

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 (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 20. August 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	18
4. Verfahrensablauf	18

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

Der Wirkstoff Insulin degludec wurde am 1. Mai 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. In seiner Sitzung am 16. Oktober 2014 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Insulin degludec im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 30. Januar 2015 hat Insulin degludec die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs II nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 27. Februar 2015, innerhalb von vier Wochen nach Zulassung des neuen Anwendungsgebietes, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerO des G-BA zu dem Wirkstoff Insulin degludec mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr“
beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2015 auf den Internetseiten des G-BA (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 (neues Anwendungsgebiet) 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 sowie dem vom IQWiG erstellten Addendum (A15-26) zum Auftrag A15-10 (Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet)) 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) 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 (neues Anwendungsgebiet) (Tresiba®) gemäß Fachinformation:

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

Größere Änderung vom 30. Januar 2015 des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln): Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 hat auf Basis des zugelassenen neuen Anwendungsgebiets von Insulin degludec 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:

a) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin

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

- zu 1. Zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr ist Insulin. Eine Zulassung für weitere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen liegt 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 patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer 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 die zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet dar.

Der pharmazeutische Unternehmer definiert abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Insulinanaloga in der Versorgungsrealität etablierte Wirkstoffe seien und 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^{2,3}, auch bei Jugendlichen und Kindern⁴, angenommen werden. Solche Studien wurden daher, soweit übertragbar und Insulinanaloga unter Beachtung der Zulassung eingesetzt wurden, bei der Bewertung berücksichtigt.

b) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in der Monotherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin

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

zu 1. Zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern in der Monotherapie ist Insulin. Des Weiteren ist Metformin für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in Monotherapie oder in Kombination mit Insulin bei Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren zugelassen. Eine Zulassung für weitere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen liegt 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 patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte zu Insulin-Analoga vor.

Es wird davon ausgegangen, dass in der antidiabetischen Therapiesituation, für die

² 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.

³ 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.

⁴ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A08-01 [online]. 24.09.2009 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 66). URL: http://www.iqwig.de/download/A0801_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Kindern_und_Jugendlichen.pdf.

die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird, eine alleinige orale antidiabetische Therapie mit Metformin nicht in Frage kommt. Zudem ist Metformin erst ab einem Alter von 10 Jahren zugelassen und deckt daher nur einen Teil des hier zu betrachtenden Anwendungsgebiets von Insulin degludec (Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in der Monotherapie) ab. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen stellt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Humaninsulin die zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet dar.

c) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in Kombination mit anderen Antidiabetika:

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

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

- zu 1. Zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ist Insulin. Des Weiteren ist Metformin für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit Insulin bei Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren zugelassen. Eine Zulassung für weitere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen liegt nicht vor.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.
- 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 und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) wie folgt bewertet:

a) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr:

Ein Zusatznutzen von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr ist nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahre wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Studie NN1250-3561 vorgelegt.

Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 4 - 5)) ausgeführt, kann diese Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann.

Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, parallele, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Es wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 eingeschlossen, die bisher über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten eine Insulintherapie erhalten hatten. Die randomisierte Studienphase betrug 26 Wochen, gefolgt von einer Nachbeobachtung von 1 Woche oder einer optionalen Verlängerungsphase von 26 Wochen mit einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase. Nach Ende der Haupt-Studienphase war es den Patienten freigestellt, die bisherige Behandlung in der Verlängerungsphase fortzuführen. Es erfolgte keine erneute Randomisierung. 18 Patienten (10,3%) im Insulin degludec-Arm und 37 Patienten (21,0%) im Insulin detemir-Arm entschieden sich gegen die Teilnahme an der 26-wöchigen Verlängerungsphase. Die Gründe für die Entscheidung gegen eine Teilnahme an der Verlängerungsphase wurden nicht dokumentiert. Aufgrund der hohen und zwischen den Behandlungsgruppen differenziellen Anzahl an Studienabbrechern und der fehlenden erneuten Randomisierung wird die Verlängerungsphase - im Gegensatz zur Hauptphase - als potentiell hochverzerrt eingestuft. Da jedoch genügend Patienten die Studie fortführten, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, und es sich bei Diabetes mellitus um eine chronische Krankheit handelt und Langzeitdaten von besonderem Interesse sind, werden die Daten der Verlängerungsphase für die Nutzenbewertung herangezogen; die Bewertung erfolgt - unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotentials - primär auf der Grundlage der Ergebnisse nach 52 Wochen.

350 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Insulin degludec (N = 174) und Insulin detemir (N = 176), jeweils in Kombination mit einem Bolusinsulin (kurzwirksames Insulinanalogon Insulin aspart) randomisiert, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 1 bis 5 Jahre, 6 bis 11 Jahre, 12 bis < 18 Jahre). Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Dauer der Diabetes-Erkrankung, Ethnie und BMI-Ausgangswert ($18,7 \pm 3,6$ im Insulin degludec bzw. $18,5 \pm 3,6$ im Insulin detemir-Arm) bestanden zwischen den Behandlungsarmen keine wesentlichen Unterschiede, die Patienten waren durchschnittlich 10 Jahre alt (SD $\pm 4,4$ Jahre). In beiden Behandlungsarmen waren etwa gleich viele Mädchen und Jungen eingeschlossen (w/m: 45/55% (Insulin degludec-Arm) bzw. 44/56% im Insulin detemir-Arm).

Der HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn im Insulin degludec-Arm um ca. 0,2 Prozentpunkte höher als im Insulin detemir-Arm ($8,2 \pm 1,1$ vs. $8,0 \pm 1,1\%$). Diese Differenz zwischen den Behandlungsarmen blieb über den gesamten Studienverlauf (52 Wochen) erhalten.

Die Anfangsdosis sowohl des Basal- als auch des Bolusinsulin war dabei abhängig vom vorherigen Insulinregime. Die Vorgaben zur Dosisanpassung waren für Insulin degludec und Insulin detemir identisch und orientierten sich an einem Nüchternplasmaglukose-Zielwert, eventuelle Dosisanpassungen erfolgten dabei einmal pro Woche.

Eine Dosisanpassung des sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm verwendeten Bolusinsulins (Insulin aspart) erfolgte entweder mehrmals täglich auf Basis der Kohlehydratzählung oder 1-mal täglich basierend auf einem Nüchternplasmaglukose-Zielwert. Eine Dosisanpassung sowohl des Basal- als auch des Bolusinsulins konnte nach Einschätzung des Prüfarztes auch außerhalb dieser beschriebenen Titrationsvorgaben erfolgen.

Zu den Ergebnissen der Studie NN1250-3561:

Mortalität:

Gesamtmortalität

In der Studie traten weder nach 26 Wochen, noch nach 52 Wochen Todesfälle im Insulin degludec- bzw. im Insulin detemir-Arm auf. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Insulin degludec für Jugendliche und Kinder ab dem Alter von 1 Jahr noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 1 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich

Ein Zusatznutzen von Insulin degludec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für das Gesamtüberleben nicht belegt.

Morbidität:

Änderung des HbA1c-Wertes (%) von Baseline zu Woche 26 bzw. 52

Der Endpunkt *Änderung des HbA1c-Wertes (%) von Baseline zu Woche 26 bzw. 52* ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde für die Studie NN1250-3561 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 stellt der HbA1c-Wert ein valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen dar^{5,6} und ist daher patientenrelevant.

Für den Endpunkt *Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 26 bzw. 52* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei einer Differenz der HbA1c-Ausgangswerte von 0,2, die über den gesamten Studienverlauf weitgehend konstant blieb (Mittelwertdifferenz 26 Wochen: $0,15 [-0,03; 0,32]$ ⁷; 52 Wochen: -

⁵ Oduneye F. Insulin pumps, conventional and intensive multiple injection insulin therapy for type 1 diabetes mellitus [online]. 2002 [Zugriff: 17.06.2009]. (Steer: Succinct and Timely Evaluated Evidence Review; Band 2(4)).

