (46,9)	1,22 [1,02; 1,46] ^d ; 0,039 ^a
<i>Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl</i>					
26 Wochen	174	94 (54,0)	175	99 (56,6)	0,95 [0,79; 1,15] ^b ; 0,669 ^a
52 Wochen	174	118 (67,8)	175	107 (61,1)	1,11 [0,95; 1,30] ^b ; 0,246 ^a
symptomatische Hyperglykämien			keine verwertbaren Daten vorhanden		
Ketoazidosen					
26 Wochen	174	0 (0)	175	0 (0)	n. b.; > 0,999
52 Wochen	174	2 (1,1)	175	0 (0)	5,03 [0,24; 103,99] ^{b,c} ; 0,169 ^a
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [1])					
b: eigene Berechnung (asymptotisch)					
c: Korrekturfaktor 0,5					
d: logistisches Regressionsmodell (Log-Link-Funktion), adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografische Region und Altersgruppe.					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 10: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Insulin degludec + Insulin aspart			Insulin detemir + Insulin aspart			Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart MWD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW ^a (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW ^a (SD)	
NN1250-3561							
Morbidität							
Veränderung des HbA1c-Wertes ^b							
26 Wochen	174	8,2 (1,1)	8,0 (1,1)	176	8,0 (1,1)	7,7 (1,0)	0,15 [-0,03; 0,32] ^c ; k. A.
52 Wochen	174	8,2 (1,1)	7,9 (1,1)	176	8,0 (1,1)	7,8 (1,1)	-0,01 [-0,20; 0,19] ^c ; k. A.
<i>ergänzend: BMI</i>							
26 Wochen	174	18,7 (3,6)	19,1 (3,8)	175	18,5 (3,5)	18,6 (3,6)	0,50 [-0,28; 1,28]; 0,208 ^d
52 Wochen	174	18,7 (3,6)	19,4 (3,9)	175	18,5 (3,5)	18,7 (3,7)	0,70 [-0,10; 1,50]; 0,086 ^d
a: LOCF-Auswertung der ITT-Population b: ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen c: ANOVA-Modell, adjustiert nach Behandlung Geschlecht, Region, Altersgruppe und Ausgangswert d: eigene Berechnung: t-Test ANOVA: Varianzanalyse (ANalysis Of VAriance); BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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 gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU stellt die Veränderung des HbA1c-Wertes zwar im Dossier dar, zieht den Endpunkt jedoch in seiner Bewertung nicht heran.

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.

Der pU zieht die gesundheitsbezogene Lebensqualität in seiner Bewertung nicht heran.

Nebenwirkungen

In I Anhang A sind die in der Studie NN1250-3561 am häufigsten aufgetretenen UE und SUE dargestellt.

SUE

Für den Endpunkt SUE ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Allerdings zeigte sich für den Endpunkt SUE ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Deshalb war eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei männlichen und weiblichen Kindern und Jugendlichen sinnvoll. Die Subgruppenanalysen ergeben für Mädchen einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir (jeweils in Kombination mit Insulin aspart) (siehe Abschnitt I 2.4.4). Für Jungen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 12).

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation keinen Effekt ableitet und den Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht nicht berücksichtigt.

Abbruch wegen UE

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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

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. Allerdings ergab sich für die symptomatischen Hypoglykämien < 56 mg/dl ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt werden im folgenden Abschnitt I 2.4.4 dargestellt.

Zusammenfassend 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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der in seinem Dossier allerdings nur symptomatische Hypoglykämien mit einer Plasmaglukoseschwelle von < 56 mg/dl betrachtet.

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.

Der pU zieht den Endpunkt in seiner Bewertung nicht heran.

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.

Der pU zieht den Endpunkt in seiner Bewertung nicht heran.

I 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren, wurden ausgewählte Subgruppen dahingehend untersucht, ob heterogene Behandlungseffekte vorliegen. Vom pU wurden entsprechende Analysen für die von ihm als relevant eingestuften Endpunkte vorgelegt, die falls notwendig durch eigene Berechnungen ergänzt wurden. Subgruppenanalysen für die zusätzlich als relevant eingestuften Endpunkte symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl) und Ketoazidosen fehlen und konnten aus den vorliegenden Unterlagen auch nicht nachträglich berechnet werden. Subgruppenanalysen zu den symptomatischen Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl) wären von Bedeutung um die

Frage zu beantworten, ob sich die Effektmodifikation bei den symptomatischen Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl) bestätigt. Das Fehlen von Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ketoazidosen ist hingegen nicht von Bedeutung, da insgesamt nur 2 Ereignisse aufgetreten sind.

Es wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen betrachtet:

- Alter (1 bis 5 Jahre, 6 bis 11 Jahre, 12 bis 17 Jahre)
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Region (Europa, Japan, Nordamerika, Südafrika)
- HbA1c- Ausgangswert (< 8,0 %; ≥ 8,0 %)

Es werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt und bei denen zudem statistisch signifikante Ergebnisse in mindestens einer Subgruppe vorliegen. Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte ist eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p -Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen.

Tabelle 11: Subgruppen mit mindestens Hinweisen auf Interaktion – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart

Studie Endpunkt Merkmal Zeitpunkt Subgruppe	Insulin degludec + Insulin aspart		Insulin detemir + Insulin aspart		Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
NN1250-3561						
SUE						
Geschlecht						
26 Wochen						
männlich	96	6 (6,3)	98	10 (10,2)	0,61 [0,23; 1,62]	0,363 ^a
weiblich	78	6 (7,7)	77	1 (1,3)	5,92 [0,73; 48,05]	0,058 ^a
					Interaktion:	0,054 ^b
52 Wochen						
männlich	96	6 (6,3)	98	14 (14,3)	0,44 [0,18; 1,09]	0,072 ^a
weiblich	78	12 (15,4)	77	2 (2,6)	5,92 [1,37; 25,59]	0,006 ^a
					Interaktion:	0,003 ^b
Hypoglykämien (symptomatisch + < 56 mg/dl)						
Geschlecht						
26 Wochen						
männlich	96	84 (87,5)	98	88 (89,8)	0,97 [0,88; 1,08] ^c	0,663 ^a
weiblich	78	72 (92,3)	77	64 (83,1)	1,11 [0,99; 1,25] ^c	0,084 ^a
					Interaktion:	0,101 ^b
52 Wochen						
männlich	96	88 (91,7)	98	93 (94,9)	0,97 [0,90; 1,04]	0,526 ^a
weiblich	78	75 (96,2)	77	67 (87,0)	1,11 [1,00; 1,22]	0,042 ^a
					Interaktion:	0,032 ^b
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [1])						
b: eigene Berechnung aus Meta-Analyse (Cochrans Q-Test)						
c: eigene Berechnung (asymptotisch)						
HbA1c: Hämoglobin A1c; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich nach 26 Wochen ein Hinweis und nach 52 Wochen ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht, somit ergibt sich insgesamt ein Beleg für eine Effektmodifikation.

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 nach 52 Wochen ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Insulin degludec. Nach 26 Wochen wies der Effekt bereits in die gleiche Richtung mit einem identischen Effektschätzer für das relative Risiko, das Ergebnis war jedoch weniger präzise und nicht statistisch signifikant. Insgesamt sind die Ergebnisse nach 26 Wochen und nach 52 Wochen jedoch konsistent, sodass sich hieraus ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Insulin degludec bei Mädchen ergäbe.

Allerdings wird das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse erkennbar auch durch die Ereignisse im Insulin detemir-Arm der Studie getrieben ($n = 14$ SUE bei den Jungen vs. $n = 2$ SUE bei den Mädchen). Ein derartiger geschlechtsspezifischer Effekt von Insulin detemir wird jedoch weder durch Leitlinien [2], bisherige IQWiG-Bewertungen [3] oder die Fachinformation gestützt [4]. Deswegen wird die Ergebnissicherheit von Hinweis auf Anhaltspunkt herabgestuft.

Der Effekt ist jedoch so ausgeprägt, dass sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden durch Insulin degludec bei Mädchen ergibt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation keinen höheren Schaden für Insulin degludec für diesen Endpunkt ableitet und den Beleg für eine Effektmodifikation nicht berücksichtigt.

Symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl)

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl) zeigte sich für das Merkmal Geschlecht nach 26 Wochen ein Hinweis und nach 52 Wochen ein Beleg für eine Effektmodifikation, somit ergibt sich insgesamt ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Für Jungen zeigte 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 ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Insulin degludec, jedoch nur von einer geringfügigen Effektstärke (das obere Konfidenzintervall liegt oberhalb der Schwelle von 0,9; Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen [5]), sodass ein größerer / geringerer Schaden von Insulin degludec nicht belegt ist. Daher wird die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht für diesen Endpunkt im Folgenden nicht weiter betrachtet.

I 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt I 2.4 präsentierte Datenlage ergibt einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir für den Endpunkt SUE (nur für Mädchen).

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart

Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b	
Mortalität			
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: n. b. p > 0,999	Zusatznutzen nicht belegt	
Morbidität			
Veränderung des HbA1c-Wertes ^c	MWD: -0,01 [-0,20; 0,19] ^d k. A.	Zusatznutzen nicht belegt	
gesundheitsbezogene Lebensqualität Endpunkt nicht erhoben			
Nebenwirkungen			
SUE	männlich	6,3 % vs. 14,3 % RR: 0,44 [0,18; 1,09] p = 0,072 ^e	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
	weiblich	15,4 % vs. 2,6 % RR: 5,92 [1,37; 25,59] RR: 0,17 [0,04; 0,73] ^f p = 0,006 ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 größerer Schaden Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UE	0 % vs. 1,7 % RR: 0,14 [0,01; 2,76] ^{g, h} p = 0,087 ^e	größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
schwere Hypoglykämien	17,8 % vs. 13,7 % RR: 1,22 [0,75; 1,98] ⁱ p = 0,301 ^e	größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
symptomatische Hypoglykämien			
Plasmaglukose < 56 mg/dl	93,7 % vs. 91,4 % RR: 1,02 [0,97; 1,09] p = 0,497 ^e	größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl	95,4 % vs. 93,1 % RR: 1,02 [0,97; 1,08] ^g p = 0,461 ^e	größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
symptomatische Hyperglykämien	keine verwertbaren Daten vorhanden		

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Ketoazidosen	1,1 % vs. 0 % RR: 5,03 [0,24; 103,99] ^{g, h} p = 0,169 ^e	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen d: ANOVA-Modell, adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, Region, Altersgruppe und Ausgangswert; LOCF e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [1]) f: eigene Berechnung: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Zusatznutzens g: eigene Berechnung (asymptotisch) h: Korrekturfaktor 0,5 i: logistisches Regressionsmodell (Log-Link Funktion), adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografische Region und Altersgruppe ANOVA: Varianzanalyse (ANalysis Of VAriance); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

I 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 13 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Insulin degludec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin detemir + Insulin aspart

Positive Effekte	Negative Effekte
	Geschlecht – Mädchen ■ Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: schwere unerwünschte Ereignisse)

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 14 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 14: 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 Ergebnis weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 1 einen Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich ableitet.

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

I 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

NN1250-3561

Novo Nordisk. A 26-week, multinational, multi-centre, open-labelled, randomised, parallel, efficacy and safety comparison of insulin degludec and insulin detemir in children and adolescents 1 to less than 18 years with type 1 diabetes mellitus on a basal-bolus regimen with insulin aspart as bolus insulin followed by a 26-week extension investigating long term safety [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 12.01.2015]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003148-39/DE>.

Novo Nordisk. A 26-week, multinational, multi-centre, open-labelled, randomised, parallel, efficacy and safety comparison of insulin degludec and insulin detemir in children and adolescents 1 to less than 18 years with type 1 diabetes mellitus on a basal-bolus regimen with insulin aspart as bolus insulin, followed by a 26-week extension investigating long term safety: study NN1250-3561; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2013.

Novo Nordisk. A 26-week, multinational, multi-centre, open-labelled, randomised, parallel, efficacy and safety comparison of insulin degludec and insulin detemir in children and adolescents 1 to less than 18 years with type 1 diabetes mellitus on a basal-bolus regimen with insulin aspart as bolus insulin, followed by a 26-week extension investigating long term safety: study NN1250-3561; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2014.

Novo Nordisk. A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (BEGINT): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.08.2014 [Zugriff: 12.01.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01513473>.

Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015; 16(3): 164-176.

Thalange N, Deeb LC, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A et al. Long-term efficacy and safety of insulin degludec (IDeg) in combination with bolus insulin aspart (IAsp) in children and adolescents with type 1 diabetes (T1D). *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl 19): 45.

Thalange N, Deeb LC, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith GJ, Philotheou A et al. Long-term efficacy and safety of insulin degludec in combination with bolus insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57(Suppl 1): S395.

I 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 E (Abschnitt 3.1) sowie in Modul 4 E (Abschnitt 4.2.1) des Dossiers.

Der pU benennt „lang wirkendes modernes Insulin + Bolusinsulin“ als Vergleichstherapie. Er weicht damit vom G-BA ab, der Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Der G-BA spezifiziert weiter, 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.

Zur Begründung der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit lang wirkenden Insulinanaloga auf Humaninsulin verweist der pU auf die tragenden Gründe des G-BA zur Bewertung von Insulin degludec zur Anwendung bei Erwachsenen [6]. Der pU führt aus, die Übertragbarkeit der Ergebnisse sei auch für Kinder und Jugendliche anzuwenden. Darüber hinaus zitiert der pU eine Reihe von Quellen, um zu belegen, dass Insulinanaloga in der Versorgung von Kindern mit Diabetes mellitus etabliert sind und aus seiner Sicht Vorteile gegenüber Humaninsulin aufweisen [2,7-13].

Dem pU wird hinsichtlich der Festlegung von Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht gefolgt. Die vorliegende Evidenz zu Langzeitdaten stützt Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Wegen fehlender Daten zu Folgekomplikationen 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 [3,14,15] jedoch eine Übertragbarkeit auch für Kinder angenommen werden. Studien zum Vergleich mit den in den genannten IQWiG-Bewertungen untersuchten Insulinanaloga, die nicht auf Folgekomplikationen ausgerichtet sind, können daher für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

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.

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

I 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Insulin degludec bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus zu zeigen. Der Vergleich soll gegenüber einem modernen Insulinanalogon mit Bezug auf patientenrelevante Endpunkte durchgeführt werden. Die Bewertung soll auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien (RCT) erfolgen. In seinen Ein- und Ausschlusskriterien legt der pU zusätzlich eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten fest.

Der Fragestellung sowie den Ein- und Ausschlusskriterien wird bis auf einen Punkt gefolgt:

Der pU unterteilt seine Fragestellung nicht in Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Da es sich hierbei jedoch um 2 verschiedene Krankheitsbilder handelt und nicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse von Diabetes mellitus Typ 1 auf Typ 2 ausgegangen werden kann (siehe auch Bewertungsmodul II), wird der Zusatznutzen von Insulin degludec für Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 getrennt bewertet.

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 E (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 E (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für randomisierte kontrollierte Studien (RCTs). Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte sowie das Methodenpapier des IQWiG [5]. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 E (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die im vorliegenden Dossier präsentierte RCT gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen (Punkte 2b bis 14 inklusive Flowchart). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, die untersuchte Studienpopulation anhand von demografischen und weiteren den Krankheitsstatus darstellenden Charakteristika zu beschreiben. Die ausgewählten Charakteristika sind insgesamt ausreichend für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs.

Endpunkte

Der pU gibt an, die Bewertung der Einzelstudien anhand von patientenrelevanten Endpunkten durchzuführen. Er trifft diesbezüglich eine Vorauswahl und begründet die Relevanz der ausgewählten Endpunkte.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt I 2.7.2.4.3 beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Berechnung von Effektschätzern, Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 E (Abschnitte 4.2.5.2 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Berechnung von Effektschätzern

Zur Berechnung von Relativen Risiken, Odds Ratios und Risikodifferenzen bei den relevanten Hypoglykämieendpunkten verwendet der pU adjustierte logistische Regressionsmodelle mit geeigneter Link-Funktion. Im Falle von Nicht-Konvergenz der Modelle berechnet der pU die Effektmaße auf Basis der rohen Raten. Letzteres gilt auch für die weiteren Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Darüber hinaus präsentiert der pU Ergebnisse zu Rate Ratios basierend auf adjustierten negativ-binomialen Regressionsmodellen. Diese Auswertungen führen zu qualitativ und quantitativ vergleichbaren Ergebnissen und werden nicht näher dargestellt.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt für den Endpunkt HbA1c die Durchführung von Sensitivitätsanalysen einerseits für unterschiedliche Datensätze (per protocol, completer, extension trial) und andererseits mittels unterschiedlicher Modelle (LOCF, gemischtes lineares Modell, einfaches lineares Modell). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 E in Abschnitt 4.2.5.5 sowie im Ergebnisteil Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Dieser Methodik wird im Grundsatz gefolgt. Der pU legt jedoch nicht zu allen relevanten Operationalisierungen der betrachteten Endpunkte Interaktionstests vor. In diesen Fällen wurden eigene Untersuchungen der jeweiligen Interaktionen basierend auf dem Relativen Risiko mittels Cochrans Q-Test durchgeführt.

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt I 2.7.2.4.3.

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 E (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Der pU hat in den Studienregistern jeweils Limitierungen nach Studien zu Kindern bzw. Jugendlichen vorgenommen, die die Suchoberflächen vorgeben. Grundsätzlich ist die Einschätzung, dass die gewählte Form der Limitierungen zurückhaltend zu verwenden sind, insbesondere in Bezug auf das ICTRP Search Portal. Hier beschreibt der Anbieter selbst die

Einschränkungen des Filters zu „Clinical Trials in Children“ und weist auf die Möglichkeit hin, dass relevante Studien nicht erfasst werden könnten [16].

Zusammenfassung

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

Dabei wurde keine zusätzliche relevante Studie zu Insulin degludec im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 (Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr) identifiziert.

I 2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der pU differenziert seinen Studienpool nicht nach den 2 Anwendungsgebieten Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec legt der pU eine direkt vergleichende RCT vor, die Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1 einschloss. Hierbei handelt es sich um die Zulassungsstudie NN1250-3561, die Insulin degludec mit Insulin detemir vergleicht (jeweils in Kombination mit Insulin aspart). Die Dauer der Studie betrug 26 Wochen; optional konnten die Probanden die Studie um weitere 26 Wochen fortsetzen. Die Studie ist zur Bestimmung des Zusatznutzens von Insulin degludec bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 1 geeignet.

I 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

I 2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 E (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Der pU stellt das Design und die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie dar. Die Angaben sind grundsätzlich umfassend und nachvollziehbar.

In die Studie NN1250-3561 wurden Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr eingeschlossen. Sowohl die Vergleichsintervention Insulin detemir als auch das in beiden Therapiearmen eingesetzte Bolusinsulin Insulin aspart sind jedoch erst für Kinder ab 2 Jahren zugelassen. Da

jedoch nur 1 Patient in der Studie NN1250-3561 jünger als 2 Jahre war, bleibt dies ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 E (Abschnitt 4.3.1.2) pauschal, dass die Studienpopulation bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit zu einem Großteil dem deutschen Versorgungskontext entspreche und auch hinsichtlich der regionalen Herkunft der Studienpopulation eine gute Übertragbarkeit gegeben sei. Der pU führt jedoch keine Quellen an, anhand derer sich diese Aussagen überprüfen ließen.

I 2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 E (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 E (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 E (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte in der Hauptstudie als niedrig, in der Verlängerungsstudie mit Ausnahme der Mortalität als hoch. Dieser Bewertung wird gefolgt mit Ausnahme der Endpunkte Mortalität und Abbruch wegen UE: Der Endpunkt Mortalität wird aufgrund des potenziellen Selektionsbias auf Studienebene ebenfalls als hoch verzerrt eingestuft, der Endpunkt Abbruch wegen UE wird aufgrund des offenen Studiendesigns auch zum Zeitpunkt 26 Wochen als hoch verzerrt eingestuft. Über die vom pU dargestellten und hinsichtlich des Verzerrungspotenzials bewerteten Endpunkte hinaus wurden zusätzlich die Endpunkte symptomatische Hypoglykämien mit Blutzucker < 56 bzw. ≤ 70 mg/dl sowie Ketoazidosen für die Bewertung herangezogen. Die Hypoglykämien wurden sowohl in der Haupt- als auch in der Verlängerungsstudie aufgrund der subjektiven Komponente bei offenem Studiendesign als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Der Endpunkt Ketoazidosen wurde in der Hauptstudie als potenziell niedrig verzerrt, in der Verlängerungsstudie als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

I 2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 E (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in Abschnitt I 2.7.2.2 bereits beschrieben, wurden alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird oder nicht.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Morbidität

- Änderung des HbA1c-Wertes: eingeschlossen

Der pU stellt die Ergebnisse der Änderung des HbA1c-Wertes dar, führt aber in Modul 4 E (Abschnitt 4.2.5.2) aus, dass dieser Endpunkt durch seine fehlende Symptomatik nicht patientenrelevant sei und daher für die Nutzenbewertung nicht relevant sei. Er zieht diesen Endpunkt lediglich unterstützend zur Interpretation der Hypoglykämien mit heran. Diese Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 stellt der HbA1c-Wert ein valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen dar und ist daher patientenrelevant [17,18].

- Änderung des NPG-Wertes: nicht eingeschlossen

Der pU stellt die Ergebnisse der Änderung des NPG-Wertes zwar dar, führt aber selbst in Modul 4 E (Abschnitt 4.2.5.2) aus, dass dieser Endpunkt durch seine fehlende Symptomatik nicht patientenrelevant sei und daher für die Nutzenbewertung nicht relevant sei. Diese Einschätzung des pU wird geteilt.

- Hyperglykämien mit Ketose: nicht eingeschlossen

Der pU zieht den kombinierten Endpunkt Hyperglykämien mit Ketose zur Abschätzung des Risikos diabetischer Ketoazidosen heran. Der pU operationalisiert den Endpunkt in Modul 4 E als einen Plasmaglukosewert > 14 mmol/l (250 mg/dl) und einer Konzentration von Ketonkörpern im Blut $> 1,5$ mmol/l. Dabei handelt es sich um Laborwerte, die nicht per se patientenrelevant sind.

Symptomatische Hyperglykämien und diabetische Ketoazidosen sind per se patientenrelevante Endpunkte. Aus den Unterlagen in Modul 5 geht hervor, dass in der Studie NN1250-3561 sowohl symptomatische als auch asymptomatische Hyperglykämien erfasst wurden, somit wäre auch eine alleinige Auswertung der symptomatischen Hyperglykämien möglich gewesen. Eine solche Analyse legt der pU im Dossier jedoch nicht vor.

Abweichend vom pU werden die Endpunkte symptomatische Hyperglykämien und Ketoazidosen in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe unten).

- Gemeinsame Betrachtung Änderung des HbA1c-Wertes und Hyperglykämien mit Ketose: nicht eingeschlossen

Bei der gemeinsamen Betrachtung des HbA1c-Wertes und der Hyperglykämien mit Ketose handelt es sich um eine kombinierte Auswertung patientenrelevanter und nicht patientenrelevanter Endpunkte (siehe oben). Deswegen wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt keine Daten zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

▪ Hypoglykämien

Der pU präsentiert in Modul 4 E eine Vielzahl von Operationalisierungen des Endpunkts Hypoglykämien. Diese werden nicht alle für die Nutzenbewertung herangezogen. Für eine Bewertung des Zusatznutzens sind nur solche hypoglykämischen Ereignisse relevant, die auf einer bestätigten erniedrigten Plasmaglukosemessung beruhen und daher ausreichend valide sind, und deren Symptome vom Patienten bemerkt werden (und daher patientenrelevant sind).

Der pU stellt insgesamt die folgenden Operationalisierungen des Endpunkts Hypoglykämien dar:

- Hypoglykämie „nach Novo Nordisk“²
 - Bestätigte Hypoglykämie: nicht eingeschlossen

Diese Operationalisierung beinhaltet auch asymptomatische Hypoglykämien.

- Schwere Hypoglykämie: eingeschlossen
- Nicht-schwere Hypoglykämie: nicht eingeschlossen

Diese Operationalisierung beinhaltet auch asymptomatische Hypoglykämien.

- Hypoglykämie „nach IQWiG“²
 - Schwere Hypoglykämie: eingeschlossen
 - Nicht-schwere Hypoglykämie: eingeschlossen

Diese Operationalisierung ist definiert als symptomatische Episode mit einem Plasmaglukosewert < 3,1 mmol/l (56 mg/dl) und ist daher patientenrelevant.

- Hypoglykämie „nach ISPAD/ADA“²
 - Bestätigte Hypoglykämie: nicht eingeschlossen

Diese Operationalisierung beinhaltet auch asymptomatische Hypoglykämien.

- Schwere Hypoglykämie: eingeschlossen
- Nicht-schwere Hypoglykämie: nicht eingeschlossen

² Benennung des pU in Modul 4 E

- Gemeinsame Betrachtung Änderung des HbA1c-Wertes und Hypoglykämien: nicht eingeschlossen

Diese Operationalisierung beinhaltet auch asymptotische Hypoglykämien.

Die Operationalisierung einer schweren Hypoglykämie (identisch „nach Novo Nordisk“, „nach IQWiG“ und „nach ISPAD/ADA“) ist adäquat und wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei einer schweren Hypoglykämie hat das Kind einen veränderten Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe, ist halb bei Bewusstsein oder bewusstlos, ist im Koma mit oder ohne Krämpfe und benötigt unter Umständen parenterale Therapie.

Der pU stellt pro Operationalisierung jeweils die gesamten Hypoglykämien, die nächtlich aufgetretenen und die in der Erhaltungsphase (ab Woche 16) aufgetretenen Hypoglykämien dar. Da auch die in der Erhaltungsphase aufgetretenen Hypoglykämien von der Titrationsphase beeinflusst sein können, ist eine separate Betrachtung dieser Operationalisierung nicht sinnvoll interpretierbar. Des Weiteren lässt sich eine alleinige Darstellung der nächtlich aufgetretenen Hypoglykämien (ohne Darstellung der „nicht nächtlich“ aufgetretenen) nicht sinnvoll interpretieren. Daher werden in der Nutzenbewertung nur Auswertungen der gesamten Hypoglykämien berücksichtigt und die nächtlich aufgetretenen Hypoglykämien lediglich ergänzend dargestellt.

In Modul 4 E stellt der pU symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosegrenzwert von < 56 mg/dl dar. Darüber hinaus finden sich in Modul 5 zusätzlich a priori geplante Auswertungen zu symptomatischen Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert $\leq 3,9$ mmol/l (70 mg/dl). Somit liegen hinsichtlich der bestätigten nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien sowohl Auswertungen mit einem Plasmaglukosegrenzwert von < 56 mg/dl als auch Auswertungen mit einem normnahen Plasmaglukosegrenzwert von ≤ 70 mg/dl vor. Obwohl eine Plasmaglukoseschwelle von < 56 mg/dl eine höhere Validität besitzt, werden in der vorliegenden Bewertung sowohl bestätigte, nicht schwere symptomatische Ereignisse mit einem Plasmaglukosegrenzwert von < 56 mg/dl als auch von ≤ 70 mg/dl betrachtet und zusammenfassend interpretiert.

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- Therapieabbruch aufgrund UE: eingeschlossen

Weitere zusätzlich berücksichtigte Endpunkte

- BMI: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Der pU stellt den Endpunkt BMI nicht als patientenrelevanten Endpunkt im Dossier dar. Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

- Symptomatische Hyperglykämien

Bei den symptomatischen Hyperglykämien handelt es sich um einen per se patientenrelevanten Endpunkt.

- Ketoazidosen (PT)

Ketoazidosen wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertungen erhoben und in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt mitberücksichtigt, da Ketoazidosen eine gefährliche Komplikation des Diabetes mellitus darstellen und zum Tod führen können.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in seinem Dossier Effektmodifikationen zu den Merkmalen:

- Alter (1 bis 5 Jahre, 6 bis 11 Jahre, 12 bis 17 Jahre)
- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Region (Europa, Japan, Nordamerika, Südafrika)
- HbA1c- Ausgangswert (< 8,0 %; ≥ 8,0 %;)

Die Subgruppen sind zwar post hoc spezifiziert, die Merkmale und deren Grenzwerte jedoch nachvollziehbar gewählt. Die Altersgruppen waren als Stratifizierungsmerkmal präspezifiziert. Die vom pU betrachteten Subgruppenanalysen werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Wo notwendig, wurden die Berechnungen des pU durch eigene Berechnungen ergänzt.

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 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 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 herangezogen.

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 E (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU zieht zur Ableitung des Zusatznutzens die Studie NN1250-3561 heran, die sich aus einer 26-wöchigen Hauptstudie und einer optionalen 26-wöchigen Verlängerungsphase zusammensetzt. Laut pU weist die Hauptstudie ein niedriges und die Verlängerungsphase ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Die von ihm als patientenrelevant eingeschätzten Endpunkte Gesamtmortalität, Hyperglykämien mit Ketose, Hypoglykämien und unerwünschte Ereignisse schätzt er jedoch unabhängig vom Datenschnitt als niedrig verzerrt ein und leitet Hinweise ab.

Die Einschätzung des pU hinsichtlich des Verzerrungspotenzials der Hauptstudie und Verlängerungsphase wird geteilt. Im Gegensatz zum Vorgehen des pU erfolgt die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise jedoch pro Endpunkt in Abhängigkeit vom betrachteten Datenschnitt. Da es sich bei Diabetes mellitus um eine chronische Krankheit handelt und Langzeitdaten von besonderem Interesse sind, werden primär die Ergebnisse zum Zeitpunkt 52 Wochen betrachtet. Diese weisen eine höhere Ergebnisunsicherheit auf (siehe I 2.4.2) und daher können zunächst nur Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Zusätzlich werden die Ergebnisse zum Zeitpunkt 26 Wochen betrachtet. Sind diese mit den 52-Wochen-Daten konsistent und ist der jeweilige Endpunkt zum Zeitpunkt 26 Wochen niedrig verzerrt, wird die Ergebnissicherheit von Anhaltspunkt auf Hinweis heraufgestuft. Damit können aus der Studie NN1250-3561 maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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 E (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Getrennte Nutzenbewertung für Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

Der pU beansprucht für Kinder und Jugendliche ab einem Jahr mit Diabetes mellitus einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, ohne zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zu differenzieren.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Da es sich bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 um verschiedene Krankheitsbilder handelt, wird die Nutzenbewertung separat für Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 durchgeführt. Im vorliegenden Bewertungsmodul I der Nutzenbewertung werden die Angaben des pU zum Zusatznutzen von Insulin degludec bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 1 kommentiert, zur Kommentierung der Angaben des pU zum Zusatznutzen von Insulin degludec bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 siehe Bewertungsmodul II.

