

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Insulin degludec gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 01.05.2014 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der G-BA hat jetzt für ein Teilanwendungsgebiet – Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen – eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse unter Einbezug der Studie DEVOTE veranlasst. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in der Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen.

Insulin degludec ist auch für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 sowie für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr zugelassen. Diese Indikationen sind nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen verschiedenen Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Insulin degludec bei Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
A	Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^c	Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin ^d oder Humaninsulin + Liraglutid ^d oder Humaninsulin ^e
B	Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, nicht ausreichend kontrolliert sind ^f	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^d oder Liraglutid ^d)

a: Insulin degludec ist bei Diabetes mellitus Typ2 unabhängig von der Vorbehandlung zugelassen, sodass die Fragestellungen nicht das vollständige zugelassene Anwendungsgebiet abdecken. Therapiesituationen, in denen als zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich eine orale antidiabetische Therapie infrage kommen würde, werden laut G-BA aber nicht betrachtet, da in diesen Therapiesituationen eine Insulingabe in der Regel nicht indiziert ist.
 b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 c: In der Bewertung bezeichnet als: „mit mindestens 2 Antidiabetika, außer Insulin, vorbehandelte Patientinnen und Patienten“.
 d: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der zugehörigen Endpunktstudien [8,9])
 e: wenn Metformin und Empagliflozin^d und Liraglutid^d gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
 f: In der Bewertung bezeichnet als: „mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten“.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Für die beiden Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Bericht die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- mit mindestens 2 Antidiabetika, außer Insulin, vorbehandelte Patientinnen und Patienten (Fragestellung A)
- mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten (Fragestellung B)

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse für Fragestellung A (mit mindestens 2 Antidiabetika, außer Insulin, vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Insulin degludec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus den randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) NN1250-3579 (mit der Extensionsstudie 3579Ext), NN1250-3587 und NN1250-3672.

Bei den Studien handelt es sich um 2-armige, offene Phase-III-Studien mit einer Behandlungsdauer von 52 (NN1250-3579) bzw. 26 Wochen (NN1250-3587 und NN1250-3672). In der Studie NN1250-3579 konnten die Patientinnen und Patienten zudem nach der Nachbeobachtungsphase für weitere 52 Wochen an einer Extensionsstudie (3579Ext) teilnehmen.

In alle Studien wurden insulinnaive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen eine vorherige mindestens 3-monatige Behandlung mit Metformin allein oder in Kombination mit weiteren Antidiabetika in unveränderter Dosierung den Blutzucker nicht ausreichend kontrollierte. Alle Studien untersuchten den Vergleich von Insulin degludec und Insulin glargin.

Die für die Bewertung relevanten Teilpopulationen der Studien umfassen die Patientinnen und Patienten, die mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln vorbehandelt waren und deren Studienmedikation aufgrund der Vorbehandlung aus der jeweiligen Insulinkomponente und Metformin bestand. Die so gebildeten Teilpopulationen umfassen je nach Studie 60 bis 67 % der jeweiligen Gesamtpopulation.

Die Anwendung von Insulin degludec und Insulin glargin erfolgte in allen Studien gemäß der jeweiligen Fachinformation. Allerdings wurde das Basalinsulin zu unterschiedlichen Zeitpunkten injiziert: Insulin degludec sollte 1-mal täglich jeweils zum Abendessen verabreicht werden, Insulin glargin hingegen 1-mal täglich jeweils zur gleichen Tageszeit. Außerdem hatten alle Studien ein Treat-to-Target-Design, bei dem die Nüchternplasmaglukose auf ein festgelegtes Ziel titriert wurde. Dabei ist unklar, ob die in die Studien NN1250-3579, NN1250-3587 und NN1250-3672 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten für eine normnahe Einstellung infrage kommen. Auf Basis der Ergebnisse dieser Studien können daher ausschließlich Aussagen für Patientinnen und Patienten getroffen werden, bei denen das Therapieziel eine normnahe Blutzuckereinstellung ist und bei denen dieses Ziel bei unzureichender oraler Therapie zunächst mit einer basalunterstützten Therapie erreicht werden soll.

Primärer Endpunkt aller 3 Studien war die HbA1c-Änderung von Studienbeginn zu Woche 52 (NN1250-3579) bzw. 26 (NN1250-3587 und NN1250-3672). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu unerwünschten Ereignissen (UEs) einschließlich Hypoglykämien.

Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studien NN1250-3579, NN1250-3587 und NN1250-3672 als niedrig eingestuft. Für die Studien NN1250-3579, NN1250-3587 und NN1250-3672 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) inklusive der Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall und akutes Koronarsyndrom, sowie den Nebenwirkungsendpunkten SUEs, schwere Hypoglykämien und Nierenfunktionsstörung als

niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zu allen anderen Endpunkten (Gesundheitszustand gemessen über das Instrument TRIM-D, gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über das Instrument SF-36, Abbruch wegen UEs, nicht schwere symptomatische Hypoglykämien gesamt (PG < 56 mg/dl) und weitere spezifische UEs) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für die Extensionsstudie 3579Ext wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen Endpunkten als hoch bewertet.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien NN1250-3587, NN1250-3672 und NN1250-3579 zu Woche 26 bzw. Woche 52 sowie die Ergebnisse aus der Extensionsstudie 3579Ext zu Woche 104 herangezogen und gemeinsam qualitativ betrachtet. Aus der Metaanalyse können Belege und aus der Extensionsstudie aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials aller Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden. Darüber hinaus erfolgt endpunktspezifisch eine gemeinsame, qualitative Betrachtung der Ergebnisse der Metaanalyse und der Extensionsstudie, die in die Abwägung der Aussagesicherheit einfließen. Dabei wird auch der zeitliche Verlauf berücksichtigt. Bei unterschiedlichen Ergebnissen aus Metaanalyse und Extension kann dies zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit führen.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtmortalität

In beiden Behandlungsarmen aller Studien traten nur wenige Todesfälle auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich weder in der Metaanalyse noch in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Unterschied von Insulin degludec + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, inklusive der Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall und akutes Koronarsyndrom)

Für den kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) sowie die beiden Komponenten kardiovaskulärer Tod und nicht tödlicher Schlaganfall zeigt sich jeweils sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Endpunkt akutes Koronarsyndrom zeigt sich in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Insulin degludec + Metformin. In der Metaanalyse ist der Effekt nicht statistisch signifikant, die Effektrichtung jedoch konsistent. In der gemeinsamen Betrachtung der Ergebnisse wird deutlich, dass die Ereignisse überwiegend in

der Studie mit längerer Studiendauer (NN1250-3579 und zugehörige Extensionsstudie) aufgetreten sind. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Insulin degludec + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin.

- Gesundheitszustand (Domänen tägliches Leben und psychische Gesundheit des TRIM-D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die Domänen tägliches Leben und psychische Gesundheit des TRIM-D-Fragebogens, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Metaanalyse. In der Extensionsstudie wurde der Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS) und psychischer Summenscore (MCS)

Für den MCS und PCS des SF-36 wird die mittlere Veränderung zu Studienende gegenüber Studienbeginn betrachtet.

Für den MCS ergeben sich in der Metaanalyse und in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den PCS liegt in der Metaanalyse bei einer homogenen Datenlage ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Änderung gegenüber Baseline vor. Aus der standardisierten Mittelwertdifferenz, geschätzt mit dem Effektmaß Hedges' g, kann kein relevanter Effekt abgeleitet werden. Es liegt für das Effektmaß Hedges' g Heterogenität zwischen den Studien der Metaanalyse ($p < 0,05$) vor. Aus der Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen Studien ergibt sich kein gleichgerichteter Effekt. Nur in der Studie NN1250-3579 liegt ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Insulin degludec + Metformin vor. Allerdings ist dieser beobachtete Effekt, bewertet über Hedges' g, nicht relevant. In den Studien NN1250-3587 und NN1250-3672 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit sind die Effekte nicht gleichgerichtet. Für die Extension 3579Ext zeigt sich für den PCS ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Insulin degludec + Metformin. Auch für die Extension 3579Ext liegt das Konfidenzintervall für Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Daraus ergibt sich sowohl für den MCS als auch für den PCS jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich weder in der Metaanalyse noch in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen UEs und Nierenfunktionsstörung (SUE, SOC)

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und Nierenfunktionsstörung zeigen sich sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin degludec + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

- Nicht schwere Hypoglykämien

Für den Endpunkt nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (PG < 56 mg/dl) zeigt sich sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt ergibt sich für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin degludec + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Schwere Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien wurden vom pU hilfsweise als Hypoglykämien operationalisiert, die als SUE dokumentiert wurden. Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien (SUE) zeigen sich sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin degludec + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

- Erbrechen (PT)

Für den Endpunkt Erbrechen liegt in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen vor. In der Extensionsstudie zeigt sich für diesen Endpunkt hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Insulin degludec + Metformin. Bei der gemeinsamen Betrachtung der Ergebnisse wird deutlich, dass die Ereignisse überwiegend in der Studie mit längerer Studiendauer (NN1250-3579) aufgetreten sind und im 2. Studienjahr (Extensionsstudie) bei gleicher Effektrichtung weiter zugenommen haben.

Insgesamt ergibt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt in der Extensionsstudie ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Insulin degludec + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin.

- Depressionen (PT)

Für den Endpunkt Depressionen (PT) liegt in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen vor. In der Extensionsstudie zeigt sich für diesen Endpunkt hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Insulin degludec + Metformin.

Bei der gemeinsamen Betrachtung der Ergebnisse wird deutlich, dass die Ereignisse überwiegend in der Studie mit längerer Studiendauer (NN1250-3579) und zudem im 2. Studienjahr (Extensionsstudie) aufgetreten sind.

Insgesamt ergibt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt in der Extensionsstudie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Insulin degludec + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin.

Ergebnisse für Fragestellung B (mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

Studienpool des pU

Der pU identifiziert die RCTs NN1250-3582 (inklusive der zugehörige Extensionsstudie NN1250-3667), NN1250-3668 und NN1250-3998. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung ist ausschließlich die Studie NN1250-3582 und die zugehörige Extensionsstudie NN1250-3667 relevant (siehe unten). Die vom pU ebenfalls herangezogenen Studien NN1250-3668 und NN1250-3998 sind hingegen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Der G-BA hat für Fragestellung B eine Optimierung des Humaninsulinregimes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Er konkretisiert weiterhin, dass das Fortführen eines unzureichenden Therapieschemas zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Die Patientinnen und Patienten haben in beiden Studien jedoch keine sinnvolle Eskalation ihrer bestehenden, nachweislich unzureichenden Insulintherapie erhalten.

Studie NN1250-3668

Bei der Studie NN1250-3668 handelt es sich um eine offene, multizentrische, 3-armige RCT zum Vergleich von 2 verschiedenen Dosierungsschemata von Insulin degludec (\pm orale Antidiabetika [OAD]) und Insulin glargin (\pm OAD). In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (Vorbehandlung mit OAD [insulinnaive Patienten] oder mit Basalinsulin \pm OAD) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden in der Studie zu einer Basalinsulintherapie mit Insulin degludec oder Insulin glargin randomisiert. Demnach blieb die Therapiestrategie in beiden Behandlungsarmen unverändert, lediglich die Dosis des

Basalinsulins (Insulin degludec bzw. Insulin glargin) wurde einheitlich anhand der Nüchternplasmaglukosewerte auf einen normnahen Zielwert titriert. Die einheitliche Fortführung der bereits vor Studieneinschluss bestehenden Therapiestrategie mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung ist jedoch in der vorliegenden Situation nicht sachgerecht.

Studie NN1250-3998

Bei der Studie NN1250-3998 handelt es sich um eine offene, multizentrische, 2-armige RCT zum Vergleich von Insulin degludec (\pm OAD) und Insulin glargin (\pm OAD). In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle ($\text{HbA1c} \leq 9,5\%$) trotz Behandlung mit Basalinsulin \pm OAD (Metformin \pm Thiazolidindione \pm Sulfonylharnstoffe \pm Glinide \pm SGLT-2-Hemmer) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem ein erhöhtes Hypoglykämierisiko aufweisen. Dies war operationalisiert als mindestens ein Ereignis einer schweren Hypoglykämie innerhalb des vorhergehenden Jahres.

Die Patientinnen und Patienten erhielten als Studienmedikation entweder Insulin degludec oder Insulin glargin 1-mal täglich subkutan. Auch in der Studie NN1250-3998 blieb demnach die Therapiestrategie – Fortführung einer Basalinsulintherapie – in beiden Behandlungsarmen unverändert. Zusätzlich ist bei dieser Studie auffällig, dass bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Hypoglykämierisiko ein sehr niedriger Blutzuckerwert angestrebt wurde, und dies mit einem nachweislich für diese Patientinnen und Patienten ungeeigneten Therapiekonzept.

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Insulin degludec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der RCT NN1250-3582 mit der zugehörigen Extensionsstudie NN1250-3667.

Bei der Studie NN1250-3582 handelt es sich um eine 2-armige, offene Phase-III-Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Die Patientinnen und Patienten konnten nach einer 1-wöchigen Nachbeobachtungsphase für weitere 26 Wochen an einer Extensionsstudie (NN1250-3667) teilnehmen.