⁶ Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. Diabet Med 2004; 21(7): 657-665

⁷ ANOVA-Modell, adjustiert nach Behandlung Geschlecht, Region, Altersgruppe und Ausgangswert

0,01 [-0,20; 0,19]⁷).

Ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

Ergänzender Endpunkt: *BMI-Veränderung*

Im Verlauf der Studie NN1250-3561 wurde ein Anstieg des BMI sowohl im Insulin degludec als auch im Insulin detemir-Arm festgestellt. Zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der BMI-Veränderung zum Studienende (Mittelwertdifferenz 26 Wochen: 0,30, 95%-KI [0,08; 1,52]; $p = 0,008^8$; 52 Wochen: 0,60, 95%-KI [0,34; 0,86]; $p < 0,001^8$). Der Stellenwert bzw. die Auswirkung des BMI im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

Es liegt somit insgesamt für die Endpunktkategorie Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 1 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, kein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin vor.

Lebensqualität:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie NN1250-3561 nicht erhoben.

Ein Zusatznutzen von Insulin degludec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) ist somit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen:

Gesamtrate UE

Da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, wird die Gesamtrate der UE lediglich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR = 1,10 [0,50; 2,42), $p = 0,877$; 52 Wochen: RR = 1,13 [0,60; 2,15), $p = 0,762$).

Es zeigte sich nach 26 Wochen ein Hinweis und nach 52 Wochen ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht für den Endpunkt SUE: Für Jungen ergab sich weder zu Woche 26 noch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dagegen zeigte sich bei Mädchen nach 52 Wochen ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Insulin degludec (Jungen: RR 0,44 [0,18; 1,09), $p = 0,072$; Mädchen: RR = 5,92 [1,37; 25,59), $p = 0,006$; Interaktion: 0,003⁹). Nach 26 Wochen wies der Effekt bereits in die gleiche Richtung mit einem identischen Effektschätzer für das relative Risiko, das Ergebnis war jedoch weniger präzise und nicht

⁸ eigene Berechnung des IQWiG; t-Test

⁹ eigene Berechnung des IQWiG aus Meta-Analyse (Cochrans Q-Test)

statistisch signifikant (Mädchen: RR = 5,92 [0,73; 48,05), p = 0,058; Jungen: RR 0,61 [0,23; 1,62], p = 0,363; Interaktion: 0,054).

Allerdings ist zu berücksichtigen, dass das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse nach Geschlecht erkennbar auch durch die Ereignisse im Insulin detemir-Arm der Studie getrieben wird (n = 14 SUE bei Jungen vs. n = 2 SUE bei Mädchen, Woche 52). Ein derartiger geschlechtsabhängiger Effekt von Insulin detemir wird jedoch durch die vorhandene Evidenz nicht gestützt^{2,10,11}.

Bei differenzierter Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Insulin degludec-Arm (insgesamt 16 SUE bei 12 Mädchen) ist festzustellen, dass hiervon 7 Ereignisse als Stoffwechsellstörungen klassifiziert wurden, darunter 5 Hypoglykämien (bei 4 Mädchen), von denen 4 nach Gabe des Bolus-Insulins (Insulin aspart) beobachtet wurden.

Bei den verbleibenden 9 Ereignissen handelt es sich um isolierte Ereignisse, die vom Prüfarzt als „ohne Bezug“ zu Insulin degludec klassifiziert wurden (Infektionen, Verstopfung, Vergiftung mit anderem Medikament, versehentliche Überdosierung, Krampfanfall in Zusammenhang mit kindlicher Epilepsie). Keines dieser SUE führte zu einer permanenten Absetzung der Studienmedikation.

Es ist daher insgesamt sachgerecht, insbesondere vor dem Hintergrund einer fehlenden medizinischen Plausibilität für die geschlechtsabhängigen Unterschiede, der fehlenden Effektmodifikation im Endpunkt Abbruch wegen UE sowie des hohen Verzerrungspotentials der Ergebnisse zu Woche 52, die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet vorzunehmen und nicht in zwei Subgruppen (Mädchen vs. Jungen) zu differenzieren.

In der Gesamtpopulation ist ein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec für den Endpunkt SUE nicht belegt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR 0 0,20 [0,01; 4,16], p = 0,170; 52 Wochen: RR 0 0,14 [0,01; 2,76, p = 0,087).

Dieser Endpunkt wird aufgrund des offenen Studiendesigns zu beiden Datenschnitten als hochverzerrt eingestuft. Da zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie NN1250-3561 zu beiden Auswertungszeitpunkten jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden, bleibt dies ohne Konsequenzen für die Bewertung; ein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ist für den Endpunkt Abbruch wegen UE nicht belegt.

¹⁰ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2013, zuletzt geändert: April 2014. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie; [abgerufen: 24. Juli 2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000203

¹¹ Fachinformation Insulin detemir (Levemir®), Stand: Mai 2015

Hypoglykämien

Symptomatische Hypoglykämien

Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Plasmaglukosewertes (≤ 56 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen mit einem Plasmaglukosegrenzwert von ≤ 56 mg/dl vor. Auch wenn eine Analyse der Hypoglykämien mit einem niedrigeren Plasmaglukoseschwellenwert (≤ 56 mg/dl) eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz besitzt als Auswertungen zu einem Plasmaglukoseschwellenwert ≤ 70 mg/dl, werden auch die Ergebnisse zu den a priori geplanten Auswertungen des Plasmaglukosegrenzwert ≤ 70 mg/dl dargestellt und zusammenfassend interpretiert.

Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosegrenzwert ≤ 56 mg/dl zeigte sich sowohl nach 26 Wochen als auch nach 52 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (26 Wochen: RR = 1,02 [0,96; 1,08], $p = 0,669$; 52 Wochen: RR = 1,02 [0,97; 1,08], $p = 0,461$). Allerdings zeigte sich für symptomatische Hypoglykämien (≤ 56 mg/dl) ein Hinweis und nach 52 Wochen ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht: Für Jungen ergab sich weder zu Woche 26 noch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, bei Mädchen zeigte sich dagegen nach 52 Wochen ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Insulin degludec (Jungen: RR = 0,97 [0,90; 1,04], $p = 0,526$; Mädchen: RR = 1,11 [1,00; 1,22], $p = 0,042$; Interaktion: 0,032). Da dieses Ergebnis jedoch nur von einer geringfügigen Effektstärke ist und - wie bereits unter dem Endpunkt SUE ausgeführt - keine medizinische Rationale für eine differenzierte Betrachtung nach Geschlecht in dieser Patientenpopulation bzw. in dieser Indikation besteht, wird die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht für diesen Endpunkt nicht weiter betrachtet. Es erfolgt eine Bewertung in der Gesamtpopulation.

Auch für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosegrenzwert ≤ 70 mg/dl zeigte sich sowohl nach 26 Wochen als auch nach 52 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (26 Wochen: RR = 1,03 [0,96; 1,11], $p = 0,497$; 52 Wochen: RR = 1,02 [0,97; 1,09], $p = 0,497$).

Die symptomatischen Hypoglykämien wurden aufgrund des offenen Studiendesigns zu beiden Datenschnitten als hochverzerrt eingestuft. Da zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie NN1250-3561 zu beiden Auswertungszeitpunkten jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden (Plasmaglukosegrenzwerte < 56 mg/dl und ≤ 70 mg/dl), bleibt dies ohne Konsequenzen für die Bewertung, ein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ist für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien nicht belegt.

Schwere Hypoglykämien

Die Operationalisierung einer schweren Hypoglykämie¹² ist adäquat und wird für die Bewertung herangezogen. Bei einer schweren Hypoglykämie hat ein Kind einen veränderten Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe, ist halb bei Bewusstsein oder bewusstlos, ist im Koma mit oder ohne Krämpfe und benötigt unter Umständen parenterale Therapie.

¹² Identische Operationalisierung für schwere Hypoglykämie im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers „nach Novo Nordisk“, „nach IQWiG“ und nach „ISPAD/ADA“

Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR = 1,38 [0,77; 2,49], p = 0,246; 52 Wochen: RR = 1,22 [0,75; 1,98], p = 0,301).