Ableitung des Zusatznutzens für Diabetes mellitus Typ 1

Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die Ergebnisse der Studie NN1250-3561 heran. Er leitet einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab und begründet dies mit den Analysen des Endpunkts Hyperglykämien mit Ketose.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Wie in Abschnitt I 2.7.2.4.3 erläutert, ist der Endpunkt Hyperglykämien mit Ketose in der vom pU vorgelegten Operationalisierung messunsicher und nicht patientenrelevant und wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Des Weiteren berücksichtigt der pU in der Ableitung des Zusatznutzens keine Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen aufgrund von Effektmodifikationen. In der Nutzenbewertung werden daher abweichend vom Vorgehen des pU auch Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die aufgrund dieser Konsequenzen erstellte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Insulin degludec ist Abschnitt I 2.5 zu entnehmen.

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 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 weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin degludec 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

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt I 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

I 3 Kosten der Therapie

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

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

I 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Diabetes mellitus bei Kindern stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation wird laut Fachinformation auf Jugendliche und Kinder ab dem Alter von 1 Jahr erweitert, die an Diabetes mellitus erkrankt sind [4]. In der vorliegenden Bewertung wird nur diese Gruppe betrachtet, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist.

I 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

I 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation bezieht sich der pU auf eine Prävalenzschätzung, die auf Registerdaten aus Nordrhein-Westfalen beruhen [19]. Demnach sind in Deutschland insgesamt ca. 30 400 Kinder und Jugendliche zwischen 0 und 19 Jahren an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt.

Da Insulin degludec nicht für die Insulinpumpentherapie geeignet ist, zieht der pU den Anteil der Patienten ab, die eine Pumpentherapie erhalten. Der pU geht davon aus, dass 30 % der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 eine Pumpentherapie erhalten, ohne eine Quelle zu benennen.

Ausgehend von einem GKV-Anteil von 93,7 % ergeben sich somit 19 939 Patienten pro Jahr für die Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind insgesamt in ihrer Größenordnung plausibel. Die Annahme zum Anteil der Insulinpumpenträger ist nicht nachvollziehbar. Hier fehlt der Beleg. In der Literatur gibt es Hinweise, dass der Anteil größer sein kann als 30 % [20]. Dies und die zugrundeliegende größere Altersspanne könnten zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU vermutet, dass sich die Prävalenz bei Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 bei linearem Anstieg bis 2026 verdoppeln wird.

I 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt I 2.5 zu entnehmen.

Der pU reklamiert einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für die gesamte GKV-Zielpopulation. In der Nutzenbewertung identifiziert das Institut jedoch ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens für Mädchen und Jungen. Hierzu legt der pU keine differenzierten Daten vor.

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

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin festgelegt. Der pU stellt nur die Kosten für ein Insulinanalogon differenziert dar. Bei den Jahrestherapiekosten stellt er dann die Kosten für Humaninsulin zusammenfassend als Summe dar. Die Rechenschritte werden nicht erläutert.

I 3.2.1 Behandlungsdauer

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

I 3.2.2 Verbrauch

Der pU zieht zur Ermittlung des Bedarfs die defined daily dose (DDD) von 40 Einheiten heran. Er geht bei Insulin degludec von einem Verhältnis der Basal- und Boluskomponenten von 40 % zu 60 % aus. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht er von einem Verhältnis der Basal- und Boluskomponenten von 50 % zu 50 % aus.

Die Verwendung der DDD zur Berechnung des Verbrauchs ist nicht nachvollziehbar, da sich diese Angabe nicht nach dem Dosierungsbedarf von Kindern und Jugendlichen richtet. Zur Berechnung der Arzneimittelkosten wird ein Dosierungsbedarf von 0,7 bis 1 IE/kg Körpergewicht für Kinder vor der Pubertät und von 0,7 bis 2 IE/kg Körpergewicht für Kinder in der Pubertät angenommen [21]. Laut WHO-Definition sind Jugendliche von 10 bis 19 Jahren in der Pubertät [22]. Anhand der Bevölkerungszahlen und dem Durchschnittskörpergewicht pro Altersjahr aus dem Mikrozensus 2013 wurde ein gewichtetes Durchschnittskörpergewicht errechnet. Dabei wurde aufgrund der altersabhängigen Dossierung eine Unterscheidung zwischen Mädchen von 1 bis 9 Jahren (21,4 kg) und 10 bis

18 Jahre (51,31 kg) sowie Jungen von 1 bis 9 Jahren (22,07 kg) sowie 10 bis 18 Jahren (56,73 kg) getroffen. Für das Verhältnis der Basal- und Boluskomponenten ist laut Danne et al. eine Spanne für das Basalinsulin von 40 bis 60 % anzusetzen [21].

Weiterhin geht der pU davon aus, dass sich der Insulinbedarf bei der Therapie mit Insulin degludec um 30 % reduziert. Dieser Abzug kann nicht nachvollzogen werden, da die Fachinformation eine Reduktion der Insulingabe nicht regelhaft vorsieht.

I 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. Die Kosten für Humaninsulin stellt der pU nicht separat dar, berücksichtigt diese aber korrekt bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten.

I 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistung 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.

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

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 1373,02 € bis 1665,63 € für Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin sowie mit 1224,49 € bis 1685,85 € für Humaninsulin.

Bei Nichtberücksichtigung der Geschlechterdifferenzierung sind diese Angaben trotz der oben angegeben Mängel in der Ermittlung des Verbrauchs in der Größenordnung plausibel. Bei einer getrennten Neuberechnung ergeben sich für Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin bei Mädchen Jahrestherapiekosten von 1258,60 bis 1524,20 € und bei Jungen von 1377,88 bis 1661,49 €. Für Humaninsulin ergeben sich für Mädchen Jahrestherapiekosten von 1075,79 bis 1537,15 € und für Jungen von 1096,99 bis 1558,35 €.

I 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass 3 Jahre nach Markteinführung ca. 6200 in der GKV versicherte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit Insulin degludec behandelt werden.

I 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind insgesamt in ihrer Größenordnung plausibel. Die Annahme zum Anteil der Insulinpumpenträger ist nicht nachvollziehbar. Hier fehlt der Beleg. In der Literatur gibt es Hinweise, dass der Anteil größer sein kann als 30 % [20]. Dies könnte zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind insgesamt 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.

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

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von Insulin degludec und anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, dar. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum Zulassungsstatus erscheinen umfassend.

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

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 E (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) weitgehend umfassend. Es fehlen jedoch Anpassungen, die sich aus der Erweiterung des Anwendungsgebiets auf Kinder und Jugendliche ergeben. Dies betrifft Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) sowie Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation zu Insulin degludec [4].

Darüber hinaus fehlen in Modul 1 (Abschnitt 1.8) des Dossiers die geforderten Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Insulin degludec.

I 5 Zusammenfassung der Bewertung

I 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Insulin degludec ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

Das vorliegende Bewertungsmodul bezieht sich auf Diabetes mellitus Typ 1.

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

Tabelle 15 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 15: 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.

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

Tabelle 16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Insulin degludec	Jugendliche und Kinder ab dem Alter von 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 1	19 939 ^a	Die Angaben des pU sind insgesamt in ihrer Größenordnung plausibel. Die Annahme zum Anteil der Insulinpumpenträger ist nicht nachvollziehbar. Hier fehlt der Beleg. In der Literatur gibt es Hinweise, dass der Anteil größer sein kann als 30 % [20]. Dies könnte zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen.
	Mädchen	k. A.	
	Jungen	k. A.	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

I 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 17: 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	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Insulin degludec (Monotherapie)	Jugendliche und Kinder ab dem Alter von 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 1	1373,02 – 1665,63 ^a	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind in der Größenordnung plausibel trotz der oben angegebenen Mängel in der Ermittlung des Verbrauchs. 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 Dokuments nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert.
	Mädchen	1258,60 – 1524,20 ^b	
	Jungen	1377,88 – 1661,49 ^b	
Humaninsulin	Jugendliche und Kinder ab dem Alter von 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 1	1224,49 – 1685,85 ^a	
	Mädchen	1075,79 – 1537,15 ^b	
	Jungen	1096,99 – 1558,35 ^b	
a: Angaben des pU b: Berechnung des Instituts GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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.

„Über die Angaben in der Fachinformation hinaus gibt es keine Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung.“

I 6 Literatur

1. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
2. Holterhus PM, Beyer P, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter [online]. 03.2009 [Zugriff: 16.02.2015]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Kindesalter_2010.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga 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_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
4. Novo Nordisk. Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 30.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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; Insulin degludec [online]. 16.10.2014 [Zugriff: 16.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf.
7. 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.
8. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2005; 28(4): 950-955.
9. Danne T, Lüpke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3087-3092.
10. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwachai W et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014; 349: g5459.

11. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24(1): 27-34.
12. Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med* 2012; 30(2): 216-225.
13. Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. An update on the long-acting insulin analogue glargine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99(1): 1-11.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga 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_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A08-01 [online]. 24.09.2009 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 66). URL: http://www.iqwig.de/download/A08-01_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Kindern_und_Jugendlichen.pdf.
16. World Health Organization. Clinical trials in children [online]. [Zugriff: 02.04.2015]. URL: <http://www.who.int/ictrp/child/search/en/>.
17. Oduneye F. Insulin pumps, conventional and intensive multiple injection insulin therapy for type 1 diabetes mellitus [online]. 2002 [Zugriff: 17.06.2009]. (Steer: Succinct and Timely Evaluated Evidence Review; Band 2(4)). URL: [http://www.wihrd.soton.ac.uk/projx/signpost/steers/STEER_2002\(4\).pdf](http://www.wihrd.soton.ac.uk/projx/signpost/steers/STEER_2002(4).pdf).
18. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med* 2004; 21(7): 657-665.
19. Rosenbauer J, Bächle C, Stahl A, Holl RW, Grabert M, Giani G. Prevalence of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents in Germany. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl 11): 76-77.
20. Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Diabetes Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes: die Bestandsaufnahme 2015 [online]. 2014 [Zugriff: 31.01.2015]. URL: http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Ge_sundheitsbericht_2015.pdf.
21. Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(Suppl 20): 115-134.
22. World Health Organization. Maternal, newborn, child and adolescent health: adolescent development [online]. [Zugriff: 08.04.2015]. URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/en/.

I Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 18: Häufige UEs (im SOC und im PT $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Insulin degludec + Insulin aspart N = 174	Insulin detemir + Insulin aspart N = 175
NN1250-3561 (Hauptstudie, 26 Wochen)		
Gesamtrate UE	145 (83)	142 (81)
Erkrankungen		
Infektionen und parasitäre		
Erkrankungen	107 (62)	105 (60)
Nasopharyngitis	51 (29)	51 (29)
Infektion der oberen		
Atemwege	22 (13)	19 (11)
Gastroenteritis	9 (5)	17 (10)
Rhinitis	10 (6)	11 (6)
Ohreninfektion	3 (2)	9 (5)
Erkrankungen des		
Gastrointestinaltrakts	57 (33)	49 (28)
Erbrechen	16 (9)	12 (7)
Schmerzen Oberbauch	16 (9)	11 (6)
Diarrhö	11 (6)	11 (6)
Abdominalschmerz	11 (6)	6 (3)
Übelkeit	9 (5)	8 (5)
Erkrankungen des		
Nervensystems	45 (26)	49 (28)
Kopfschmerz	40 (23)	44 (25)
Erkrankungen der Atemwege,		
des Brustraums und		
Mediastinums	47 (27)	49 (28)
Schmerzen im Oropharynx	16 (9)	23 (13)
Husten	15 (9)	16 (9)
Untersuchungen	19 (11)	34 (19)
Ketonkörper im Blut erhöht	16 (9)	34 (19)
Allgemeine Erkrankungen und		
Beschwerden am		
Verabreichungsort	44 (25)	30 (17)
Fieber	22 (13)	20 (11)
Stoffwechsel- und		
Ernährungsstörungen	27 (16)	16 (9)
Hypoglykämie	21 (12)	14 (8)

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Häufige UEs (im SOC und im PT $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart (Fortsetzung)

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Insulin degludec + Insulin aspart N = 174	Insulin detemir + Insulin aspart N = 175
NN1250-3561 (Verlängerungsphase, 52 Wochen)		
Gesamtrate UE	161 (93)	157 (90)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	133 (76)	123 (70)
Nasopharyngitis	72 (41)	67 (38)
Infektion der oberen Atemwege	34 (20)	24 (14)
Gastroenteritis	16 (9)	23 (13)
Grippe	16 (9)	18 (10)
Rhinitis	12 (7)	14 (8)
Ohreninfektion	9 (5)	11 (6)
virale Gastroenteritis	10 (6)	10 (6)
Bronchitis	9 (5)	8 (5)
Pharyngitis	6 (3)	10 (6)
Virusinfektion	6 (3)	10 (6)
Sinusitis	9 (5)	6 (3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	76 (44)	71 (41)
Erbrechen	26 (15)	23 (13)
Schmerzen Oberbauch	28 (16)	17 (10)
Diarrhö	22 (13)	17 (10)
Übelkeit	13 (8)	9 (5)
Abdominalschmerz	12 (7)	8 (5)
Erkrankungen des Nervensystems	55 (32)	58 (33)
Kopfschmerz	46 (27)	51 (29)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	70 (40)	69 (39)
Schmerzen im Oropharynx	29 (17)	34 (19)
Husten	31 (18)	29 (17)
Nasenverstopfung	13 (8)	7 (4)
Untersuchungen	37 (21)	47 (27)
Ketonkörper im Blut erhöht	31 (18)	46 (26)

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Häufige UEs (im SOC und im PT $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart (Fortsetzung)

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Insulin degludec + Insulin aspart N = 174	Insulin detemir + Insulin aspart N = 175
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	56 (32)	43 (25)
Fieber	30 (17)	28 (16)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	37 (21)	47 (27)
Hypoglykämie	28 (16)	19 (11)
Skellett-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	29 (17)	15 (9)
Schmerz in einer Extremität	11 (6)	5 (3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	44 (25)	45 (26)
Verabreichung des falschen Medikamentes	9 (5)	6 (3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	12 (7)	5 (3)
Ohrenschmerzen	10 (6)	5 (3)

N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Tabelle 19: Häufige SUEs (im SOC und im PT bei ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart

Studie SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Insulin degludec + Insulin aspart N = 174	Insulin detemir + Insulin aspart N = 175
NN1250-3561 (Hauptstudie, 26 Wochen)		
Gesamtrate SUE	12 (7)	11 (6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (2)	3 (2)
Hypoglykämie	4 (2)	2 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1)	4 (2)
Hypoglykämischer Krampfanfall	0 (0)	2 (1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (2)	4 (2)
virale Gastroenteritis	0 (0)	2 (1)
NN1250-3561 (Verlängerungsphase, 52 Wochen)		
Gesamtrate SUE	18 (10)	16 (9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (3)	4 (2)
Hypoglykämie	5 (3)	2 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2)	5 (3)
Hypoglykämischer Krampfanfall	1 (1)	3 (2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (3)	7 (4)
Appendizitis	1 (1)	2 (1)
Gastroenteritis	1 (1)	2 (1)
virale Gastroenteritis	0 (0)	2 (1)
Untersuchungen	2 (1)	2 (1)
Ketonkörper im Blut erhöht	1 (1)	2 (1)
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

I Anhang B – 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
Breidert, Matthias	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. 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; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Westermann, Sabine; Deutscher Diabetiker Bund e. V.	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

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 Einrichtung³, 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?

³ 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 Einrichtung³, 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
(Kinder und Jugendliche)

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Kösching

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Lisa Schell
- Andreas Gerber-Grote
- Thomas Kaiser
- Marco Knellingen
- Sarah Mostardt
- Ulrike Seay

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

Keywords: Insulin degludec, Diabetes Mellitus – Type 2, Child, Adolescent, 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 Fragestellung	II.4
II 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	II.4
II 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	II.5
II 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	II.5
II 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	II.5
II 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	II.6
II 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 E, Abschnitt 3.1)	II.6
II 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 E).....	II.7
II 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	II.7
II 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	II.8
II 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	II.8
II 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung	II.8
II 2.7.2.3.2 Studienpool.....	II.9
II 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	II.9
II 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	II.9
II 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	II.9
II 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	II.10
II 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	II.10
II 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	II.10
II 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	II.10

II 2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	II.11
II 2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	II.11
II 2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	II.11
II 2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	II.11
II 2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	II.11
II 3	Kosten der Therapie	II.12
II 3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)	II.12
II 3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.12
II 3.1.2	Therapeutischer Bedarf.....	II.12
II 3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	II.12
	Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten	II.13
II 3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)	II.13
II 3.2.1	Behandlungsdauer	II.13
II 3.2.2	Verbrauch	II.13
II 3.2.3	Kosten.....	II.13
II 3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 3.2.6	Versorgungsanteile	II.13
II 3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	II.14
II 4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	II.15
II 4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)	II.15
II 4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	II.15
II 4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	II.15
II 5	Zusammenfassung der Bewertung.....	II.16
II 5.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet	II.16
II 5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.16
II 5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	II.16
II 5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	II.17

II 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	II.17
II 6 Literatur	II.18
II Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) ...	II.20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Insulin degludec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	II.3
Tabelle 2: Insulin degludec – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	II.16
Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	II.16
Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	II.17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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 02.03.2015 übermittelt.

Der Wirkstoff Insulin degludec ist für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Das vorliegende Bewertungsmodul II enthält die Bewertung des Anwendungsgebiets Diabetes mellitus Typ 2 (Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr).

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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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.

II 2.2 Fragestellung

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 Insulinanaloge 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.

Der pU differenziert in seiner Fragestellung nicht nach Monotherapie und Kombination mit anderen Antidiabetika. Er weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und benennt pauschal Insulinanaloge (lang wirkendes Insulin + Bolusinsulin) als Vergleichstherapie. Der pU hat jedoch auch nach Studien mit Humaninsulin recherchiert. Es ergeben sich daher aus dieser Abweichung keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung (siehe II 2.7.1).

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

II 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 12.01.2015 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Insulin degludec (letzte Suche am 12.01.2015)
- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec (letzte Suche am 12.01.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec (letzte Suche am 20.03.2015)

Der pU identifiziert keine relevanten Studien. Auch durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

II 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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.

II 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2 keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

II 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

II 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 E, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 E (Abschnitt 3.1) sowie in Modul 4 E (Abschnitt 4.2.1) des Dossiers.

Der pU benennt pauschal für Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus „lang wirkendes modernes Insulin + Bolusinsulin“ als Vergleichstherapie. Er unterscheidet nicht zwischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2. Damit weicht er von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2 ab, die wie folgt festgelegt ist:

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

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

Unterteilung in 2 Fragestellungen

Der pU argumentiert, in der Fachinformation zu Insulin degludec sei das Anwendungsgebiet „Behandlung von Kindern und Jugendlichen“ nicht nach Typ des Diabetes differenziert. Eine Insulin degludec-Monotherapie sei bei Kindern und Jugendlichen nicht relevant, da grundsätzlich eine intensivierete Insulintherapie empfohlen werde. Für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sei es ohne Belang, ob Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 noch zusätzlich eine Therapie mit oralen Antidiabetika erhielten.

Dem Argument des pU wird nicht gefolgt. Bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 handelt es sich um 2 verschiedene Krankheitsbilder. Bei Typ 1 Diabetes mellitus liegt ein absoluter Insulinmangel vor, weshalb die Insulinsubstitution überlebensnotwendig ist. Bei Typ 2 Diabetes mellitus liegt ein relativer Insulinmangel vor, der durch andere Maßnahmen oder Arzneimittel (teil-)kompensiert werden kann. In der Fachinformation wird für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 daher sowohl eine Monotherapie mit Insulin degludec als auch eine Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Bolusinsulin empfohlen. Von diesen Empfehlungen werden Kinder und Jugendliche in der Fachinformation zu Insulin degludec nicht ausgenommen [1]. Daraus ergeben sich unterschiedliche Risiken für das Auftreten (schwerer) Hypoglykämien und Ketoazidosen. Der pU selber hat im Übrigen für die Nutzenbewertung von Insulin degludec bei Erwachsenen die beiden Krankheitsbilder differenziert betrachtet [2].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gefolgt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin

Zur Begründung der Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit lang wirkenden Insulinanaloga auf Humaninsulin verweist der pU auf die tragenden Gründe des G-BA zur Bewertung von Insulin degludec zur Anwendung bei Erwachsenen [3]. Der pU führt aus, die Übertragbarkeit der Ergebnisse sei auch für Kinder und Jugendliche anzuwenden. Darüber hinaus zitiert der pU eine Reihe von Quellen, um zu belegen, dass Insulinanaloga in der Versorgung von Kindern mit Diabetes mellitus etabliert sind und aus seiner Sicht Vorteile gegenüber Humaninsulin aufweisen [4-11].

Dem pU wird hinsichtlich der Festlegung von Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht gefolgt. Die vorliegende Evidenz zu Langzeitdaten stützt Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Wegen fehlender Daten zu Folgekomplikationen 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 [12-14] jedoch eine Übertragbarkeit auch für Kinder angenommen werden. Studien zum Vergleich mit den in den genannten IQWiG-Bewertungen untersuchten Insulinanaloga, die nicht auf Folgekomplikationen ausgerichtet sind, können daher für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

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.

II 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 E)

II 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Insulin degludec bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus zu zeigen. Der Vergleich soll gegenüber einem modernen Insulinanalogon mit Bezug auf patientenrelevante Endpunkte durchgeführt werden. Die Bewertung soll auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien erfolgen. In seinen Ein- und Ausschlusskriterien legt der pU zusätzlich eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten fest.

Der Fragestellung des pU wird nicht gefolgt. Der Zusatznutzen von Insulin degludec wird getrennt für Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 bewertet und die Nutzenbewertung hierzu in 2 Bewertungsmodule aufgeteilt. Das Ziel des vorliegenden Bewertungsmoduls ist die Bewertung des Zusatznutzens bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2. Da der pU keine Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, entfällt die Kommentierung der übrigen Einschlusskriterien.

II 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 E (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Eine Kommentierung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse entfällt, da der pU keine Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt.

II 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

II 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 E (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von randomisierten klinischen Studien (RCTs) durch.

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

Suche in Studienregistern

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

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

Der pU hat in den Studienregistern jeweils Limitierungen nach Studien zu Kindern bzw. Jugendlichen vorgenommen, die die Suchoberflächen vorgeben. Grundsätzlich ist die Einschätzung, dass die gewählte Form der Limitierungen zurückhaltend zu verwenden sind, insbesondere in Bezug auf das ICTRP Search Portal. Hier beschreibt der Anbieter selbst die

Einschränkungen des Filters zu „Clinical Trials in Children“ und weist auf die Möglichkeit hin, dass relevante Studien nicht erfasst werden könnten [15].

Zusammenfassung

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

Dabei wurde keine relevante Studie zu Insulin degludec im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 (Kinder und Jugendliche) identifiziert.

II 2.7.2.3.2 Studienpool

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

Der pU differenziert seinen Studienpool nicht nach den 2 Anwendungsgebieten Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2. Der pU legt keine Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, daher entfällt die Kommentierung des Studienpools.

II 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der pU legt keine Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, daher entfällt die Kommentierung der Ergebnisse.

II 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 herangezogen.

II 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 herangezogen.

II 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 herangezogen.

II 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

II 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 E (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU legt keine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (siehe Abschnitt II 2.3). Eine Kommentierung der Aussagekraft der Nachweise entfällt daher.

II 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 E (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Getrennte Nutzenbewertung für Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

Der pU beansprucht für Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, ohne zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zu differenzieren.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (zur Begründung siehe Abschnitt II 2.7.1).

Ableitung des Zusatznutzens für Diabetes mellitus Typ 2

Wie der pU in Modul 4 E (Abschnitt 4.4.2) selbst beschreibt, liegt keine Studie für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2 vor. Er verweist darauf, dass laut Fachinformation die Ergebnisse von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 auf Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2 übertragbar seien. Eine Extrapolationsanalyse von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und Jugendlichen und Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 unterstütze die Anwendung bei Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2, er spezifiziert diese Extrapolationsanalyse aber nicht weiter. Der pU überträgt die Ergebnisse der Nutzenbewertung zu Diabetes mellitus Typ 1 auf die Nutzenbewertung zu Diabetes mellitus Typ 2, ohne die Übertragbarkeit für die Nutzenbewertung genauer zu begründen.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Selbst wenn man davon ausgeht, dass Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 dazu geeignet sind, die grundsätzliche Wirksamkeit von Insulin degludec auch bei Kinder und Jugendlichen bei Diabetes mellitus Typ 2 anzunehmen (Fragestellung der Zulassung), bedeutet dies nicht, dass sich daraus auch eine Übertragbarkeit für die Bewertung des Zusatznutzens ergibt (Fragestellung der Nutzenbewertung). Zum einen unterscheiden sich sowohl die potenziellen Kombinationspartner von Insulin degludec als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie zwischen den beiden Erkrankungen, zum anderen ist das Risiko für wichtige Endpunkte unterschiedlich (siehe Abschnitt II 2.7.1).

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

II 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 eingesetzt.

II 2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin degludec herangezogen.

II 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.

II 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da der pU keine Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, 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 3 E, Abschnitt 3.2)

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

II 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Diabetes mellitus bei Kindern stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation wird laut Fachinformation auf Jugendliche und Kinder ab dem Alter von 1 Jahr erweitert, die an Diabetes mellitus erkrankt sind [1].

In der vorliegenden Bewertung wird nur diese Gruppe betrachtet, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist.

II 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

II 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Bestimmung der Zielpopulation zieht der pU eine Publikation von Rosenbauer und Stahl heran. Unter Einbezug einer Dunkelziffer sind laut dieser Publikation etwa 1200 bis 1500 Kinder und Jugendliche an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt [16]. Der pU geht von 1200 Patienten aus.

Den Anteil von Kindern und Jugendlichen mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 2 entnimmt der pU einer US-amerikanischen Studie [17]. Der pU geht davon aus, dass 25 % der Kinder und Jugendlichen, die an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind, mit Insulin behandelt werden.

Da Insulin degludec nicht für die Insulinpumpentherapie geeignet ist, zieht der pU den Anteil der Patienten ab, die eine Pumpentherapie erhalten. Der pU geht davon aus, dass 30 % der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 eine Pumpentherapie erhalten, ohne eine Quelle zu benennen.

Ausgehend von einem GKV-Anteil von 93,7 % ergeben sich somit 197 Patienten für die Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind insgesamt in ihrer Größenordnung plausibel, aber mit Unsicherheit behaftet. Es stellt sich die Frage, ob der Anteil der insulinpflichtigen Patienten aus Philadelphia auf Deutschland übertragbar ist. Zudem ist die Annahme zum Anteil der

Insulinpumpenträger nicht nachvollziehbar. Hier fehlt der Beleg. In der Literatur gibt es Hinweise, dass der Anteil größer sein kann als 30 % [18]. Dies könnte zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU gibt an, dass die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in enger Beziehung zur Entwicklung der Adipositas steht.

II 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt II 2.5 zu entnehmen.

Der pU reklamiert einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für die gesamte GKV-Zielpopulation.

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 E (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Bei den Angaben zum Verbrauch und zu den Kosten macht der pU keine Unterscheidung zwischen den Anwendungsgebieten Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Daher fehlen die Angaben zu den Kosten für das Anwendungsgebiet Diabetes Typ 2.

II 3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU macht weder für Insulin degludec noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Angaben zur Behandlungsdauer bei Diabetes Typ 2.

II 3.2.2 Verbrauch

Der pU macht keine Angaben.

II 3.2.3 Kosten

Der pU macht keine Angaben.

II 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU macht keine Angaben.

II 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU macht keine Angaben.

II 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine Angaben.

II 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Größe der Zielpopulation sind insgesamt in ihrer Größenordnung plausibel, aber mit Unsicherheit behaftet. Die Annahme zum Anteil der Insulinpumpenträger ist nicht nachvollziehbar. Hier fehlt der Beleg. In der Literatur gibt es Hinweise, dass der Anteil größer sein kann als 30 % [18]. Dies könnte zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen. Der pU macht weder für Insulin degludec noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Angaben zu den Kosten bei Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2.

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

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von Insulin degludec und anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, dar. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum Zulassungsstatus erscheinen umfassend.

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

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 E (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) weitgehend umfassend. Es fehlen jedoch Anpassungen, die sich aus der Erweiterung des Anwendungsgebiets auf Kinder und Jugendliche ergeben. Dies betrifft Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) sowie Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation zu Insulin degludec. Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

Darüber hinaus fehlen in Modul 1 (Abschnitt 1.8) des Dossiers die geforderten Angaben zur qualitätsgesicherte Anwendung von Insulin degludec.

II 5 Zusammenfassung der Bewertung

II 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Insulin degludec ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

Das vorliegende Bewertungsmodul bezieht sich auf Diabetes mellitus Typ 2.

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

Tabelle 2 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 2: 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.

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

Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Insulin degludec	Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2	197 ^a	Die Angaben des pU sind insgesamt in ihrer Größenordnung plausibel, aber mit Unsicherheit behaftet. Es stellt sich die Frage der Übertragbarkeit des Anteils insulinpflichtiger Patienten. Weiterhin liegt kein Beleg für den angenommenen Anteil der Patienten mit Insulinpumpentherapie vor. In der Literatur gibt es Hinweise, dass der Anteil größer sein kann als 30 % [18]. Dies könnte zu einer Überschätzung führen.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 4: 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	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Insulin degludec (Monotherapie)	Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2	k. A.	Der pU macht weder für Insulin degludec noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Angaben zu den Kosten bei Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2.
Humaninsulin	Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2	k. A.	
Insulin degludec (Kombination mit anderen Antidiabetika)	Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2	k. A.	
Humaninsulin plus Metformin	Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2	k. A.	
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; 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.

„Über die Angaben in der Fachinformation hinaus gibt es keine Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung.“

II 6 Literatur

1. Novo Nordisk. Tresiba 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 30.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-13 [online]. 30.07.2014 [Zugriff: 05.08.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 230). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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; Insulin degludec [online]. 16.10.2014 [Zugriff: 16.02.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf.
4. 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.
5. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2005; 28(4): 950-955.
6. Holterhus PM, Beyer P, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter [online]. 03.2009 [Zugriff: 16.02.2015]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Kindesalter_2010.pdf.
7. Danne T, Lüpke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3087-3092.
8. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwachai W et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014; 349: g5459.
9. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24(1): 27-34.
10. Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med* 2012; 30(2): 216-225.

11. Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. An update on the long-acting insulin analogue glargine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99(1): 1-11.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga 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_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga 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_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A08-01 [online]. 24.09.2009 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 66). URL: http://www.iqwig.de/download/A08-01_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Kindern_und_Jugendlichen.pdf.
15. World Health Organization. Clinical trials in children [online]. [Zugriff: 02.04.2015]. URL: <http://www.who.int/ictrp/child/search/en/>.
16. Rosenbauer J, Stahl A. Häufigkeit des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter in Deutschland. *Diabetologie* 2010; 6(3): 177-189.
17. Lipman TH, Ratcliffe SJ, Cooper R, Levitt Katz LE. Population-based survey of the prevalence of type 1 and type 2 diabetes in school children in Philadelphia. *J Diabetes* 2013; 5(4): 456-461.
18. Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Diabetes Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes: die Bestandsaufnahme 2015 [online]. 2014 [Zugriff: 31.01.2015]. URL: http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2015.pdf.

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
Breidert, Matthias	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. 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; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Westermann, Sabine; Deutscher Diabetiker Bund e. V.	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

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?