In die Studie NN1250-3582 wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mindestens 3 Monaten eine Insulintherapie mit oder ohne OAD erhalten haben.

Die Studie NN1250-3582 untersuchte den Vergleich einer Kombinationstherapie von Insulin degludec und Insulin aspart mit oder ohne OAD gegenüber einer Kombinationstherapie von Insulin glargin und Insulin aspart mit oder ohne OAD. Insgesamt wurden 1006 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 3:1 auf die Studienarme Insulin degludec + Insulin aspart ($N = 755$) und Insulin glargin + Insulin aspart ($N = 251$), jeweils in Kombination mit Metformin und/oder Pioglitazon, randomisiert. Von diesen gingen ohne erneute Randomisierung 75,0 % ($N = 566$) der Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm

bzw. 76,1 % (N = 191) der Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in die Extensionsstudie NN1250-3667 über.

Für die Studie ist nur eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten relevant. Patientinnen und Patienten, die Metformin erhalten, entsprechen nur dann der Fragestellung, wenn dies in zulassungskonformer Dosierung (1000 bis 3000 mg/Tag) erfolgte. Patientinnen und Patienten, die Pioglitazon erhielten, sind für die vorliegende Fragestellung nicht relevant. Auswertungen für die relevante Teilpopulation lagen im Dossier jedoch nicht vor. Da allerdings mehr als 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten für die vorliegende Fragestellung relevant sind, werden die Daten der Gesamtpopulation hilfsweise herangezogen.

Primärer Endpunkt war die HbA1c-Änderung von Studienbeginn zu Woche 52. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird sowohl für die Hauptstudie NN1250-3582 als auch die zugehörige Extensionsstudie NN1250-3667 als niedrig eingestuft. Für die Studie NN1250-3582 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) inklusive der Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall und akutes Koronarsyndrom, sowie den Nebenwirkungsendpunkten SUE, schwere Hypoglykämien und Nierenfunktionsstörung als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zu allen anderen Endpunkten (Gesundheitszustand gemessen über das Instrument TRIM-D, gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über das Instrument SF-36, Abbruch wegen UE, nicht schwere symptomatische Hypoglykämien gesamt (PG < 56 mg/dl) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für die Extensionsstudie NN1250-3667 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen Endpunkten als hoch bewertet.

In der Nutzenbewertung werden – sofern erhoben – primär die Daten aus der Extensionsstudie NN1250-3667 (78 Wochen) herangezogen. Da diese ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, können zunächst maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden. Zusätzlich werden die entsprechenden Ergebnisse zum Zeitpunkt 52 Wochen aus Studie NN1250-3582 betrachtet. Sind diese mit den 78-Wochen-Daten konsistent und ist der jeweilige Endpunkt zum Zeitpunkt 52 Wochen niedrig verzerrt, wird die Ergebnissicherheit der 78-Wochen-Daten von Anhaltspunkt auf Hinweis heraufgestuft.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtmortalität

In beiden Behandlungsarmen traten nur wenige Todesfälle auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Extensionsstudie NN1250-3667 nach 78 Wochen kein statistisch

signifikanter Unterschied von Insulin degludec + Insulin aspart ± Metformin gegenüber Insulin glargin + Insulin aspart ± Metformin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec + Insulin aspart ± Metformin gegenüber Insulin glargin + Insulin aspart ± Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, inklusive der Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall und akutes Koronarsyndrom)

Bei dem Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) sowie den zugehörigen Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall und akutes Koronarsyndrom zeigt sich in der Extensionsstudie NN1250-3667 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec + Insulin aspart ± Metformin gegenüber Insulin glargin + Insulin aspart ± Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand (Domänen tägliches Leben und psychische Gesundheit des TRIM-D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen über die Domänen tägliches Leben und psychische Gesundheit des TRIM-D-Fragebogens, zeigt sich in der Hauptstudie NN1250-3582 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec + Insulin aspart ± Metformin gegenüber Insulin glargin + Insulin aspart ± Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. In der Extensionsstudie NN1250-3667 wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS) und psychischer Summenscore (MCS)

Für den MCS und PCS des SF-36 wird die mittlere Veränderung zu Studienende gegenüber Studienbeginn betrachtet.

Weder für den MCS noch für den PCS ergeben sich in der Hauptstudie NN1250-3582 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec + Insulin aspart ± Metformin gegenüber Insulin glargin + Insulin aspart ± Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. In der Extensionsstudie NN1250-3667 wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Nebenwirkungen

- SUEs

Für den Endpunkt SUE zeigt sich weder in der Hauptstudie NN1250-3582 noch in der Extensionsstudie NN1250-3667 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin degludec + Insulin aspart ± Metformin gegenüber Insulin glargin + Insulin aspart ± Metformin. Ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

- Abbruch wegen UEs und Nierenfunktionsstörung (SUE, SOC)

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, schwere Hypoglykämien (SUE) und Nierenfunktionsstörung zeigen sich in der Extensionsstudie NN1250-3667 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin degludec + Insulin aspart ± Metformin gegenüber Insulin glargin + Insulin aspart ± Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

- Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 56 mg/dl)

Für den Endpunkt nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt (PG < 56 mg/dl) zeigt sich in der Extensionsstudie NN1250-3667 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt ergibt sich für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin degludec + Insulin aspart ± Metformin gegenüber Insulin glargin + Insulin aspart ± Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Schwere Hypoglykämien

Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien (SUE) zeigt sich in der Extensionsstudie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin degludec + Insulin aspart ± Metformin gegenüber Insulin glargin + Insulin aspart ± Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Insulin degludec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung A (mit mindestens 2 Antidiabetika, außer Insulin, vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

In der Gesamtschau der Daten ergeben sich sowohl positive als auch negative Effekte für Insulin degludec + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin. Zusammenfassend überwiegen jedoch die negativen Effekte, insbesondere der Anhaltspunkt für einen höheren Schaden beim akuten Koronarsyndrom (Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Insulin degludec + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin.

Aufgrund der zielwertgerichteten Therapie auf einen einheitlichen Nüchternplasmaglukosewert im Bereich 90 bis 125 mg/dl beschränken sich die Aussagen zum Zusatznutzen oder geringeren Nutzen auf Patientinnen und Patienten, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung mit einer basalunterstützten Therapie angestrebt wird. Für Patientinnen und Patienten, bei denen

ein solches Therapieziel nicht angestrebt wird, ist ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht belegt.

Fragstellung B (mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

Auf der Grundlage der verfügbaren bzw. verwertbaren Ergebnisse gibt es weder positive noch negative Effekte.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, nicht ausreichend kontrolliert sind, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec + Insulin aspart ± Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Insulin degludec.

Tabelle 3: Insulin degludec – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^c	Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin ^d oder Humaninsulin + Liraglutid ^d oder Humaninsulin ^e	<i>Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung:</i> Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen <i>Anderes Therapieziel:</i> Zusatznutzen nicht belegt
B	Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin, mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, nicht ausreichend kontrolliert sind ^e	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^d oder Liraglutid ^d)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Insulin degludec ist bei Diabetes mellitus Typ 2 unabhängig von der Vorbehandlung zugelassen, sodass die Fragestellungen nicht das vollständige zugelassene Anwendungsgebiet abdecken. Therapiesituationen, in denen als zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich eine orale antidiabetische Therapie infrage kommen würde, werden laut G-BA aber nicht betrachtet, da in diesen Therapiesituationen eine Insulingabe in der Regel nicht indiziert ist.
 b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 c: In der Bewertung bezeichnet als: „mit mindestens 2 Antidiabetika, außer Insulin, vorbehandelte Patientinnen und Patienten“.
 d: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der zugehörigen Endpunktstudien [8,9])
 e: wenn Metformin und Empagliflozin^d und Liraglutid^d gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
 f: zu Studienbeginn
 g: In der Bewertung bezeichnet als: „mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten“.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Zusätzliche vom pU bearbeitete Fragestellung

Der pU bearbeitet in seinem Dossier eine zusätzliche Fragestellung: Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Insulin degludec in der Mono- und Kombinationstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Der pU legt für diese Fragestellung die Studie DEVOTE vor.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sind als Teilgruppe in beiden oben genannten Fragestellungen umfasst. Für diese hat der G-BA dementsprechend innerhalb der jeweiligen Fragestellung weitere Optionen als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt (Kombination mit Empagliflozin oder Liraglutid). Solche Auswertungen legt der pU jedoch nicht vor.

Für Fragestellung A lässt sich aufgrund des Designs der DEVOTE-Studie keine Teilpopulation bilden.

Für Fragestellung B ließe sich eine Teilpopulation aus der DEVOTE-Studie abbilden, da im Vergleichsarm die notwendige Therapieescalation durchgeführt wurde. Allerdings erfolgte die Behandlung im Vergleichsarm mit einem Insulinanalogon (Insulin glargin) und nicht mit Humaninsulin.

Aufgrund der Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse) wird die Studie DEVOTE davon unabhängig in Anhang A des vorliegenden Berichts beschrieben.