Ein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ist für den Endpunkt schwere Hypoglykämien nicht belegt.

Die weiteren vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Ergebnisse zu Hypoglykämien („bestätigte Hypoglykämie nach Novo Nordisk“, „nicht-schwere Hypoglykämie nach Novo Nordisk“, „bestätigte Hypoglykämie nach ISPAD/ADA“, „nicht-schwere Hypoglykämie nach ISPAD/ADA“, „gemeinsame Betrachtung des HbA1c-Wertes und Hypoglykämien“, jeweils die gesamten Hypoglykämien, die nächtlich aufgetretenen und Hypoglykämien in der Erhaltungsphase (ab Woche 16)), werden nicht berücksichtigt, da die jeweilige Operationalisierung neben symptomatischen auch asymptomatische Hypoglykämien erfasst. Nicht-symptomatische Blutzuckerabweichungen stellen nicht per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für die Nutzenbewertung sind daher die hypoglykämischen Ereignisse relevant, die beide Kriterien (Auftreten von charakteristischen Symptomen einer Hypoglykämie zusammen mit einer bestätigenden erniedrigten Blutzuckermessung) berücksichtigen. Da auch die in der Erhaltungsphase (ab Woche 16) aufgetretenen Hypoglykämien von der Titrationsphase beeinflusst sein können, ist eine separate Betrachtung nicht sinnvoll interpretierbar.

Ketoazidosen (PT)

Ketoazidosen stellen eine gefährliche Komplikation des Diabetes mellitus dar und können zum Tod führen. Dieser patientenrelevante Endpunkt wurde im Rahmen der Sicherheitsauswertungen der Studie NN1250-3561 erhoben.

Für den Endpunkt Ketoazidosen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR n.b., p >,0999; 52 Wochen: RR = 5,03 [0,24; 103,99], p = 0,169).

Ein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ist für den Endpunkt Ketoazidosen nicht belegt.

Symptomatische Hyperglykämien

Für den patientenrelevanten Endpunkt symptomatische Hyperglykämien hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier keine verwertbaren Daten vorgelegt. Im Dossier wurden lediglich solche Auswertungen dargestellt, die sowohl symptomatische als auch nicht symptomatische Hyperglykämien erfassen. Nicht-symptomatische Blutzuckerabweichungen stellen nicht per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zu symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert >250 mg/dl nachgereicht.

Für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien (Plasmaglukosewert >250 mg/dl) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR 1,00 [0,86; 1,16], p >,0999; Rate Ratio 0,79 [0,52; 1,21]; 52 Wochen: RR = 1,03 [0,91; 1,16], p = 0,683; Rate Ratio 0,78 [0,52; 1,18])¹³. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt sowohl in der Haupt- als auch in der Verlängerungsphase wird aufgrund der

¹³ Angaben aus dem Addendum A15-26 des IQWiG zum Auftrag A15-10

subjektiven Komponente durch das offene Studiendesign als hochverzerrt eingestuft. Insgesamt ist für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien der Zusatznutzen für Insulin degludec bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 1 nicht belegt.

Zusätzlich zu symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert >250 mg/dl wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine gesonderte Auswertung für eine Untermenge dieser symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert >250 mg/dl, und zwar für solche Ereignisse, bei denen zusätzlich Ketonkörper im Blut (>1,5 mmol/l) nachgewiesen wurden (symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen), vorgelegt.

Bezüglich der Patientenrelevanz des hier gemessenen Endpunktes „symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen“ bestehen innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen. Davon unabhängig sind die Ergebnisse zu dem kombinierten Endpunkt symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen aus folgenden Gründen nicht valide interpretierbar: Trotz Vorgabe des Studienprotokolls, wonach bei jeder Hyperglykämie mit einem Plasmaglukosewert >250 mg/dl eine Messung der Ketonkörper im Blut erfolgen sollte, wurde bei jeweils ca. 16 % der Ereignisse sowohl im Insulin degludec-Arm als auch im Vergleichsarm keine Messung durchgeführt¹³. Ob diese Größenordnung von 16% für alle erfassten Hyperglykämien ohne entsprechende Messung der Ketonkörper auch auf *symptomatische* Hyperglykämien zutrifft bzw. wie groß der Anteil und die Verteilung zwischen den Behandlungsarmen ohne Messung der Ketonkörper bei symptomatischen Hyperglykämien ist, ist unklar. Zudem bestehen Unsicherheiten aufgrund des offenen Studiendesigns bei diesem Endpunkt mit subjektiver Komponente sowie der hohen und zwischen den Behandlungsgruppen differenziellen Anzahl an Studienabbrechern.

In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ist für Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin kein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec belegt.

Fazit:

Langzeitdaten für Insulin degludec zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 1 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr, ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht belegt.

b) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in der Monotherapie:

Ein Zusatznutzen von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ist nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie bzw. keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine getrennte Betrachtung für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2 vorgenommen. Als Begründung wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ausgeführt, dass in der Fachinformation zu Insulin degludec, insbesondere das Anwendungsgebiet „Behandlung von Jugendlichen und Kindern mit Diabetes mellitus“, nicht nach Typ des Diabetes differenziert werde. Eine Insulin degludec-Monotherapie sei bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr nicht relevant, da grundsätzlich für Jugendliche und Kinder mit Diabetes mellitus (Typ 1 oder Typ 2) eine intensivierete Insulintherapie empfohlen werde, für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sei es daher nicht von Bedeutung, ob Patienten mit Diabetes mellitus zusätzlich zu Insulin mit oralen Antidiabetika behandelt werden. Zudem würden Kinder und Jugendliche mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 2 nur einen vergleichsweise geringen Teil der insulinpflichtigen Patienten dieser Altersgruppe insgesamt ausmachen.

Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers wird nicht gefolgt.

Bei Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2 handelt es sich um unterschiedliche Krankheitsbilder. So liegt bei Diabetes mellitus Typ 1 ein absoluter Insulinmangel vor, der eine Insulinsubstitution zwingend erforderlich macht. Dagegen liegt bei Diabetes mellitus Typ 2 ein relativer Insulinmangel vor, der durch andere Maßnahmen und/oder Arzneimittel(-kombinationen) kompensiert werden kann. In der Fachinformation zu Insulin degludec finden sich entsprechend Empfehlungen für die Anwendung von Insulin degludec bei Patienten auch mit Diabetes mellitus Typ 2, sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombination mit anderen Antidiabetika; von diesen Empfehlungen werden Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr nicht ausgenommen¹⁴, auch wenn zu erwarten ist, dass die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 in der pädiatrischen Untergruppe der Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 10 Jahren eine untergeordnete Rolle spielt¹⁵.

Da sich durch die unterschiedlichen Krankheitsbilder und Empfehlungen für die Kombination von Insulin degludec mit anderen Antidiabetika wie Bolusinsulin, oralen Antidiabetika oder GLP-Rezeptoragonisten unterschiedliche Risiken für das Auftreten von Nebenwirkungen wie bspw. Hypoglykämien und Ketoazidosen sowie Unterschiede hinsichtlich weiterer patientenrelevanter Endpunkte ergeben können, ist eine getrennte Betrachtung angezeigt. Da für Jugendliche und Kinder mit Diabetes mellitus Typ 2 seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier keine Daten vorgelegt wurden und auch keine Nachweise vorgelegt wurden, aus denen hervorgeht, dass von einer Übertragbarkeit der Daten von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 bzw. von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 auf Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2 ausgegangen werden kann, ist der Zusatznutzen für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

¹⁴ Fachinformation Insulin degludec (Tresiba[®]), Stand: April 2015

¹⁵ Fachinformation Insulin degludec (Tresiba[®]) Abschnitt 5.1, Stand: April 2015

c) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in Kombination mit anderen Antidiabetika:

Ein Zusatznutzen von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin, ggf. Humaninsulin allein, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist nicht belegt.

Begründung:

Wie bereits unter b) ausgeführt, wurde keine Studie bzw. keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin, ggf. Humaninsulin allein) geeignet gewesen wäre.

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 bei Jugendlichen und Kindern mit Unsicherheiten, unter anderem hinsichtlich der Übertragbarkeit der Daten insulinpflichtiger Kinder und Jugendlicher aus einer US-amerikanischen Studie auf den deutschen Versorgungskontext, behaftet sind. Insgesamt kann eine Überschätzung der Patientenzahlen in den Teilpopulationen nicht ausgeschlossen werden.

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 (neues Anwendungsgebiet)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Juni 2015):

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. Juli 2015).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Internationalen Einheiten (I.E.) Insulin bzw. 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 Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung für Insulin degludec, Humaninsulin und Metformin 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^{16,17,18}. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen.

Für Insulin degludec ist gemäß Fachinformation¹⁴ eine einmal tägliche Anwendung vorgesehen und der Behandlungsmodus entsprechend als „kontinuierlich, 1 x täglich“ dargestellt.

Bei der Berechnung der Dosis Insulin (I.E.) pro Patient wird der Dosierungsbedarf in der Altersgruppe (Jugendliche und Kinder ab dem Alter von 1 Jahr) zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs wird ein Dosierungsbedarf von 0,7 bis 1 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht (kg KG) für Kinder vor der Pubertät¹⁹ sowie von 0,7 bis 2 I.E./kg KG für Kinder bzw. Jugendliche in der Pubertät¹⁹ zu Grunde gelegt. Anhand der Bevölkerungszahlen und des Durchschnittskörpergewichts pro Altersjahr entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ wird ein gewichtetes Durchschnittskörpergewicht der Berechnung zugrunde gelegt: Dabei wurde aufgrund der altersabhängigen Dosierung eine Unterscheidung zwischen Mädchen von 1 bis 9 Jahren (21,4 kg) und 10 bis 18 Jahre (51,31 kg) sowie Jungen von 1 bis 9 Jahren (22,07 kg) sowie 10 bis 18 Jahren (56,73 kg)

¹⁶ J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20-24

¹⁷ Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013

¹⁸ Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(Suppl 20): 115-134.

¹⁹ Laut WHO Definition sind Jugendliche von 10 bis 19 Jahren in der Pubertät. World Health Organization. Maternal, newborn, child and adolescent development [online] URL: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/en/.

getroffen. Der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auch bei Kindern und Jugendlichen über dem Durchschnittswert liegen kann, blieb für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Beispielhaft für die Kombination von Insulin degludec mit einem anderen Antidiabetikum ist die Kombination mit Metformin genannt. Hierbei werden entsprechend der Zulassung von Metformin Kinder ab 10 Jahren berücksichtigt. Der Berechnung des Insulinverbrauchs wird daher eine Gewichtsspanne von 51,31 kg (gewichtetes Durchschnittskörpergewicht für Mädchen im Alter von 10 - 18 Jahren) bis 56,73 kg (gewichtetes Durchschnittskörpergewicht für Jungen im Alter von 10 - 18 Jahren) zugrunde gelegt.

Auf die Darstellung einer Kombination von Insulin degludec mit Bolusinsulin wird verzichtet, da es in der praktischen Anwendung in dieser Patientengruppe/Altersgruppe nur eine untergeordnete Bedeutung hat.

Für Metformin werden bei Kindern ab 10 Jahren Anfangsdosierungen von 500 mg einmal täglich empfohlen, Dosissteigerungen auf bis zu 2000 mg Metformin täglich sind laut Fachinformation 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.

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für Humaninsulin und Metformin 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.

In der Patientenpopulation c) ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist. 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 anderen Antidiabetikum wurden die Kosten für Metformin zugrunde gelegt, bei anderen Kombinationen können ggf. abweichende Kosten entstehen.

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 keine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. März 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Februar 2015 das Dossier zur Nutzenbewertung für Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. März 2015 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 (neues Anwendungsgebiet) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Mai 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juli 2015 statt.

Mit Schreiben vom 14. Juli 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Juli 2015 übermittelt.

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 11. August 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. August 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	30. Juni 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Juli 2015 4. August 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens; Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2015	Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen; Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. August 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken