

I 2 Nutzenbewertung

I 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Der pU hat der Verwendung und Veröffentlichung dieser Informationen jedoch widersprochen und damit die notwendigen Angaben zur Studienmethodik und zu Studienergebnissen nicht vollständig zur Veröffentlichung zur Verfügung gestellt.

Fragestellung

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

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

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

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

Ergebnisse

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Insulin degludec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 wie folgt bewertet:

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

II 2 Nutzenbewertung

II 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Der pU hat der Verwendung und Veröffentlichung dieser Informationen jedoch widersprochen und damit die notwendigen Angaben zur Studienmethodik und zu Studienergebnissen nicht vollständig zur Veröffentlichung zur Verfügung gestellt.

Fragestellung

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

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

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse

Fragestellung A: Insulin degludec-Monotherapie

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

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

Fragestellung B: Insulin degludec + OAD

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

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

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

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

Fragestellung C: Insulin degludec + Bolusinsulin ± OAD

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Insulin degludec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 wie folgt bewertet:

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.