

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**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**

Vom 16. Oktober 2014

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	17
4. Verfahrensablauf .....	17

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Insulin degludec ist der 1. Mai 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 29. April 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2014 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu

bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Insulin degludec nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Insulin degludec (Tresiba®) gemäß Fachinformation:

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Der G-BA geht davon aus, dass in der antidiabetischen Therapiesituation, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird, eine alleinige orale antidiabetische Therapie nicht in Frage kommt. Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

a) Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Insulin ist für die Behandlung des Diabetes mellitus zugelassen.  
Da davon ausgegangen wird, dass in der antidiabetischen Therapiesituation, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird, eine alleinige orale antidiabetische Therapie nicht in Frage kommt, kommen keine weiteren (oralen) antidiabetischen Wirkstoffe in Betracht.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.
- Zu 4. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>2</sup>. Für Insulin-Analoga besteht nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vorteil, noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen, zu Insulin-Analoga vor.  
Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen stellt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Humaninsulin<sup>2</sup> die zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet dar.

Der pharmazeutische Unternehmer definiert hiervon abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden<sup>3,4</sup>. Solche Studie wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.

b) Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Metformin plus Humaninsulin

*(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)*

---

<sup>2</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

<sup>3</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A05-01 [online]. 18.02.2010. (IQWiG-Berichte; Band 70). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-01\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf).

<sup>4</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A05-02 [online]. 30.03.2007. (IQWiG-Berichte; Band 22). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-02\\_Abschlussbericht\\_Kurzwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf).

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Insulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Sulfonylharnstoffe, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, SGLT-2-Inhibitoren), sowie GLP-1-Rezeptoragonisten.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl<sup>5, 6</sup>. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>2</sup>.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet<sup>7</sup> zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin-neues Anwendungsgebiet (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

- Zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptoragonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

---

<sup>5</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131):854-865.

<sup>6</sup> Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.

<sup>7</sup> Kombination mit Insulin.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie - Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein - als alternative Vergleichstherapie die Kombination von Insulin mit anderen bzw. mehreren oralen Antidiabetika betrachtet.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie bereits ausgeführt, liegen für die weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen oralen Antidiabetika im Gegensatz zu Metformin keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vor.

Zudem definiert der pharmazeutische Unternehmer abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden<sup>3,4</sup>. Solche Studie wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.

c) Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin plus ggf. Metformin

*In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne orales Antidiabetikum) im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert.*

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO:

Siehe Ausführungen zu b)

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie - Humaninsulin plus ggf. Metformin - als alternative Vergleichstherapie die Kombination von Insulin mit anderen bzw. mehreren oralen Antidiabetika betrachtet.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern die zusätzliche Gabe

von Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie nicht ausreichend wirksam und somit nicht indiziert ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie bereits ausgeführt, liegen darüber hinaus für die weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen oralen Antidiabetika im Gegensatz zu Metformin keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vor.

Zudem definiert der pharmazeutische Unternehmer abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden<sup>3,4</sup>. Solche Studien wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.

d) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1: Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen ist Insulin zugelassen. Zulassungen für weitere Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 liegen nicht vor.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.

Zu 4. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt. Für Insulin-Analoga besteht nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vorteil, noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen stellt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Humaninsulin<sup>2</sup> die zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet dar.

Der pharmazeutische Unternehmer definiert hiervon abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden<sup>3,4</sup>. Solche Studie wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4 des Dossiers herangezogen werden. Da die für die Nutzenbewertung relevanten Dokumente gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, hat er sie im nicht zu veröffentlichenden Modul 5 verortet und aus diesem Grund einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten, auch auf Nachfragen, widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 Verfo des G-BA).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers den in § 9 Abs. 3 Satz 1 Verfo festgelegten Anforderungen nicht entspricht.

Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec liegt insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen von Insulin degludec ist daher nicht belegt. Dies wird im Einzelnen wie folgt begründet:

#### a) Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Für die Monotherapie mit Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt.

#### Begründung:

Für die Monotherapie mit Insulin degludec hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie NN1250-3668 identifiziert. In dieser drei-armigen, offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika, sowie dem Insulinanalogon Insulin glargin allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika untersucht. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 4) ausgeführt, kann diese Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon (Insulin glargin) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann.

Bei der Mehrheit der Patienten wurde während des Studienverlaufs die Vorbehandlung mit oralen Antidiabetika in der Mono- oder Kombinationstherapie beibehalten. Folglich



entsprechen gemäß der Angaben in Modul 4A lediglich 21 der 687 eingeschlossenen Patienten (8 Patienten im Insulin degludec-Arm mit einmal-täglicher Gabe am Abend, 7 Patienten im Insulin degludec-Arm mit flexibler Dosierung im Abstand von 8 bis 40 Stunden bzw. 6 Patienten im Insulin glargin-Arm) der Zielpopulation<sup>8</sup>. Für diese Studie bzw. die relevante Teilpopulation wurden vom pharmazeutischen Unternehmer aufgrund der geringen Stichprobengröße keine Ergebnisse vorgelegt. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin keine auswertbaren Daten vor, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) ist daher nicht belegt.

b) Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika:

Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Humaninsulin (ggf. Humaninsulin allein) nicht belegt.

**Begründung:**

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die folgenden vier Studien vorgelegt: NN1250-3586, NN1250-3668, NN1250-3579 sowie NN1250-3672.

Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 6) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da bei diesen Studien in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann.

Für alle vier Studien sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die entsprechend der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin als oralen antidiabetischen Wirkstoff erhalten haben. Wie bereits ausgeführt, weicht der pharmazeutische Unternehmer dahingehend von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, dass verschiedene orale Antidiabetika als Bestandteil der Vergleichstherapie benannt werden. Auswertungen für die jeweils relevanten Teilpopulationen wurden jedoch in Modul 4B des Dossiers nicht vorgelegt.

In die 26-wöchige, offene, randomisierte Phase-III-Studie NN1250-3586 wurden 435 insulinnaive Patienten eingeschlossen, die seit 3 Monaten unverändert eine Monotherapie mit Metformin bzw. einem Sulfonylharnstoff<sup>9</sup> oder eine Kombinationstherapie dieser beiden Wirkstoffe jeweils mit oder ohne weitere orale Antidiabetika (DPP-4-Inhibitoren oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren) erhalten haben. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde lediglich

---

<sup>8</sup> Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Diese Zulassungsvoraussetzung war in der vorliegenden Studie für den Studienarm mit flexibler Dosierung nicht erfüllt.

<sup>9</sup> bzw. Sulfonylharnstoff-Analogon [Glinid]

die bisherige antidiabetische Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren abgesetzt; die Patienten erhielten somit im Verlauf der Studie zusätzlich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin verschiedene orale Antidiabetika. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben.

Bei der Studie NN1250-3668 handelt es sich um eine 26-wöchige, offene, randomisierte 3-armige Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec zu wechselnden Injektionszeitpunkten (definierte Intervalle von 8-40 Std. zwischen den Dosen; 229 Patienten), Insulin degludec als abendliche Injektion (228 Patienten) und Insulin glargin (230 Patienten), jeweils in Kombination mit oralen Antidiabetika, verglichen wurde. Gemäß Fachinformation ist Insulin degludec vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit anzuwenden und nur in Ausnahmefällen, in denen eine Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ist eine flexible Anpassung des Injektionszeitpunktes möglich. Da diese Zulassungsvoraussetzung in der vorliegenden Studie nicht erfüllt war, ist für eine Bewertung nur der Studienarm mit einem festen Injektionszeitpunkt für Insulin degludec relevant. Zudem wurden Patienten eingeschlossen, die eine Vortherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika, Basalinsulin oder eine Kombination aus oralen Antidiabetika und Basalinsulin erhielten und die orale antidiabetische Komponente im Verlauf der Studie unverändert beibehielten. Für die Bewertung relevant sind jedoch nur Patienten, die zusätzlich zur Insulinkomponente ausschließlich Metformin erhalten haben.

Für die Studien NN1250-3586 sowie NN1250-3668 betrug der Anteil der Patienten, die der relevanten Teilpopulation entsprechen, max. 11% (48 Patienten der Studie NN1250-3586) bzw. max. 35,6% (163 Patienten der Studie NN1250-3668). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation können daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden.

Bei den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen (Studie NN1250-3579) bzw. 26 Wochen (Studie NN1250-3672). Es wurden jeweils Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mind. 3 Monaten Metformin in fester Dosis als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika, darunter Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Glinide oder Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, erhalten haben. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Randomisierung ihre laufende Behandlung mit Ausnahme von Metformin und DPP-4-Inhibitoren beenden und wurden in der Studie NN1250-3579 im Verhältnis 3:1 einer Behandlung mit Insulin degludec (773 Patienten) oder Insulin glargin (257 Patienten), jeweils zusätzlich zu Metformin und ggf. einem DPP-4-Inhibitor, zugeordnet. Nach der 52-wöchigen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 52 Wochen an einer Extensionsstudie (Studie NN1250-3643) teilnehmen.

In der Studie NN1250-3672 wurden die 460 randomisierten Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen Insulin degludec oder Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin und/oder einem DPP-4-Inhibitor, zugeteilt.

Für die Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 sind jeweils nur die Teilpopulationen der Patienten relevant, die während des Studienverlaufs im Vergleichsarm als alleinige orale antidiabetische Wirkstoffkomponente Metformin zusätzlich zu Insulin erhalten haben und somit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen.

In den Studien NN1250-3579 und NN1250-3672 entsprachen 82,5% in Studie NN1250-3579 bzw. 91,5% in Studie NN1250-3672 der in die Studien eingeschlossenen Patienten dieser relevanten Teilpopulation. Damit erscheint auf Grundlage der Gesamtpopulationen dieser Studien eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika grundsätzlich möglich. Es wurden jedoch vom

pharmazeutischen Unternehmer nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu diesen Studien in Modul 4B vollständig zur Verfügung gestellt. So fehlen zum einen (vollständige) Daten zu Endpunkten, insbesondere „bestätigte Hypoglykämien“ (Ereignisse, bei denen charakteristische hypoglykämische Symptome mit einem gemessenen Plasmaglukosewert  $\leq 70$  mg/dl einhergehen) sowie zu einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts „bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis“. Zum anderen fehlen Angaben zur Methodik sowie Ergebnisdarstellungen zur Extensionsstudie NN1250-3643 der Studie NN1250-3579. Aus den Angaben in Modul 4B geht nicht hervor, aus welchem Grund diese Extensionsstudie nicht für die Bewertung relevant ist und daher vom pharmazeutischen Unternehmer von der Bewertung ausgeschlossen wurde.

Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2-4B des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 Verfo des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 Verfo des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 Verfo des G-BA).

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 Verfo festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

c) Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ggf. plus Metformin nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Studie NN1250-3582 herangezogen. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt, kann diese Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall bei dieser Studie von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon (Insulin glargin) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Nach dieser Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 26 Wochen an einer Extensionsstudie (Studie NN1250-3667)

teilnehmen. Es wurden insgesamt 1006 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die seit mind. 3 Monaten eine Insulintherapie mit oder ohne orale Antidiabetika erhalten haben. Mit Ausnahme von Metformin und Pioglitazon sollten alle weiteren oralen Antidiabetika zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden, die Gabe von Metformin und/oder Pioglitazon sollte während der gesamten Behandlungsphase unverändert beibehalten werden.

Für diese Studie ist jedoch nur die Teilpopulation der Patienten relevant, die gemäß der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zur Insulinkomponente ggf. ausschließlich Metformin als oralen antidiabetischen Wirkstoff erhalten haben. Wie bereits ausgeführt, weicht der pharmazeutische Unternehmer dahingehend von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, dass verschiedene orale Antidiabetika als Bestandteil der Vergleichstherapie benannt werden.

Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen der Studie NN1250-3582 wurden jedoch in Modul 4C des Dossiers nicht vorgelegt. Etwa 93%<sup>10</sup> der Patienten im Interventionsarm bzw. etwa 95% der im Vergleichsarm der Studie untersuchten Patienten entsprachen zwar diesen relevanten Teilpopulationen, so dass auf Grundlage der Gesamtpopulation eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika grundsätzlich möglich erscheint. Es wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu diesen Studien in Modul 4C vollständig zur Verfügung gestellt. So fehlen zum einen Daten zu dem Endpunkt „bestätigte Hypoglykämien“ (Ereignisse, bei denen charakteristische hypoglykämische Symptome mit einem gemessenen Plasmaglukosewert  $\leq 70$  mg/dl einhergehen). Zum anderen fehlen Angaben zur Methodik sowie Ergebnisdarstellungen zur Extensionsstudie NN1250-3667 der Studie NN1250-3582. Aus den Angaben in Modul 4C lässt sich nicht nachvollziehen, aus welchem Grund diese Extensionsstudie nicht für die Bewertung relevant ist und daher vom pharmazeutischen Unternehmer von der Bewertung ausgeschlossen wurde.

Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4C des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutische Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 Verfo des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 Verfo des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 Verfo des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 Verfo des G-BA).

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 Verfo festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf. Metformin) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

---

<sup>10</sup> Die Teilpopulation der mit Pioglitazon behandelten Patienten bleibt aufgrund des Verordnungs-Ausschlusses der Glitazone, Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III, unberücksichtigt.

d) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen:

Für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zwei Studien, die Studien NN1250-3583 und NN1250-3770, in die Bewertung eingeschlossen. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt, können diese Studien berücksichtigt werden, da in diesem Fall bei diesen Studien von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga (Insulin glargin, Insulin detemir) auf Humaninsulin ausgegangen werden kann.

Anhand der Studienliste und der grundsätzlich zur Identifizierung bewertungsrelevanter Studien als geeignet zu bewertenden Einschlusskriterien des pharmazeutischen Unternehmers wurde jedoch eine weitere Studie als bewertungsrelevant eingestuft, die Studie NN1250-3585. Diese Studie wurde jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in die Bewertung eingeschlossen.

Bei allen drei Studien handelt es sich um offene, multizentrische, randomisierte Studien mit einer Behandlungsphase von 26 Wochen (Studien, NN1250-3770 und NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3583), jeweils gefolgt von einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase. Nach der jeweiligen Behandlungsphase konnten die Patienten für weitere 26 Wochen (NN1250-3770-ext zur Studie NN1250-3770 und NN1250-3725 zur Studie NN1250-3585) bzw. 52 Wochen (Studie NN1250-3644 zur Studie NN1250-3583) an einer Extensionsstudie teilnehmen. Als Bolusinsulin wurde in allen Studien Insulin aspart eingesetzt. Hinsichtlich der Basalinulin-Komponente wurde in den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 im Vergleichsarm jeweils das langwirkende Insulinanalogon Insulin glargin, in der Studie NN1250-3585 das langwirkende Insulinanalogon Insulin detemir eingesetzt. Als Therapieziel wurde übereinstimmend ein Nüchternplasmaglukosewert von <90 mg/dl angestrebt. Auch der primäre Endpunkt stimmt in allen Studien überein: alle Studien waren darauf ausgelegt, die HbA1c-Änderung vom Ausgangswert zu Behandlungsende zu untersuchen. Somit ergeben sich keine Hinweise, dass die Studie NN1250-3585 im Gegensatz zu den beiden vom pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung eingeschlossenen Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 grundsätzlich nicht für eine Bewertung geeignet ist.

Die Studie NN1250-3585 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Begründung „Einschlusskriterium Insulin glargin in Kombination mit einem kurz wirkenden Insulin verletzt“ ausgeschlossen. Für die vorliegende Bewertung ist diese Eingrenzung der zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien auf Studien mit einem bestimmten Insulinanalogon (Insulin glargin) nicht nachvollziehbar und nicht geeignet, der pharmazeutische Unternehmer widerspricht hiermit zudem den in Modul 4D des Dossiers angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Eine Begründung für dieses Vorgehen wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Das Einschlusskriterium des pharmazeutischen Unternehmers zur Vergleichstherapie umfasst Insulin (Humaninsulin/Insulinanaloga) in Kombination mit kurz wirkendem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) gemäß deutschem Zulassungsstatus. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, können Studien des zu bewertenden Wirkstoffes zum Vergleich mit Insulinanaloga, die nicht die Auswirkungen einer langfristigen Behandlung auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen der Diabetes mellitus Erkrankung untersuchen, bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.

Aufgrund der gewählten Einschränkung auf das Insulinanalogon Insulin glargin bei Fehlen von Studien mit anderen in Deutschland zugelassenen langwirkenden Insulinanaloga (Insulin detemir) erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool als unvollständig.

Darüber hinaus werden die Studien NN1250-3644 (Extension der Studie NN1250-3583), NN1250-3770-ext (Extension der Studie NN1250-3770) sowie NN1250-3725 (Extension der Studie 1250-3585) seitens des pharmazeutischen Unternehmers von der Bewertung mit der Begründung ausgeschlossen, dass es sich hierbei nicht um randomisierte kontrollierte Studien handele.

Die Extensionsstudie NN1250-3770-ext ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da Patienten des Interventionsarms zu Beginn der Extensionsstudie von einer zulassungskonformen (zu festen Injektionszeitpunkten erfolgte Anwendung von Insulin degludec) auf eine nicht zulassungskonforme flexible Gabe von Insulin degludec umgestellt wurden. Für die Extensionsstudien NN1250-3644 sowie NN1250-3725 geht aus den in Modul 1 - 4D des Dossiers vorgelegten Unterlagen hingegen nicht hervor, dass diese Studien nicht relevant sind. Vielmehr legen die Angaben zu diesen Studien in Modul 4D nahe, dass insbesondere eine ausreichende Anzahl der Patienten die Extensionsstudie unter randomisierten Bedingungen fortgeführt hat. Somit erweist sich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studienpool insgesamt als unvollständig.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden nicht alle für eine Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Informationen zu den seinerseits in die Bewertung eingeschlossenen Studien in Modul 4D vollständig zur Verfügung gestellt. Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wäre deshalb die Verwendung und Auswertung weiterer Angaben bzw. Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen aus Dokumenten erforderlich gewesen, die vom pharmazeutische Unternehmer für die Aussagen in den Modulen 2 - 4D des Dossiers herangezogen werden. Wie bereits einleitend ausgeführt, hat der pharmazeutischen Unternehmer einer Verwendung und Veröffentlichung von Daten aus diesen Dokumenten widersprochen. Gemäß 5. Kapitel § 9 Abs. 3 VerfO des G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer, auch wenn er unter Berufung auf 5. Kapitel § 10 VerfO des G-BA einer Veröffentlichung von Dokumenten aus Modul 5 widerspricht, dennoch zu gewährleisten, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 nach Maßgabe von Absatz 2 Satz 2 (5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA) zur Verfügung gestellt werden. Entspricht das Dossier diesen Anforderungen nicht, kann der Nachweis des Zusatznutzens als nicht erbracht angesehen werden (§ 9 Abs. 3 Satz 2 VerfO des G-BA).

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entspricht den in § 9 Abs. 3 Satz 1 VerfO festgelegten Anforderungen nicht. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) liegt somit insgesamt keine vollständige Datenbasis vor. Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und

heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz des Diabetes mellitus sowie fehlender Angaben zu Hochrechnungen und Adjustierungen im Dossier insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen in allen Teilpopulationen auszugehen.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tresiba® (Wirkstoff: Insulin degludec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juli 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002498/WC500138940.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf)

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2014).

#### Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an I.E / Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung für Insulin degludec, Humaninsulin, Metformin, Glibenclamid bzw. Glimperid wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (Basalinsulin) als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt<sup>11,12</sup>. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen.

---

<sup>11</sup> J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20–24

<sup>12</sup> Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013

Für Insulin degludec ist gemäß Fachinformation<sup>13</sup> eine einmal tägliche Anwendung vorgesehen und der Behandlungsmodus entsprechend als „kontinuierlich, 1 x täglich“ dargestellt. Gemäß Fachinformation<sup>14</sup> liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Beispielhaft für die Kombination mit einem oralen Antidiabetikum ist die Kombination mit Metformin genannt, für die Kombination mit mehreren oralen Antidiabetika wird exemplarisch die Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt. Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin / Tablette zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

#### Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid, Glimepirid sowie Humaninsulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Basalinsulin) wurden die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt, für Bolusinsulin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der Intervention basieren die Kosten auf Humaninsulin.

---

<sup>13</sup> Fachinformation Insulin degludec (Tresiba®), Stand: Mai 2013

<sup>14</sup> Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Juli 2012



In der Patientenpopulation b) ist im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30% Normalinsulin zu 70% Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Beispielhaft für eine Kombination von Insulin degludec mit einem bzw. mehreren oralen Antidiabetika wurden die Kosten für Metformin bzw. Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) zugrunde gelegt; bei Kombination von Insulin degludec mit anderen oralen Antidiabetika sind hiervon abweichende Kosten möglich.

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 19. Dezember 2013 eingegangen am 23. Dezember 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2014 bzw. 25. März 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und in seiner Sitzung am 10. Juni 2014 eine Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen. Das Beratungsgespräch fand am 19. Februar 2014 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2014 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. April 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der

Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Insulin degludec beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Oktober 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2014 25. März 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2014	Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	2. September 2014	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. September 2014 30. September 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2014	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	16. Oktober 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken