



**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 20. August 2015

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	18
4. Verfahrensablauf.....	18
5. Beschluss.....	20
6. Anhang.....	34
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>44</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	44
2. Bewertungsentscheidung.....	44
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
2.2 Nutzenbewertung.....	44
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	44
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	44
2.2.4 Therapiekosten.....	44
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>45</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	46
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	49
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	50
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	50
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	51
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	52

5.1	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH .....	52
5.2	Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG).....	127
5.3	Stellungnahme Forschergruppe Diabetes e.V.....	154
5.4	Stellungnahme Dr. Michael Wurm und Prof. Dr. Karl Otfried Schwab.....	162
5.5	Stellungnahme des Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen e.V. ....	177
5.6	Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	185
5.7	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH .....	194
5.8	Stellungnahme des Verbandes der Forschenden Arzneimittelhersteller .....	200
5.9	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	208
<b>D.</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>211</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	211
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	230
3.	Addendum des IQWiG .....	296

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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-Steuer (Lauer-Steuer) 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 VerfO 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](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 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 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, 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 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:

---

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

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 Insuli-

analoge auf Humaninsulin<sup>2,3</sup>, auch bei Jugendlichen und Kindern<sup>4</sup>, 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 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.

---

<sup>2</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>3</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).

<sup>4</sup> 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](http://www.iqwig.de/download/A0801_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Kindern_und_Jugendlichen.pdf).

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 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 ( $\geq 1$  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 resultieren-

den 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<sup>5,6</sup> 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]<sup>7</sup>; 52 Wochen: -0,01 [-0,20; 0,19]<sup>7</sup>).

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.

---

<sup>5</sup> 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)).

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

<sup>7</sup> ANOVA-Modell, adjustiert nach Behandlung Geschlecht, Region, Altersgruppe und Ausgangswert

<sup>8</sup> eigene Berechnung des IQWiG; t-Test

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: 0,003<sup>9</sup>). Nach 26 Wochen wies der Effekt bereits in die gleiche Richtung mit einem identischen Effektschätzer für das relative Risiko, das Ergebnis war jedoch weniger präzise und nicht statistisch signifikant (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<sup>2,10,11</sup>.

Bei differenzierter Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Insulin degludec-Arm (insgesamt 16 SUE bei 12 Mädchen) ist festzustellen, dass hiervon 7 Ereignisse als Stoffwechselentgleisungen 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 Effekt-

---

<sup>9</sup> eigene Berechnung des IQWiG aus Meta-Analyse (Cochrans Q-Test)

<sup>10</sup> 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](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie); [abgerufen: 24. Juli 2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000203

<sup>11</sup> Fachinformation Insulin detemir (Levemir®), Stand: Mai 2015

modifikation 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 0,20 [0,01; 4,16],  $p = 0,170$ ; 52 Wochen: RR 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.

### *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 ( $\leq 56$  mg/dl bzw.  $\leq 70$  mg/dl) beinhaltet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen mit einem Plasmaglukosegrenzwert von  $\leq 56$  mg/dl vor. Auch wenn eine Analyse der Hypoglykämien mit einem niedrigeren Plasmaglukoseschwellenwert ( $\leq 56$  mg/dl) eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz besitzt als Auswertungen zu einem Plasmaglukoseschwellenwert  $\leq 70$  mg/dl, werden auch die Ergebnisse zu den a priori geplanten Auswertungen des Plasmaglukosegrenzwert  $\leq 70$  mg/dl dargestellt und zusammenfassend interpretiert.

Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosegrenzwert  $\leq 56$  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 ( $\leq 56$  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  $\leq 70$  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 Hypoglykämie<sup>12</sup> 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.

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).

---

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

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],  $p > 0,0999$ ; 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])<sup>13</sup>. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt sowohl in der Haupt- als auch in der Verlängerungsphase wird aufgrund der 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 durchgeführt<sup>13</sup>. 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 Studienabbruchern.

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

---

<sup>13</sup> Angaben aus dem Addendum A15-26 des IQWiG zum Auftrag A15-10

## 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 ausgenommen<sup>14</sup>, 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 spielt<sup>15</sup>.

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.

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 einge-

---

<sup>14</sup> Fachinformation Insulin degludec (Tresiba®), Stand: April 2015

<sup>15</sup> Fachinformation Insulin degludec (Tresiba®) Abschnitt 5.1, Stand: April 2015

schränkten 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) 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](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<sup>16,17,18</sup>. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen.

<sup>16</sup> J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20-24

<sup>17</sup> Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013

<sup>18</sup> 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.

Für Insulin degludec ist gemäß Fachinformation<sup>14</sup> 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 Pubertät<sup>19</sup> sowie von 0,7 bis 2 I.E./kg KG für Kinder bzw. Jugendliche in der Pubertät<sup>19</sup> 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) 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.

---

<sup>19</sup> 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/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/en/).

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 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

## 5. Beschluss

### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. August 2015 (BAnz AT 12.10.2015 B2), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Insulin degludec in dem Anwendungsgebiet „Insulin degludec (Tresiba®) ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen“ gemäß dem Beschluss vom 16. April 2014 sowie den Angaben zur Nutzenbewertung von Insulin degludec in dem Anwendungsgebiet „Insulin degludec (Tresiba®) ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen (*Kombination von Insulin degludec mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen*)“ vom 04.12.2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

## Insulin degludec

Beschluss vom: 20. August 2015

In Kraft getreten am: 20. August 2015

BAnz AT 28.10.2015 B1

### Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 30. Januar 2015 (größere Änderung 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), d. h. auf die Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.*

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin<sup>1</sup>:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Humaninsulin

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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)*

<sup>1</sup> Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Grundlage eines direkten Vergleichs von Insulin degludec in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin-Analogen (Insulin aspart) gegenüber der Kombination aus einem langwirksamen Insulin-Analogen (Insulin detemir) mit einem kurzwirksamen Insulin-Analogen (Insulin aspart).

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin (plus Metformin):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

#### Studie NN1250-3561

<u>Endpunktkategorie</u>	<u>Intervention</u> Insulin degludec + Insulin aspart		<u>Kontrolle</u> Insulin detemir + Insu- lin aspart		<u>Intervention vs. Kontrolle</u> (Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart) RR [95 %-KI] p-Wert		
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Er- eignissen n (%)			
<b><u>Mortalität</u></b>							
<b>Gesamtmortalität</b>							
26 Wochen	174	0 (0)	175	0 (0)	n.b. > 0,999		
52 Wochen	174	0 (0)	175	0 (0)	n.b. > 0,999		
<b><u>Morbidität</u></b>							
	<u>Intervention</u> Insulin degludec + Insulin aspart			<u>Kontrolle</u> Insulin detemir + Insulin aspart			<u>Intervention vs. Kon- trolle</u> (Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart)
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Studien- ende MW <sup>a</sup> (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Stu- dien-ende MW <sup>a</sup> (SD)	
<b>Veränderung des HbA1c-Wertes</b>							
26 Wo- chen	174	8,2 (1,1)	8,0 (1,1)	176	8,0 (1,1)	7,7 (1,0)	0,15 [-0,03; 0,32] <sup>b</sup> k.A.
52 Wo- chen	174	8,2 (1,1)	7,9 (1,1)	176	8,0 (1,1)	7,8 (1,1)	-0,01 [-0,20; 0,19] <sup>b</sup> k.A.

	<b><u>Intervention</u></b> Insulin degludec + Insulin aspart			<b><u>Kontrolle</u></b> Insulin detemir + Insulin aspart			<b><u>Intervention vs. Kontrolle</u></b> (Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart)
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Studienende MW <sup>a</sup> (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Studienende MW <sup>a</sup> (SD)	MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>BMI</b>							
26 Wochen	174	18,7 (3,6)	0,4 (1,1)	175	18,5 (3,5)	0,1 (1,0)	0,30 [0,08; 0,52] 0,008 <sup>c</sup>
52 Wochen	174	18,7 (3,6)	0,7 (1,3)	175	18,5 (3,5)	0,1 (1,2)	0,60 [0,34; 0,86] < 0,001 <sup>c</sup>
<b><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></b>							
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie NN1250-3561 erhoben.							
<b><u>Endpunkt-kategorie</u></b>	<b><u>Intervention</u></b> Insulin degludec + Insulin aspart		<b><u>Kontrolle</u></b> Insulin detemir + Insulin aspart		<b><u>Intervention vs. Kontrolle</u></b> (Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart)		
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert		
<b><u>Nebenwirkungen</u></b>							
<b>UE</b>							
26 Wochen	174	145 (83,3)	175	142 (81,1)			
52 Wochen	174	161 (92,5)	175	157 (89,7)			
<b>SUE</b>							
26 Wochen	174	12 (6,9)	175	11 (6,3)	1,10 [0,50; 2,42] 0,877 <sup>d</sup>		
52 Wochen	174	18 (10,3)	175	16 (9,1)	1,13 [0,60; 2,15] 0,762 <sup>d</sup>		
<b>Abbruch wegen UE</b>							
26 Wochen	174	0 (0)	175	2 (1,1)	0,20 [0,01; 4,16] <sup>e,f</sup> 0,170 <sup>d</sup>		
52 Wochen	174	0 (0)	175	3 (1,7)	0,14 [0,01; 2,76] <sup>e,f</sup> 0,087 <sup>d</sup>		
<b>schwere Hypoglykämien</b>							
26 Wochen	174	24 (13,8)	175	17 (9,7)	1,38 [0,77; 2,49] <sup>g</sup> 0,246 <sup>d</sup>		
52 Wochen	174	31 (17,8)	175	24 (13,7)	1,22 [0,75; 1,98] <sup>g</sup> 0,301 <sup>d</sup>		

<b>Endpunkt- kategorie</b>	<b>Intervention</b> Insulin degludec + Insulin aspart		<b>Kontrolle</b> Insulin detemir + Insulin aspart		<b>Intervention vs. Kontrolle</b> (Insulin degludec + Insu- lin aspart vs. Insulin de- temir + Insulin aspart) RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereig- nissen n (%)	
Endpunkt					
<b><u>Nebenwirkungen</u></b>					
<b>symptomatische Hypoglykämien</b>					
<i>symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose &lt; 56 mg/dl)</i>					
26 Wochen	174	156 (89,7)	175	152 (86,9)	1,03 [0,96; 1,11] 0,497 <sup>d</sup>
52 Wochen	174	163 (93,7)	175	160 (91,4)	1,02 [0,97; 1,09] 0,497 <sup>d</sup>
<i>symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)</i>					
26 Wochen	174	161 (92,5)	175	159 (90,9)	1,02 [0,96; 1,08] <sup>e</sup> 0,669 <sup>d</sup>
52 Wochen	174	166 (95,4)	175	163 (93,1)	1,02 [0,97; 1,08] <sup>e</sup> 0,461 <sup>d</sup>
<b>symptomatische Hyperglykämien<sup>h</sup></b>					
26 Wochen	174	116 (66,7)	175	117 (66,9)	1,00 [0,86; 1,16] <sup>e</sup> ; >0,999 <sup>d</sup> ; Rate Ratio [95%-KI]: 0,79 [0,52; 1,21]
52 Wochen	174	132 (100)	175	129 (100)	1,03 [0,91; 1,16] <sup>e</sup> ; 0,683 <sup>d</sup> ; Rate Ratio [95%-KI]: 0,78 [0,52; 1,18]
<b>symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen</b>					
26 Wochen	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.				
52 Wochen					
<b>Ketoazidosen (PT-Auswertung)</b>					
26 Wochen	174	0 (0)	175	0 (0)	n.b.; > 0,999
52 Wochen	174	2 (1,1)	175	0 (0)	5,03 [0,24; 103,99] <sup>e,f</sup> 0,169 <sup>d</sup>

<b>Häufige Nebenwirkungen (im SOC)</b>				
<b>SOC (und im PT≥ 5%)</b>	<b><u>Intervention</u></b> <b>Insulin degludec + Insulin aspart</b>		<b><u>Kontrolle</u></b> <b>Insulin detemir + Insulin aspart</b>	
	N = 174	Patienten mit mind. 1 Ereignis n (%)	N = 175	Patienten mit mind. 1 Ereignis n (%)
26 Wochen				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	107 (62)		105 (60)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	57 (33)		49 (28)	
Erkrankungen des Nervensystems	45 (26)		49 (28)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	47 (27)		49 (28)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	44 (25)		30 (17)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	27 (16)		16 (9)	
52 Wochen				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	133 (76)		123 (70)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	76 (44)		71 (44)	
Erkrankungen des Nervensystems	55 (32)		58 (33)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	70 (40)		69 (39)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	56 (32)		43 (25)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	37 (21)		47 (27)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	29 (17)		15 (9)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	44 (25)		45 (26)	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	12 (7)		5 (3)	

a: LOCF-Auswertung der ITT-Population  
b: ANOVA-Modell, adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, Region, Altersgruppe und Ausgangswert  
c: Berechnung des IQWiG; t-Test  
d: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test  
e: Berechnung des IQWiG, asymptotisch.  
f: Korrekturfaktor 0,5.  
g: logistisches Regressionsmodell (Log-Link-Funktion), adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografische Region und Altersgruppe  
h: aus dem Addendum des IQWiG (A15-26)  
Abkürzungen: ANOVA: Analysis Of VAriance; BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

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

ca. 20 000 Patienten

b) und c) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen

ca. 200 Patienten

## **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: 4. Juni 2015):

[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)

#### 4. Therapiekosten

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

##### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)</b>				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>2,3</sup>	kontinuierlich, 3 x täglich <sup>4</sup>	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin)</b>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>3</sup>	kontinuierlich, 3 x täglich <sup>4</sup>	kontinuierlich	365	365

##### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>5</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)</b>				
Insulin degludec	100 I.E. <sup>6</sup> / ml	5,99 - 68,08 I.E. <sup>7,8</sup>	3 000 I.E.	2186,35 - 24 849,2 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>3</sup>	100 I.E. / ml	5,99 - 68,08 I.E. <sup>7,8</sup>	3000 I.E.	2186,35 - 24 849,2 I.E.
<b>Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin)</b>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E. / ml	5,99 - 68,08 I.E. <sup>7,8</sup>	3000 I.E.	2186,35 - 24 849,2 I.E.

<sup>2</sup> Gemäß Fachinformation muss Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 mit schnell wirkendem Insulin kombiniert werden (Fachinformation Tresiba; Stand: Januar 2015).

<sup>3</sup> schnell wirkendes Humaninsulin

<sup>4</sup> zu den Hauptmahlzeiten

<sup>5</sup> jeweils größte Packung

<sup>6</sup> 1 Einheit (E) Insulin degludec entspricht 1 I.E. Humaninsulin.

<sup>7</sup> 40 - 60% des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,7 - 2 I.E. / kg KG / Tag.

<sup>8</sup> Bezug: 21,4 - 56,73 kg KG („Mikrozensus 2013“; gewichtetes Durchschnittskörpergewicht der Altersklassen für Mädchen und Jungen im Alter von 1 - 18 Jahren)

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>5</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)				
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>3</sup>	100 I.E. / ml	5,99 - 68,08 I.E. <sup>7,8</sup>	3000 I.E.	2186,35 - 24 849,2 I.E.

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)		
Insulin degludec	243,66 €	229,01 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 12,88 € <sup>10</sup> ]
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>3,11</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 6,22 € <sup>10</sup> ]
Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>11</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 6,22 € <sup>10</sup> ]
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>3,11</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 6,22 € <sup>10</sup> ]

Stand Lauer-Tabax: 1. Juli 2015

#### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen<sup>12</sup>:**

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung <sup>13</sup>	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Humaninsulin NPH-Insulin)	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

<sup>9</sup> Rabatt nach §130 SGB V

<sup>10</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>11</sup> Festbetrag

<sup>12</sup> Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 2-mal täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Insulin degludec an.

<sup>13</sup> Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Tabax, Stand: 1. Juli 2015

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)	
Insulin degludec + Bolusinsulin <sup>3</sup>	256,21 - 2347,71 €
Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Bolusinsulin <sup>3</sup>	148,81 - 1127,12 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>12</sup> (Einmalnadeln)	83,22 €

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

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin)				
Humaninsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>5</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)				
Insulin degludec	100 I.E. <sup>6</sup> / ml	14,98 - 113,46 I.E. <sup>8</sup>	3 000 I.E.	5467,7 - 41 412,9 I.E.
Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin)				
Humaninsulin	100 I.E. / ml	14,98 - 113,46 I.E. <sup>8</sup>	3000 I.E.	5467,7 - 41 412,9 I.E.

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)</b>		
Insulin degludec	243,66 €	229,01 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 12,88 € <sup>10</sup> ]
<b>Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin)</b>		
Humaninsulin <sup>11</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 6,22 € <sup>10</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2015

### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen<sup>14</sup>:**

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung <sup>15</sup>	Anzahl/Tage	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Humaninsulin NPH-Insulin)	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

### **Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)</b>	
Insulin degludec	417,39 - 3161,32 €
<b>Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin)</b>	
Humaninsulin	148,81 - 1127,12 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>14</sup> (Einmalnadeln)	83,22 €

<sup>14</sup> Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 2-mal täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Insulin degludec an.

<sup>15</sup> Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Juli 2015

c) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in Kombination mit anderen Antidiabetika<sup>16</sup>:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit anderen Antidiabetika <sup>16</sup> )				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 1 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)				
Humaninsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 1 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>5</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit anderen Antidiabetika <sup>16</sup> )				
Insulin degludec	100 I.E. <sup>6</sup> /ml	35,92 - 113,46 I.E. <sup>17</sup>	3 000 I.E.	13 109,7 - 41 412,9 I.E.
Metformin	1000 mg <sup>18</sup>	500 - 2000 mg	180 Tabletten	182,5 - 730 Tabletten

<sup>16</sup> Als Beispiel für die Kombination mit anderen Antidiabetika ist exemplarisch die Kombination von Insulin degludec mit Metformin genannt. Hierbei werden entsprechend der Zulassung von Metformin Kinder ab 10 Jahren berücksichtigt; auf die Darstellung einer Kombination mit Bolusinsulin wurde verzichtet, da es in der praktischen Anwendung in dieser Patientengruppe/Altersgruppe nur eine untergeordnete Bedeutung hat.

<sup>17</sup> Bezug: 51,31 - 56,73 kg KG („Mikrozensus 2013“; gewichtetes Durchschnittskörpergewicht der Altersklassen für Mädchen und Jungen im Alter von 10 - 18 Jahren); durchschnittlicher Insulinbedarf in dieser Altersklasse: 0,7 - 2 I.E. / kg KG / Tag

<sup>18</sup> Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation bei Kindern ab 10 Jahren und Jugendlichen 500 - 2000 mg, aufgeteilt in 2 - 3 Einzeldosen

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>5</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit anderen Antidiabetika <sup>16</sup> )				
Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin plus Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)				
Humaninsulin	100 I.E. / ml	35,92 - 113,46 I.E. <sup>17</sup>	3000 I.E.	13 109,7 - 41 412,9 I.E.
Metformin	1000 mg <sup>18</sup>	500 - 2000 mg	180 Tabletten	182,5 - 730 Tabletten
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	100 I.E. / ml	35,92 - 113,46 I.E. <sup>17</sup>	3000 I.E.	13 109,7 - 41 412,9 I.E.

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit anderen Antidiabetika <sup>16</sup> )		
Insulin degludec	243,66 €	229,01 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 12,88 € <sup>10</sup> ]
Metformin <sup>11</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 0,62 € <sup>10</sup> ]
Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin plus Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)		
Humaninsulin <sup>11</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 6,22 € <sup>10</sup> ]
Metformin <sup>11</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 0,62 € <sup>10</sup> ]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>11</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 6,22 € <sup>10</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2015

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen<sup>19</sup>:**

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung <sup>20</sup>	Anzahl/Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Humaninsulin	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit anderen Antidiabetika <sup>16</sup> )	
Insulin degludec + Metformin	1017,37 - 3227,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	373,42 - 1193,59 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	356,80 - 1127,12 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>19</sup> (Einmalnadeln)	83,22 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. August 2015 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>19</sup> Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 2-mal täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Insulin degludec an.

<sup>20</sup> Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Juli 2015

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 20. August 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. August 2015 (BAnz AT 12.10.2015 B2), wie folgt zu ändern:

L

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Insulin degludec in dem Anwendungsgebiet „Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen“ gemäß dem Beschluss vom 16. April 2014 sowie den Angaben zur Nutzenbewertung von Insulin degludec in dem Anwendungsgebiet „Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen (Kombination von Insulin degludec mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen)\*“ vom 4. Dezember 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Insulin degludec**

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 30. Januar 2015 (größere Änderung 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), d. h. auf die Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin<sup>1</sup>:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin (plus Metformin):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Studie NN1250-3561

<sup>1</sup> Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Grundlage eines direkten Vergleichs von Insulin degludec in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin-Analogon (Insulin aspart) gegenüber der Kombination aus einem langwirksamen Insulin-Analogon (Insulin detemir) mit einem kurzwirksamen Insulin-Analogon (Insulin aspart).



Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Insulin degludec + Insulin aspart		Kontrolle Insulin detemir + Insulin aspart		Intervention vs. Kontrolle (Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart) RR [95 %-KI] p-Wert		
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)			
<b>Mortalität</b>							
<b>Gesamtmortalität</b>							
26 Wochen	174	0 (0)	175	0 (0)	n. b. > 0,999		
52 Wochen	174	0 (0)	175	0 (0)	n. b. > 0,999		
<b>Morbidität</b>							
	Intervention Insulin degludec + Insulin aspart		Kontrolle Insulin detemir + Insulin aspart		Intervention vs. Kontrolle (Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart) MWD [95 %-KI] p-Wert		
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Studien- ende MW <sup>a</sup> (SD)	N		Werte Studien- beginn MW (SD)	Werte Studien- ende MW <sup>a</sup> (SD)
<b>Veränderung des HbA1c-Wertes</b>							
26 Wochen	174	8,2 (1,1)	8,0 (1,1)	176	8,0 (1,1)	7,7 (1,0)	0,15 [-0,03; 0,32] <sup>p</sup> k. A.
52 Wochen	174	8,2 (1,1)	7,9 (1,1)	176	8,0 (1,1)	7,8 (1,1)	-0,01 [-0,20; 0,19] <sup>b</sup> k. A.
	Intervention Insulin degludec + Insulin aspart		Kontrolle Insulin detemir + Insulin aspart		Intervention vs. Kontrolle (Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart) MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>		
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Studien- ende MW <sup>a</sup> (SD)	N		Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Studien- ende MW <sup>a</sup> (SD)
<b>BMI</b>							
26 Wochen	174	18,7 (3,6)	0,4 (1,1)	175	18,5 (3,5)	0,1 (1,0)	0,30 [0,08; 0,52] 0,008 <sup>c</sup>
52 Wochen	174	18,7 (3,6)	0,7 (1,3)	175	18,5 (3,5)	0,1 (1,2)	0,60 [0,34; 0,86] < 0,001 <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie NN1250-3561 erhoben.							



Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Insulin degludec + Insulin aspart		Kontrolle Insulin detemir + Insulin aspart		Intervention vs. Kontrolle (Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart) RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>UE</b>					
26 Wochen	174	145 (83,3)	175	142 (81,1)	
52 Wochen	174	161 (92,5)	175	157 (89,7)	
<b>SUE</b>					
26 Wochen	174	12 (6,9)	175	11 (6,3)	1,10 [0,50; 2,42] 0,877 <sup>d</sup>
52 Wochen	174	18 (10,3)	175	16 (9,1)	1,13 [0,60; 2,15] 0,762 <sup>d</sup>
<b>Abbruch wegen UE</b>					
26 Wochen	174	0 (0)	175	2 (1,1)	0,20 [0,01; 4,16] <sup>a, f</sup> 0,170 <sup>d</sup>
52 Wochen	174	0 (0)	175	3 (1,7)	0,14 [0,01; 2,76] <sup>a, f</sup> 0,087 <sup>d</sup>
<b>schwere Hypoglykämien</b>					
26 Wochen	174	24 (13,8)	175	17 (9,7)	1,38 [0,77; 2,49] <sup>a</sup> 0,246 <sup>d</sup>
52 Wochen	174	31 (17,8)	175	24 (13,7)	1,22 [0,75; 1,98] <sup>a</sup> 0,301 <sup>d</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>symptomatische Hypoglykämien</b>					
<b>symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose &lt; 56 mg/dl)</b>					
26 Wochen	174	156 (89,7)	175	152 (86,9)	1,03 [0,96; 1,11] 0,497 <sup>d</sup>
52 Wochen	174	163 (93,7)	175	160 (91,4)	1,02 [0,97; 1,09] 0,497 <sup>d</sup>
<b>symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)</b>					
26 Wochen	174	161 (92,5)	175	159 (90,9)	1,02 [0,96; 1,08] <sup>a</sup> 0,669 <sup>d</sup>
52 Wochen	174	166 (95,4)	175	163 (93,1)	1,02 [0,97; 1,08] <sup>a</sup> 0,461 <sup>d</sup>
<b>symptomatische Hyperglykämien<sup>b</sup></b>					
26 Wochen	174	116 (66,7)	175	117 (66,9)	1,00 [0,86; 1,16] <sup>a, c</sup> ; > 0,999 <sup>d</sup> ; Rate Ratio [95 %-KI]: 0,79 [0,52; 1,21]
52 Wochen	174	132 (100)	175	129 (100)	1,03 [0,91; 1,16] <sup>a, c</sup> ; 0,683 <sup>d</sup> ; Rate Ratio [95 %-KI]: 0,78 [0,52; 1,18]



Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Insulin degludec + Insulin aspart		Kontrolle Insulin detemir + Insulin aspart		Intervention vs. Kontrolle (Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart) RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen					
26 Wochen	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.				
52 Wochen					
Ketosidosen (PT-Auswertung)					
26 Wochen	174	0 (0)	175	0 (0)	n. b.; > 0,999
52 Wochen	174	2 (1,1)	175	0 (0)	5,03 [0,24; 103,99] <sup>a, f</sup> 0,169 <sup>d</sup>



## Häufige Nebenwirkungen (im SOC)

SOC (und im PT $\geq$ 5 %)	Intervention Insulin degludec + Insulin aspart		Kontrolle Insulin detemir + Insulin aspart	
	N = 174	Patienten mit mind. 1 Ereignis n (%)	N = 175	Patienten mit mind. 1 Ereignis n (%)
<b>26 Wochen</b>				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		107 (62)		105 (60)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		57 (33)		49 (28)
Erkrankungen des Nervensystems		45 (26)		49 (28)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		47 (27)		49 (28)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		44 (25)		30 (17)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		27 (16)		16 (9)
<b>52 Wochen</b>				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		133 (76)		123 (70)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		76 (44)		71 (44)
Erkrankungen des Nervensystems		55 (32)		58 (33)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		70 (40)		69 (39)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		56 (32)		43 (25)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		37 (21)		47 (27)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Kno- chenerkrankungen		29 (17)		15 (9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe be- dingte Komplikationen		44 (25)		45 (26)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		12 (7)		5 (3)

a: LOCF-Auswertung der ITT-Population

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

c: Berechnung des IQWiG; t-Test

d: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test

e: Berechnung des IQWiG, asymptotisch

f: Korrekturfaktor 0,5

g: logistisches Regressionsmodell (Log-Link-Funktion), adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografische Region und Altersgruppe

h: aus dem Addendum des IQWiG (A15-26)

Abkürzungen: ANOVA: Analysis Of Variance; BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

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

ca. 20 000 Patienten

b) und c) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen

ca. 200 Patienten

## 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: 4. Juni 2015): [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)

**4. Therapiekosten****a) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr:**

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)</b>				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>2, 3</sup>	kontinuierlich, 3 x täglich <sup>4</sup>	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin)</b>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>5</sup>	kontinuierlich, 3 x täglich <sup>4</sup>	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>6</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)</b>				
Insulin degludec	100 I.E./ml	5,99 – 68,08 I.E. <sup>7, 8</sup>	3 000 I.E.	2 186,35 – 24 849,2 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>9</sup>	100 I.E./ml	5,99 – 68,08 I.E. <sup>7, 8</sup>	3 000 I.E.	2 186,35 – 24 849,2 I.E.
<b>Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin)</b>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E./ml	5,99 – 68,08 I.E. <sup>7, 8</sup>	3 000 I.E.	2 186,35 – 24 849,2 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>9</sup>	100 I.E./ml	5,99 – 68,08 I.E. <sup>7, 8</sup>	3 000 I.E.	2 186,35 – 24 849,2 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)</b>		
Insulin degludec	243,66 €	229,01 € [1,77 € <sup>10</sup> ; 12,88 € <sup>10</sup> ]
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>3, 11</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>10</sup> ; 6,22 € <sup>10</sup> ]
Zweckmäßige Therapie (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>10</sup> ; 6,22 € <sup>10</sup> ]
Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>3, 11</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>10</sup> ; 6,22 € <sup>10</sup> ]

Stand Lauer-Tabax: 1. Juli 2015

<sup>2</sup> Gemäß Fachinformation muss Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 mit schnell wirkendem Insulin kombiniert werden (Fachinformation Tresiba; Stand: Januar 2015)<sup>3</sup> schnell wirkendes Humaninsulin<sup>4</sup> zu den Hauptmahlzeiten<sup>5</sup> jeweils größte Packung<sup>6</sup> 1 Einheit (E) Insulin degludec entspricht 1 I.E. Humaninsulin<sup>7</sup> 40 – 60% des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,7 – 2 I.E./kg KG/Tag.<sup>8</sup> Bezug: 21,4 – 56,73 kg KG („Microzensus 2013“; gewichtetes Durchschnittskörpergewicht der Altersklassen für Mädchen und Jungen im Alter von 1 – 18 Jahren)<sup>9</sup> Rabatt nach § 130 SGB V<sup>10</sup> Rabatt nach § 130a SGB V<sup>11</sup> Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen<sup>12</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung <sup>13</sup>	Anzahl/ Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Humaninsulin (NPH-Insulin)	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)	
Insulin degludec + Bolusinsulin <sup>3</sup>	256,21 – 2 347,71 €
Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Bolusinsulin <sup>3</sup>	148,81 – 1 127,12 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>12</sup> (Einmalnadeln)	83,22 €

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin)				
Humaninsulin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>5</sup>	Jahresdurchschnitts- verbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)				
Insulin degludec	100 I.E. <sup>6</sup> /ml	14,98 – 113,46 I.E. <sup>8</sup>	3 000 I.E.	5 467,7 – 41 412,9 I.E.
Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin)				
Humaninsulin	100 I.E./ml	14,98 – 113,46 I.E. <sup>8</sup>	3 000 I.E.	5 467,7 – 41 412,9 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)		
Insulin degludec	243,66 €	229,01 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 12,88 € <sup>10</sup> ]
Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin)		
Humaninsulin <sup>11</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 6,22 € <sup>10</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen<sup>14</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung <sup>15</sup>	Anzahl/ Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Humaninsulin (NPH-Insulin)	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

<sup>12</sup> Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 2-mal täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Insulin degludec an<sup>13</sup> Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Juli 2015<sup>14</sup> Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 2-mal täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Insulin degludec an<sup>15</sup> Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Juli 2015



## Jahrestherapeutenkosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapeutenkosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec)	
Insulin degludec	417,39 – 3 161,32 €
Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin)	
Humaninsulin	148,81 – 1 127,12 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>14</sup> (Einmalnadeln)	83,22 €

c) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in Kombination mit anderen Antidiabetika<sup>15</sup>:

## Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit anderen Antidiabetika <sup>16</sup> )				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 1 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)				
Humaninsulin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 1 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

## Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>5</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit anderen Antidiabetika <sup>16</sup> )				
Insulin degludec	100 I.E./ml	35,92 – 113,46 I.E. <sup>17</sup>	3 000 I.E.	13 109,7 – 41 412,9 I.E.
Metformin	1 000 mg <sup>18</sup>	500 – 2 000 mg	180 Tabletten	182,5 – 730 Tabletten
Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin plus Metformin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)				
Humaninsulin	100 I.E./ml	35,92 – 113,46 I.E. <sup>17</sup>	3 000 I.E.	13 109,7 – 41 412,9 I.E.
Metformin	1 000 mg <sup>18</sup>	500 – 2 000 mg	180 Tabletten	182,5 – 730 Tabletten
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	100 I.E./ml	35,92 – 113,46 I.E. <sup>17</sup>	3 000 I.E.	13 109,7 – 41 412,9 I.E.

## Kosten:

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit anderen Antidiabetika <sup>16</sup> )		
Insulin degludec	243,66 €	229,01 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 12,88 € <sup>10</sup> ]

<sup>16</sup> Als Beispiel für die Kombination mit anderen Antidiabetika ist exemplarisch die Kombination von Insulin degludec mit Metformin genannt. Hierbei werden entsprechend der Zulassung von Metformin Kinder ab 10 Jahren berücksichtigt; auf die Darstellung einer Kombination mit Bolusinsulin wurde verzichtet, da es in der praktischen Anwendung in dieser Patientengruppe/Altersgruppe nur eine untergeordnete Bedeutung hat.

<sup>17</sup> Bezug: 51,31 – 56,73 kg KG („Mikrozensus 2013“; gewichtetes Durchschnittskörpergewicht der Altersklassen für Mädchen und Jungen im Alter von 10 – 18 Jahren); durchschnittlicher Insulinbedarf in dieser Altersklasse: 0,7 – 2 I.E./kg KG/Tag

<sup>18</sup> Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1 000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation bei Kindern ab 10 Jahren und Jugendlichen 500 – 2 000 mg, aufgeteilt in 2 – 3 Einzeldosen



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Metformin <sup>11</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>19</sup> ; 0,62 € <sup>10</sup> ]
Zweckmäßige Therapie (Humaninsulin plus Metformin, gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)		
Humaninsulin <sup>11</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>19</sup> ; 6,22 € <sup>10</sup> ]
Metformin <sup>11</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>19</sup> ; 0,62 € <sup>10</sup> ]
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) <sup>11</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>19</sup> ; 6,22 € <sup>10</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen<sup>19</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung <sup>20</sup>	Anzahl/ Tag	Verbrauch/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Humaninsulin	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec in Kombination mit anderen Antidiabetika <sup>19</sup> )	
Insulin degludec + Metformin	1 017,37 – 3 227,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	373,42 – 1 193,59 €
Gegebenenfalls Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	356,80 – 1 127,12 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <sup>19</sup> (Einmalnadeln)	83,22 €

## II

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. August 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>19</sup> Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 2-mal täglichen Gabe von Humaninsulin gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Insulin degludec an

<sup>20</sup> Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Juli 2015

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Februar 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Insulin degludec eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Insulin degludec (neues Anwendungsge... Seite 1 von 3

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Insulin degludec \(neues Anwendungsgebiet\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Insulin degludec
- **Handelsname:** Tresiba®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus (Stoffwechselerkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novo Nordisk Pharma GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2015
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerFO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-03-01-D-158)

- **Modul 1 (411.5 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-794/2015-02-26\\_Modul1\\_Insulin%20degludec.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-794/2015-02-26_Modul1_Insulin%20degludec.pdf))
- **Modul 2 (591.3 kB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-795/2015-02-26\\_Modul2\\_Insulin%20degludec.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-795/2015-02-26_Modul2_Insulin%20degludec.pdf))
- **Modul 3E (1.4 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-796/2015-02-26\\_Modul3E\\_Insulin%20degludec\\_final.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-796/2015-02-26_Modul3E_Insulin%20degludec_final.pdf))
- **Modul 4E (3.1 MB, PDF)**  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-797/2015-02-26\\_Modul4E\\_Insulin%20degludec\\_final.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-797/2015-02-26_Modul4E_Insulin%20degludec_final.pdf))
- **Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerFO (440.3 kB, PDF)**  
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-798/Unterlagen%20gem%C3%A4%C3%9F%205.%20Kapitel%20C2%A7%2017%20Abs.%201%20VerFO.pdf>)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/162/>

01.06.2015

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(957,2 kB, PDF\)](#) ([https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-162/Info%20zur%20zVT\\_Insulin%20degludec\\_%20nAWG\\_2015-03-01-D-158.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-162/Info%20zur%20zVT_Insulin%20degludec_%20nAWG_2015-03-01-D-158.pdf))

**Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Insulin degludec (Tresiba®):  
(neues Anwendungsgebiet vom 30. Januar 2015)**

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen ist:

Humaninsulin

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen ist:

- In der Monotherapie:

Humaninsulin

- In Kombination mit anderen Antidiabetika:

Humaninsulin plus Metformin

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

Stand der Information: März 2015

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

**Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(688,7 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-799/2015-05-29\\_Nutzenbewertung%20IQWiG\\_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-799/2015-05-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet.pdf))

**Stellungnahmeverfahren**

**Fristen zum Stellungnahmeverfahren**

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2015
- Mündliche Anhörung: 07.07.2015

**Stellungnahme abgeben**

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Insulin degludec - 2015-03-01-D-158*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

**Informationen**

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.06.2015** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Insulin degludec - 2015-03-01-D-158* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.07.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2015 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.05.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/109/>)
- [Verfahren vom 15.06.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/121/>)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung am 7. Juli 2015 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff: Insulin degludec**

Stand: 01.07.2015

### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novo Nordisk Pharma GmbH	22.01.2015
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	18.06.2015
Forscherguppe Diabetes e.V.	18.06.2015
Dr. Michael Wurm Prof. Dr. med. Karl Otfried Schwab	19.06.2015
Bundesverband niedergelassener Diabetologen e.V.	19.06.2015
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	19.06.2015
MSD SHARP & DOHME GmbH	19.06.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.06.2015
Novartis Pharma GmbH	22.06.2015

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Novo Nordisk Pharma GmbH	Herr Dr. Niemeyer Frau Dr. Thiele Frau Schröder Herr Dr. Schaaf
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Herr Prof. Dr. Gallwitz Herr Prof. Dr. Danne
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Herr Dr. Gabler
MSD SHARP & DOHME GmbH	Herr Dr. Bartmus Herr Garbaciok
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Herr Dr. Rasch Herr Dr. Werner
Novartis Pharma GmbH	Herr Simang Frau Dr. Kneidl

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Novo Nordisk Pharma GmbH</b>						
Herr Dr. Niemeyer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Thiele	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Frau Schröder	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Schaaf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)</b>						
Herr Prof. Dr. Gallwitz	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Danne	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b>						
Herr Dr. Gabler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>MSD SHARP &amp; DOHME GmbH</b>						
Herr Garbaciok	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Bartmus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Herr Simang	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Kneidl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH**

Datum	22. Juni 2015
Stellungnahme zu	Insulin degludec (Tresiba®)
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.06.2015 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine Dossierbewertung zu Insulin degludec gemäß § 35a SGB V zu dem Auftrag A15-10 publiziert [1]. In dieser Dossierbewertung kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Insulin degludec nicht belegt werden konnte.</p> <p>Novo Nordisk möchte nachfolgend Stellung zu den vom IQWiG in der Dossierbewertung kritisierten Punkten nehmen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 49, Zeile 17-29	<p><u>Punkt 1) Bewertung und Patientenrelevanz von Hyperglykämien mit Ketosen</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kritisiert in seinem Bericht, dass der Endpunkt „Hyperglykämien mit Ketosen“ nicht patientenrelevant sei, da er lediglich über eine Blutmessung, jedoch nicht über die Symptomatik definiert sei [1]. Voraussetzung für eine Patientenrelevanz seien nach IQWiG Auffassung symptomatische Ereignisse. Daher sei der Endpunkt Hyperglykämien mit Ketose in der vom pU vorgelegten Operationalisierung neben einer Messunsicherheit nicht patientenrelevant und könne nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Aus diesen Gründen folgert das IQWiG, dass für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien keine verwertbaren Daten vorhanden sind. Somit ergäbe sich kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringe-</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ren Schaden von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir, ein größerer oder geringerer Schaden sei damit nicht belegt.</p> <p>Novo Nordisk stimmt mit dieser Einschätzung nicht überein und erachtet den Endpunkt „Hyperglykämien mit Ketosen“ definiert durch eine Blutmessung (Plasmagluco- und Ketonkörper) als patientenrelevant.</p> <p>Hyperglykämien mit Ketose sind schwerwiegender als transiente Hyperglykämien ohne Ketose und sollten mit erhöhter Aufmerksamkeit behandelt werden, da sie sich in eine diabetische Ketoazidose weiterentwickeln können [2,3]. Aufgrund des großen Risikos einer Progression in eine diabetische Ketoazidose ist die Vermeidung von Hyperglykämien mit Ketosen daher bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 von großer Relevanz [3,4]</p>	<p>Für den Endpunkt Ketoazidosen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR n.b., p &gt;,0999; 52 Wochen: RR = 5,03 [0,24; 103,99], p = 0,169).</p> <p>Ein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ist für den Endpunkt Ketoazidosen nicht belegt.</p> <p>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 Stimmungsverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zu symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl nachgereicht.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien (Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR 1,00 [0,86; 1,16], p &gt;,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])<sup>1</sup>. Das Verzerrungspotential für diesen</p>

<sup>1</sup> Angaben aus dem Addendum A15-26 des IQWiG zum Auftrag A15-10

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die diabetische Ketoazidose ist eine gefährliche Komplikation des Diabetes mellitus und die wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität von Kindern bei Diabetes Typ 1 Manifestation und in dessen weiteren Krankheitsverlauf [3]. Sie kann somit schwerwiegende Konsequenzen für Kinder und Jugendliche haben und ihr Auftreten ist daher besonders bei Kindern gefährlich [4-6].</p> <p>Bei bekanntem Diabetes beträgt das Risiko einer diabetischen Ketoazidose ungefähr 1:100 Patienten pro Jahr [5] und ist damit sehr hoch. Bei Kindern mit schlechter Stoffwechseleinstellung und Neigung zu Ketose ist das Risiko sogar noch erhöht.</p> <p>Da die Population der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes hinsichtlich des Auftretens einer Ketoazidose sehr anfällig ist, wurden in Studie NN1250-3561 Ketonkörper als besondere Vorsichtsmaßnahme gemessen, um die Entwicklung einer diabetischen Ketoazidose frühzeitig erkennen und Gegenmaßnahmen treffen zu können. Dadurch wurden diabetische Ketoazidosen in dieser Stu-</p>	<p>Endpunkt sowohl in der Haupt- als auch in der Verlängerungsphase wird aufgrund der 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.</p> <p>Zusätzlich zu symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine gesonderte Auswertung für eine Untermenge dieser symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl, und zwar für solche Ereignisse, bei denen zusätzlich Ketonkörper im Blut (&gt;1,5 mmol/l) nachgewiesen wurden (symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen), vorgelegt.</p> <p>Bezüglich der Patientenrelevanz des hier gemessenen Endpunktes „symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen“ bestehen innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen.</p> <p>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 &gt;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 durchgeführt<sup>13</sup>. Ob diese Größenordnung von 16% für</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die bis auf zwei Infektions-bedingte Fälle weitgehend verhindert. Auf Grundlage dieser diagnostischen Maßnahme kann eine Bewertung des Risikos eines Auftretens einer diabetischer Ketoazidose unter Insulin degludec gegenüber anderen modernen Insulinen anhand der Hyperglykämien mit Ketose erfolgen.</p> <p>Hyperglykämie und Ketose repräsentieren zwei der drei Diagnosekriterien für eine diabetische Ketoazidose. Die diesbezüglichen biochemischen Kriterien sind eine ausgeprägte Hyperglykämie (Blutglucosewerte &gt; 11,1 mmol/l (200 mg/dl)) und ein venöser pH-Wert &lt; 7,3 oder Bikarbonat &lt; 15 mmol/l sowie eine Ketonämie bzw. Ketonurie [3].</p> <p>Im Alltag sind Patienten dazu angehalten, ihre Ketonkörperkonzentration bei dem Vorliegen eines Plasmaglucosewert &gt; 14 mmol/l (250 mg/dl) zu messen [4]. Zur Interpretation der Ergebnisse der Blutketonmessung gelten folgende Empfehlungen: Im Bereich 0,6-1,5 mmol/l sollte Kontakt mit dem betreuenden Diabetesteam aufgenommen</p>	<p>alle erfassten Hyperglykämien ohne entsprechende Messung der Ketonkörper auch auf <i>symptomatische</i> 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 Studienabbruchern.</p> <p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ist für Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin kein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec belegt.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>men bzw. entsprechende Maßnahmen zur Stoffwechsellkorrektur unternommen werden. Im Messbereich zwischen 1,5–3,0 mmol/l ist das Vorliegen einer Ketoazidose wahrscheinlich, und im Bereich über 3,0 mmol/l ist eine diabetische Ketoazidose manifest und damit ein sofort zu behandelnder Notfall. [4-6]. Die Leitlinien empfehlen daher eine Bestimmung der Ketonkörper im Blut (unabhängig von Symptomen), um eine Hyperglykämie mit Ketose frühzeitig klar erkennen und dadurch den Übergang in eine diabetische Ketoazidose vermeiden zu können [6-9].</p> <p>Novo Nordisk möchte an dieser Stelle noch einmal deutlich machen, dass die Studie NN1250-3561 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr durchgeführt wurde, die sich über ihr Krankheitsbild nicht durchgehend bewusst sind, Symptome nicht richtig und konsistent erkennen und bewerten und unter Umständen nicht kommunizieren können. Die Bewertung der Symptomatik ist daher subjektiv und kann besonders bei kleinen Kindern nur von den Eltern vorgenommen und interpretiert werden. Darüber hin-</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus ist die Klassifizierung nach Symptomen potentiell hoch verzerrt, denn diese können von den Eltern, sofern sie vorliegen, falsch oder nicht als solche wahrgenommen werden. Vor diesem Hintergrund und weil bei Kindern eine Hyperglykämie mit Ketose sehr schnell in eine diabetische Ketoazidose eskalieren kann, ist eine Beurteilung über eine objektive, nicht-verzerrte Blutmessung wesentlich wichtiger und aussagekräftiger als eine alleinige Fokussierung auf Symptome. Eine Bestimmung im Blut ist im hohen Maße messsicher und im Vergleich zu einer subjektiven Beurteilung einer Symptomatik wesentlich zuverlässiger und aussagekräftiger. Es ist gerade bei kleinen Kindern wichtig, ein möglicherweise noch symptomfreies Vorstadium zu erfassen, um einen möglichst großen zeitlichen Interventions- und Handlungsspielraum zu haben. Eine Fokussierung auf Symptome allein würde das Risiko einer nicht oder zu spät erkannten Hyperglykämie mit Ketose und damit die Gefahr des Auftretens einer diabetischen Ketoazidose stark erhöhen. Dies stellt aus Sicht von Novo Nordisk besonders bei Kindern ein</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht akzeptables Risiko dar.</p> <p><u>Nachauswertung symptomatischer Hyperglykämien</u></p> <p>In der IQWiG-Bewertung werden symptomatische Hyperglykämien als patientenrelevanter Endpunkt genannt. Auch wenn Novo Nordisk, wie oben ausgeführt, der Überzeugung ist, dass eine Fokussierung auf symptomatische Hyperglykämien mit Ketose allein besonders bei Kindern ein nicht akzeptables Risiko darstellt und alle gemessenen Hyperglykämien mit Ketosen patientenrelevant sind, wurde eine Nachauswertung zu symptomatischen Hyperglykämien durchgeführt.</p> <p><i>Methodik:</i></p> <p>Es wurden Daten zu symptomatischen Hyperglykämien mit Ketose (Plasmaglukose &gt;250 mg/dl und Ketonkörper &gt;1,5 mmol/l) erhoben und in Woche 26 und 52 ausgewertet.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich Daten zu symptomatischen Hyperglykämien (Plasmaglucoese &gt;200 mg/dl) zu Woche 26 und 52 ausgewertet.</p> <p>Die verwendete Methodik, Operationalisierung und die Beschreibung des Verzerrungspotenzials ist identisch mit der des Endpunkts „Hyperglykämien mit Ketose“ und ist ausführlich in Modul 4E des vorliegenden Dossiers beschrieben.</p> <p>Für die beiden Endpunkte wurden ebenfalls Subgruppenanalysen berechnet. In dieser Stellungnahme werden synonym zum Vorgehen im Dossier zunächst die Interaktionsterme präsentiert und im Anschluss nur solche Subgruppen dargestellt, für die der Interaktions-p-Wert mindestens einen Hinweis (<math>p &lt; 0,2</math>) auf Interaktion zeigt.</p> <p>Zur Interpretation der Ergebnisse der Hyperglykämien mit Ketose wurden Rate Ratios aus einem negativ-binominalen Regressionsmodell mit Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppe zu Stu-</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dienbeginn als fixe Effekte und dem Logarithmus der Expositions-dauer gegenüber der Studienmedikation (pro 100 Jahre) als offset herangezogen. Um den Vorgaben des IQWiG zu entsprechen, wurden zusätzlich Analysen zu Odds Ratios, relativen Risiken und Risikodifferenzen durchgeführt. Dazu wurden logistische Regressionsmodelle adjustiert nach Behandlung, Geschlecht, geografischer Region und Altersgruppen als feste Effekte verwendet.</p> <p>Die Hyperglykämie ist die Manifestation des Krankheitsbildes von Diabetes mellitus. Diese treten trotz antidiabetischer Behandlung mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit über einen gewissen Zeitraum bei jedem Patienten auf und können sich, wie bereits beschrieben, zu diabetischen Ketoazidosen entwickeln. Dementsprechend wird das relative Risiko zwischen zwei Insulinen nach einer gewissen Studiendauer immer 1 sein. Um den Unterschied zwischen zwei Insulinen besser vergleichen zu können, erfolgen die Interpretationen der Ergebnisse und</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																											
	<p>die Diskussion auf Basis der Rate Ratios.</p> <p><i>Ergebnisse:</i></p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für symptomatische Hyperglykämien mit Ketose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [10]</p> <table border="1" data-bbox="250 807 965 1347"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2"></th> <th colspan="4">Effektschätzer [95 %-KI]</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>E</th> <th>R</th> <th>OR</th> <th>RR</th> <th>RD</th> <th>Rate Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8"><b>Woche 26</b></td> </tr> <tr> <td>IDe g</td> <td>132</td> <td>8 (6,1)</td> <td>11</td> <td>17</td> <td>0,46 [0,18; 1,15]</td> <td>0,51 [0,23; 1,16]</td> <td>-0,06 [-0,12; 0,01]</td> <td>0,27 [0,09; 0,78]</td> </tr> <tr> <td>I-Det</td> <td>129</td> <td>15 (11,6)</td> <td>32</td> <td>51</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8"><b>Woche 52</b></td> </tr> <tr> <td>IDe g</td> <td>132</td> <td>13 (9,8)</td> <td>28</td> <td>23</td> <td>0,56 [0,25;</td> <td>0,67 [0,34;</td> <td>-0,05 [-0,13;</td> <td>0,20 [0,08;</td> </tr> </tbody> </table>					Effektschätzer [95 %-KI]				N	n (%)	E	R	OR	RR	RD	Rate Ratio	<b>Woche 26</b>								IDe g	132	8 (6,1)	11	17	0,46 [0,18; 1,15]	0,51 [0,23; 1,16]	-0,06 [-0,12; 0,01]	0,27 [0,09; 0,78]	I-Det	129	15 (11,6)	32	51					<b>Woche 52</b>								IDe g	132	13 (9,8)	28	23	0,56 [0,25;	0,67 [0,34;	-0,05 [-0,13;	0,20 [0,08;	
				Effektschätzer [95 %-KI]																																																									
N	n (%)	E	R	OR	RR	RD	Rate Ratio																																																						
<b>Woche 26</b>																																																													
IDe g	132	8 (6,1)	11	17	0,46 [0,18; 1,15]	0,51 [0,23; 1,16]	-0,06 [-0,12; 0,01]	0,27 [0,09; 0,78]																																																					
I-Det	129	15 (11,6)	32	51																																																									
<b>Woche 52</b>																																																													
IDe g	132	13 (9,8)	28	23	0,56 [0,25;	0,67 [0,34;	-0,05 [-0,13;	0,20 [0,08;																																																					

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<table border="1" data-bbox="255 528 965 799"> <tr> <td data-bbox="255 528 517 608">I- Det</td> <td data-bbox="517 528 629 608">19 (14,7)</td> <td data-bbox="629 528 741 608">65 61</td> <td data-bbox="741 528 853 608">1,25]</td> <td data-bbox="853 528 965 608">1,30]</td> <td data-bbox="965 528 1077 608">0,03]</td> <td data-bbox="1077 528 1189 608">0,54]</td> </tr> <tr> <td colspan="7" data-bbox="255 608 965 799">           E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec;            IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl            Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;            OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patienten-            jahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko         </td> </tr> </table> <p data-bbox="255 874 1077 1380">           Unter Insulin degludec wurden während der ersten 26 Wochen bei etwa halb so vielen Kindern und Jugendlichen symptomatische Hyperglykämien mit Ketose verzeichnet wie unter Insulin detemir (Anteil: 6,1 % vs. 11,6 %; Rate pro 100 Patientenjahre: 17 vs. 51). Dabei war die Rate an symptomatischen Hyperglykämien mit Ketose mit Insulin degludec statistisch signifikant geringer als mit Insulin detemir (-73 %) (Rate Ratio: 0,27 [95 %-KI: 0,09; 0,78]). Dieses Ergebnis wurde auch nach 52 Wochen bestätigt. Die Rate an symptomatischen Hyperglykämien mit Ketose mit Insulin degludec nach 52 Wochen war statistisch signifikant geringer als mit Insulin detemir         </p>	I- Det	19 (14,7)	65 61	1,25]	1,30]	0,03]	0,54]	E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patienten- jahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko							
I- Det	19 (14,7)	65 61	1,25]	1,30]	0,03]	0,54]										
E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patienten- jahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko																

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																														
	<p>(-80 %) (Rate Ratio: 0,20 [95 %-KI: 0,08; 0,54]). Diese Ergebnisse bestätigen und bekräftigen die im Dossier beschriebenen Ergebnisse zu Hyperglykämien mit Ketosen.</p> <p>Tabelle 2: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für symptomatische Hyperglykämien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [10]</p> <table border="1" data-bbox="259 861 967 1380"> <thead> <tr> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">n (%)</th> <th rowspan="2">E</th> <th rowspan="2">R</th> <th colspan="4">Effektschätzer [95 %-KI]</th> </tr> <tr> <th>OR</th> <th>RR</th> <th>RD</th> <th>Rate Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8"><b>Woche 26</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">IDe g</td> <td>116</td> <td rowspan="2">403</td> <td rowspan="2">0</td> <td rowspan="2">0,74 [0,34; 1,64]</td> <td rowspan="2">0,97 [0,89; 1,05]</td> <td rowspan="2">-0,03 [-0,10; 0,05]</td> <td rowspan="2">0,78 [0,54; 1,12]</td> </tr> <tr> <td>132 (87,9)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">I- Det</td> <td>117</td> <td rowspan="2">530</td> <td rowspan="2">5</td> <td rowspan="2">0,74 [0,34; 1,64]</td> <td rowspan="2">0,97 [0,89; 1,05]</td> <td rowspan="2">-0,03 [-0,10; 0,05]</td> <td rowspan="2">0,78 [0,54; 1,12]</td> </tr> <tr> <td>129 (90,7)</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><b>Woche 52</b></td> </tr> </tbody> </table>	N	n (%)	E	R	Effektschätzer [95 %-KI]				OR	RR	RD	Rate Ratio	<b>Woche 26</b>								IDe g	116	403	0	0,74 [0,34; 1,64]	0,97 [0,89; 1,05]	-0,03 [-0,10; 0,05]	0,78 [0,54; 1,12]	132 (87,9)	I- Det	117	530	5	0,74 [0,34; 1,64]	0,97 [0,89; 1,05]	-0,03 [-0,10; 0,05]	0,78 [0,54; 1,12]	129 (90,7)	<b>Woche 52</b>								
N	n (%)					E	R	Effektschätzer [95 %-KI]																																								
		OR	RR	RD	Rate Ratio																																											
<b>Woche 26</b>																																																
IDe g	116	403	0	0,74 [0,34; 1,64]	0,97 [0,89; 1,05]	-0,03 [-0,10; 0,05]	0,78 [0,54; 1,12]																																									
	132 (87,9)																																															
I- Det	117	530	5	0,74 [0,34; 1,64]	0,97 [0,89; 1,05]	-0,03 [-0,10; 0,05]	0,78 [0,54; 1,12]																																									
	129 (90,7)																																															
<b>Woche 52</b>																																																

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	<table border="1" data-bbox="255 528 965 762"> <tr> <td>IDeg</td> <td>132</td> <td>405</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>132 (1004886</td> <td>7</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,76</td> </tr> <tr> <td></td> <td>)</td> <td></td> <td>n.k.</td> <td>n.k.</td> <td>n.k.</td> <td>[0,54;</td> </tr> <tr> <td>I-Det</td> <td>129</td> <td>539</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1,09]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>129 (1005788</td> <td>7</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p data-bbox="255 767 965 986">E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.k.: nicht kalkulierbar; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p data-bbox="255 1062 1084 1391">Symptomatische Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;200 mg/dl sind in Studie NN1250-3561 während der ersten 26 Wochen bei der Mehrzahl der Patienten aufgetreten. Die Anzahl der Ereignisse gemessen an der Rate pro 100 Patientenjahre war unter Insulin degludec geringer (-22 %) als unter Insulin detemir, allerdings war dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant (Rate Ratio: 0,78 [95 %-KI 0,54; 1,12]) bzw. es zeigt sich kein</p>	IDeg	132	405						132 (1004886	7				0,76		)		n.k.	n.k.	n.k.	[0,54;	I-Det	129	539				1,09]		129 (1005788	7						)						
IDeg	132	405																																										
	132 (1004886	7				0,76																																						
	)		n.k.	n.k.	n.k.	[0,54;																																						
I-Det	129	539				1,09]																																						
	129 (1005788	7																																										
	)																																											

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>				
	<p>statistisch signifikanter Unterschied.</p> <p>Dagegen sind symptomatische Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;200 mg/dl in Studie NN1250-3561 innerhalb des Zeitraums von 52 Wochen bei allen Patienten aufgetreten. Dementsprechend sind Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz nicht kalkulierbar. Die Anzahl der Ereignisse gemessen an der Rate pro 100 Patientenjahre war unter Insulin degludec geringer (-24 %) als unter Insulin detemir, allerdings statistisch nicht signifikant (Rate Ratio: 0,76 [95 %-KI 0,54; 1,09]).</p> <p><i>Subgruppenanalysen:</i></p> <p>Tabelle 3: Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe pro Endpunkt in Studie NN1250-3561 [10]</p> <table border="1" data-bbox="259 1279 958 1391"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Subgruppenmerkmal</th> <th>Subgruppenausprägung</th> <th>Interaktionstest (p-Wert)</th> </tr> </thead> </table>	Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Subgruppenausprägung	Interaktionstest (p-Wert)	
Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Subgruppenausprägung	Interaktionstest (p-Wert)			

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<table border="1" data-bbox="259 536 958 983"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>Woche 26</th> <th>Woche 52</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Altersgruppe</td> <td>1-5; 6-11; 12-17 Jahre</td> <td><b>0,06</b></td> <td>0,42</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td>männlich; weiblich</td> <td>0,32</td> <td><b>0,149</b></td> </tr> <tr> <td>Symptomatische Hyperglykämie mit Ketose</td> <td>Region Europa; Japan; Nordamerika; Südafrika</td> <td>0,96</td> <td>0,9</td> </tr> <tr> <td>HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert</td> <td>&lt; 8,0 %; ≥ 8,0 %</td> <td>0,51</td> <td><b>0,003</b></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="259 1062 1093 1311">Für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien mit Ketose ergaben sich zwei Hinweise auf Interaktion für die Subgruppen Alter zu Woche 26 (p=0,06) und Geschlecht zu Woche 52 (p=0,149) und ein Beleg für Interaktion für die Subgruppe HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert zu Woche 52 (p=0,003).</p>			Woche 26	Woche 52	Altersgruppe	1-5; 6-11; 12-17 Jahre	<b>0,06</b>	0,42	Geschlecht	männlich; weiblich	0,32	<b>0,149</b>	Symptomatische Hyperglykämie mit Ketose	Region Europa; Japan; Nordamerika; Südafrika	0,96	0,9	HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert	< 8,0 %; ≥ 8,0 %	0,51	<b>0,003</b>	
		Woche 26	Woche 52																			
Altersgruppe	1-5; 6-11; 12-17 Jahre	<b>0,06</b>	0,42																			
Geschlecht	männlich; weiblich	0,32	<b>0,149</b>																			
Symptomatische Hyperglykämie mit Ketose	Region Europa; Japan; Nordamerika; Südafrika	0,96	0,9																			
HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert	< 8,0 %; ≥ 8,0 %	0,51	<b>0,003</b>																			

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																								
<p>Tabelle 4: Ergebnisse für symptomatische Hyperglykämien mit Ketose stratifiziert nach Altersgruppe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [10]</p> <table border="1" data-bbox="250 699 965 1375"> <thead> <tr> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">n (%)</th> <th rowspan="2">E</th> <th rowspan="2">R</th> <th colspan="4">Effektschätzer [95 %-KI]</th> </tr> <tr> <th>OR</th> <th>RR</th> <th>RD</th> <th>Rate Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8"><b>Woche 26</b></td> </tr> <tr> <td colspan="8"><b>1-5 Jahre</b></td> </tr> <tr> <td>IDe g</td> <td>31</td> <td>3 (9,7)</td> <td>6</td> <td>40</td> <td>0,42 [0,09; 2,07]</td> <td>0,45 [0,12; 1,64]</td> <td>-0,12 [-0,30; 0,07]</td> <td>0,67 [0,13; 3,29]</td> </tr> <tr> <td>I-Det</td> <td>28</td> <td>6 (21,4)</td> <td>7</td> <td>52</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8"><b>6-11 Jahre</b></td> </tr> <tr> <td>IDe g</td> <td>52</td> <td>4 (7,7)</td> <td>4</td> <td>15</td> <td>1,53 [0,31; 7,70]</td> <td>1,44 [0,33; 6,23]</td> <td>0,02 [-0,08; 0,12]</td> <td>0,99 [0,17; 5,73]</td> </tr> <tr> <td>I-Det</td> <td>52</td> <td>3 (5,8)</td> <td>6</td> <td>23</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		N	n (%)	E	R	Effektschätzer [95 %-KI]				OR	RR	RD	Rate Ratio	<b>Woche 26</b>								<b>1-5 Jahre</b>								IDe g	31	3 (9,7)	6	40	0,42 [0,09; 2,07]	0,45 [0,12; 1,64]	-0,12 [-0,30; 0,07]	0,67 [0,13; 3,29]	I-Det	28	6 (21,4)	7	52					<b>6-11 Jahre</b>								IDe g	52	4 (7,7)	4	15	1,53 [0,31; 7,70]	1,44 [0,33; 6,23]	0,02 [-0,08; 0,12]	0,99 [0,17; 5,73]	I-Det	52	3 (5,8)	6	23					
N	n (%)					E	R	Effektschätzer [95 %-KI]																																																																		
		OR	RR	RD	Rate Ratio																																																																					
<b>Woche 26</b>																																																																										
<b>1-5 Jahre</b>																																																																										
IDe g	31	3 (9,7)	6	40	0,42 [0,09; 2,07]	0,45 [0,12; 1,64]	-0,12 [-0,30; 0,07]	0,67 [0,13; 3,29]																																																																		
I-Det	28	6 (21,4)	7	52																																																																						
<b>6-11 Jahre</b>																																																																										
IDe g	52	4 (7,7)	4	15	1,53 [0,31; 7,70]	1,44 [0,33; 6,23]	0,02 [-0,08; 0,12]	0,99 [0,17; 5,73]																																																																		
I-Det	52	3 (5,8)	6	23																																																																						

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<table border="1" data-bbox="259 536 965 1002"> <tr> <td colspan="8">12-17 Jahre</td> </tr> <tr> <td>IDeg</td> <td>49</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>0,13</td> <td>0,17</td> <td>-0,10</td> <td>0,04</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>(2,0)</td> <td></td> <td></td> <td>[0,01;</td> <td>[0,02;</td> <td>[-0,20; -</td> <td>[0,00;</td> </tr> <tr> <td>IDet</td> <td>49</td> <td>(12,</td> <td>19</td> <td>82</td> <td>1,16]</td> <td>1,33]</td> <td>0,00]</td> <td>0,56]</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>2)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p data-bbox="259 798 965 1002">E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.k.: nicht kalkulierbar; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p data-bbox="259 1082 1093 1399">Raten und Anzahl der Patienten mit Ereignissen waren sehr gering. In der Altersgruppe der 12-17 Jährigen traten während 26 Wochen unter Insulin degludec signifikant weniger symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen (-96 %) auf als unter Insulin detemir (Rate Ratio: 0,04 [95 %-KI 0,00; 0,56]). Unter Insulin degludec waren diese in den anderen Altersgruppen ebenfalls geringer als unter Insulin detemir, jedoch statistisch nicht signifikant. Die</p>	12-17 Jahre								IDeg	49	1	1	4	0,13	0,17	-0,10	0,04			(2,0)			[0,01;	[0,02;	[-0,20; -	[0,00;	IDet	49	(12,	19	82	1,16]	1,33]	0,00]	0,56]			2)							
12-17 Jahre																																														
IDeg	49	1	1	4	0,13	0,17	-0,10	0,04																																						
		(2,0)			[0,01;	[0,02;	[-0,20; -	[0,00;																																						
IDet	49	(12,	19	82	1,16]	1,33]	0,00]	0,56]																																						
		2)																																												

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																					
	<p>Daten zu Woche 52 zeigen keine signifikante Interaktion. Novo Nordisk geht davon aus, dass dieser Unterschied zwischen den Altersgruppen durch die sehr geringe Fallzahl und somit zufallsbedingt ist und keine klinisch relevante Effektmodifikation der Altersgruppen bezüglich dieses Endpunkts vorliegt.</p> <p>Tabelle 5: Ergebnisse für symptomatische Hyperglykämien mit Ketose stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [10]</p> <table border="1" data-bbox="250 973 963 1315"> <thead> <tr> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">n (%)</th> <th rowspan="2">E</th> <th rowspan="2">R</th> <th colspan="4">Effektschätzer [95 %-KI]</th> </tr> <tr> <th>OR</th> <th>RR</th> <th>RD</th> <th>Rate Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8"><b>Woche 52</b></td> </tr> <tr> <td colspan="8">männlich</td> </tr> <tr> <td>IGe</td> <td>71</td> <td>4 (5,6)</td> <td>8</td> <td>12</td> <td>0,26 [0,07;</td> <td>0,38 [0,13;</td> <td>-0,09 [-0,19;</td> <td>0,09 [0,02;</td> </tr> </tbody> </table>	N	n (%)	E	R	Effektschätzer [95 %-KI]				OR	RR	RD	Rate Ratio	<b>Woche 52</b>								männlich								IGe	71	4 (5,6)	8	12	0,26 [0,07;	0,38 [0,13;	-0,09 [-0,19;	0,09 [0,02;	
N	n (%)					E	R	Effektschätzer [95 %-KI]																															
		OR	RR	RD	Rate Ratio																																		
<b>Woche 52</b>																																							
männlich																																							
IGe	71	4 (5,6)	8	12	0,26 [0,07;	0,38 [0,13;	-0,09 [-0,19;	0,09 [0,02;																															

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="250 529 309 644">I- Det</td> <td data-bbox="318 529 519 644">11 74 (14, 30 48 9)</td> <td data-bbox="528 529 645 561">0,91]</td> <td data-bbox="654 529 770 561">1,14]</td> <td data-bbox="779 529 896 561">0,00]</td> <td data-bbox="904 529 1021 561">0,50]</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="250 651 1021 695">weiblich</td> </tr> <tr> <td data-bbox="250 702 309 817">IDe g</td> <td data-bbox="318 702 519 817">9 61 (14, 20 38 8)</td> <td data-bbox="528 766 645 861">1,21 [0,39; 3,78]</td> <td data-bbox="654 766 770 861">1,47 [0,62; 3,49]</td> <td data-bbox="779 766 896 861">0,00 [-0,13; 0,13]</td> <td data-bbox="904 766 1021 861">0,44 [0,12; 1,56]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="250 823 309 938">I- Det</td> <td data-bbox="318 823 519 938">8 55 (14, 35 78 5)</td> <td colspan="4"></td> </tr> </table> <p data-bbox="250 944 1021 1155">E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.k.: nicht kalkulierbar; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p data-bbox="250 1161 1021 1364">Bei den männlichen Patienten traten unter Insulin degludec signifikant weniger symptomatische Hyperglykämien mit Ketose (-91 %) auf als unter Insulin detemir (Rate Ratio: 0,09 [95 %-KI 0,02; 0,50]). Bei den weiblichen Patienten traten ebenfalls weniger Ereignisse auf,</p>	I- Det	11 74 (14, 30 48 9)	0,91]	1,14]	0,00]	0,50]	weiblich						IDe g	9 61 (14, 20 38 8)	1,21 [0,39; 3,78]	1,47 [0,62; 3,49]	0,00 [-0,13; 0,13]	0,44 [0,12; 1,56]	I- Det	8 55 (14, 35 78 5)					
I- Det	11 74 (14, 30 48 9)	0,91]	1,14]	0,00]	0,50]																					
weiblich																										
IDe g	9 61 (14, 20 38 8)	1,21 [0,39; 3,78]	1,47 [0,62; 3,49]	0,00 [-0,13; 0,13]	0,44 [0,12; 1,56]																					
I- Det	8 55 (14, 35 78 5)																									

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																					
	<p>die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Es existiert keine Evidenz für einen geschlechtsspezifischen Effekt von Insulin degludec. Novo Nordisk geht davon aus, dass hier eine zufallsbedingte Interaktion vorliegt. Eine Effektmodifikation bezüglich des Geschlechts auf diesen Endpunkt lässt sich daraus nicht ableiten.</p> <p>Tabelle 6: Ergebnisse für symptomatische Hyperglykämien mit Ketose stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561 [10]</p> <table border="1" data-bbox="259 986 965 1326"> <thead> <tr> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">n (%)</th> <th rowspan="2">E</th> <th rowspan="2">R</th> <th colspan="4">Effektschätzer [95 %-KI]</th> </tr> <tr> <th>OR</th> <th>RR</th> <th>RD</th> <th>Rate Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8"><b>Woche 52</b></td> </tr> <tr> <td colspan="8">HbA<sub>1c</sub> &lt;8 %</td> </tr> <tr> <td>IDe g</td> <td>55</td> <td>3 (5,5)</td> <td>11</td> <td>22</td> <td>1,95 [0,26;</td> <td>0,86 [0,20;</td> <td>-0,01 [-0,09;</td> <td>2,80 [0,28;</td> </tr> </tbody> </table>	N	n (%)	E	R	Effektschätzer [95 %-KI]				OR	RR	RD	Rate Ratio	<b>Woche 52</b>								HbA <sub>1c</sub> <8 %								IDe g	55	3 (5,5)	11	22	1,95 [0,26;	0,86 [0,20;	-0,01 [-0,09;	2,80 [0,28;	
N	n (%)					E	R	Effektschätzer [95 %-KI]																															
		OR	RR	RD	Rate Ratio																																		
<b>Woche 52</b>																																							
HbA <sub>1c</sub> <8 %																																							
IDe g	55	3 (5,5)	11	22	1,95 [0,26;	0,86 [0,20;	-0,01 [-0,09;	2,80 [0,28;																															

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																								
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;"> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">I- Det</td> <td style="padding: 2px;">4 63</td> <td style="padding: 2px;">5 (6,3)</td> <td style="padding: 2px;">10</td> <td style="padding: 2px;">14,93]</td> <td style="padding: 2px;">3,67]</td> <td style="padding: 2px;">0,08]</td> <td style="padding: 2px;">28,15]</td> </tr> </table> </td> <td colspan="7"></td> </tr> <tr> <td colspan="8" style="padding: 5px;">HbA<sub>1c</sub> ≥ 8 %</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">IDeg</td> <td style="padding: 5px;">10</td> <td colspan="6"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">g</td> <td style="padding: 5px;">77</td> <td style="padding: 5px;">(13, 17</td> <td style="padding: 5px;">24</td> <td style="padding: 5px;">0,38</td> <td style="padding: 5px;">0,57</td> <td style="padding: 5px;">-0,10</td> <td style="padding: 5px;">0,10</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="padding: 5px;">0)</td> <td></td> <td style="padding: 5px;">[0,15;</td> <td style="padding: 5px;">[0,28;1,1</td> <td style="padding: 5px;">[-0,22;</td> <td style="padding: 5px;">[0,03;</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="padding: 5px;">0,99]</td> <td style="padding: 5px;">9]</td> <td style="padding: 5px;">0,03]</td> <td style="padding: 5px;">0,33]</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">I- Det</td> <td style="padding: 5px;">15 66</td> <td style="padding: 5px;">(22, 60</td> <td style="padding: 5px;">109</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="padding: 5px;">7)</td> <td></td> <td colspan="4"></td> </tr> </table> <p style="padding: 5px;">E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.k.: nicht kalkulierbar; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p style="padding: 5px;">Bei Patienten, die zu Beginn der Studie einen HbA<sub>1c</sub>-Wert ≥ 8,0 % aufwiesen, traten unter Insulin degludec signifikant weniger symptomatische Hyperglykämien mit Ketose (-90 %) auf als unter Insulin detemir (Rate Ratio: 0,10 [95 %-KI 0,03; 0,33]). Bei Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert</p>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">I- Det</td> <td style="padding: 2px;">4 63</td> <td style="padding: 2px;">5 (6,3)</td> <td style="padding: 2px;">10</td> <td style="padding: 2px;">14,93]</td> <td style="padding: 2px;">3,67]</td> <td style="padding: 2px;">0,08]</td> <td style="padding: 2px;">28,15]</td> </tr> </table>	I- Det	4 63	5 (6,3)	10	14,93]	3,67]	0,08]	28,15]								HbA <sub>1c</sub> ≥ 8 %								IDeg	10							g	77	(13, 17	24	0,38	0,57	-0,10	0,10			0)		[0,15;	[0,28;1,1	[-0,22;	[0,03;					0,99]	9]	0,03]	0,33]	I- Det	15 66	(22, 60	109							7)						
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;">I- Det</td> <td style="padding: 2px;">4 63</td> <td style="padding: 2px;">5 (6,3)</td> <td style="padding: 2px;">10</td> <td style="padding: 2px;">14,93]</td> <td style="padding: 2px;">3,67]</td> <td style="padding: 2px;">0,08]</td> <td style="padding: 2px;">28,15]</td> </tr> </table>	I- Det	4 63	5 (6,3)	10	14,93]	3,67]	0,08]	28,15]																																																																		
I- Det	4 63	5 (6,3)	10	14,93]	3,67]	0,08]	28,15]																																																																			
HbA <sub>1c</sub> ≥ 8 %																																																																										
IDeg	10																																																																									
g	77	(13, 17	24	0,38	0,57	-0,10	0,10																																																																			
		0)		[0,15;	[0,28;1,1	[-0,22;	[0,03;																																																																			
				0,99]	9]	0,03]	0,33]																																																																			
I- Det	15 66	(22, 60	109																																																																							
		7)																																																																								

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>&lt;8,0 % war kein Unterschied zu verzeichnen. Nach 26 Wochen gab es keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Eine Effektmodifikation durch den HbA<sub>1c</sub> Ausgangswert konnte ebenfalls weder bei Woche 26 noch bei Woche 52 für den Endpunkt „Hyperglykämie mit Ketose (unabhängig von Symptomatik)“ festgestellt werden(vgl. Modul 4E).</p> <p>Das Ergebnis dieser Interaktionsanalyse ist getrieben durch die Ergebnisse der Gruppe HbA<sub>1c</sub> &lt;8% und die geringe Anzahl an Ereignissen in dieser Gruppe. Diese Gruppe zeigt eine Imbalance an Patienten mit Ereignissen (n) und der Anzahl und Rate an Ereignissen bei Patienten mit Insulin degludec.</p> <p>Zwei (2) der 3 Patienten mit Insulin degludec erlebten je 4 und 6 Ereignisse. Dies ist im Insulin detemir Arm nicht zu beobachten. Dieser Unterschied führt dazu, dass das Rate Ratio (basierend auf dem negativ-binominalen Model) höher als 1 ist (RR 2,80). Das Rate Ratio ist dabei allerdings nicht signifikant. Zudem ist das Konfidenzintervall</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sehr breit (spricht für eine geringe statistische Validität des Ergebnis).</p> <p>Aus diesen Daten erklärt sich der Unterschied in dieser Interaktionsanalyse. Eine Effektmodifikation bezüglich dieses Endpunkts ist aus statistischer und medizinischer Sicht nicht gegeben.</p> <p><i>Diskussion:</i></p> <p>Die signifikanten Ergebnisse der Nachauswertung der symptomatischen Hyperglykämien mit Ketose (73% geringere Rate nach 26 Wochen, Rate Ratio 0,78 [95% KI: 0,54; 1,12]; 80 % geringere Rate nach 52 Wochen, Rate Ratio: 0,20 [95 %-KI: 0,08; 0,54]) bekräftigen wiederum den Vorteil von Insulin degludec gegenüber Insulin detemir hinsichtlich Hyperglykämien mit Ketosen (64% geringere Rate nach 26 Wochen, Rate Ratio: 0.36 [95% KI: 0.17; 0.76]; 59 % geringere Rate nach 52 Wochen, Rate Ratio: 0,41 [95 %-KI: 0,22; 0,78]).</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die signifikante Reduktion von Hyperglykämien mit Keto- se unter Insulin degludec gegenüber Insulin detemir in Studie NN1250-3561 demonstriert einen Vorteil von Insu- lin degludec gegenüber anderen langwirksamen Insuli- nanaloga hinsichtlich der Risikokonstellation für diabeti- sche Ketoazidosen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Novo Nordisk erachtet den Endpunkt „Hyperglykämien mit Ketosen“ definiert durch eine Blutmessung und das um -64% (nach 26 Wochen) bzw. -59 % (nach 52 Wo- chen) signifikant geringere Risiko einer Hyperglykämie mit Ketose als patientenrelevant. Die Daten der hier dar- gestellten zusätzlichen Auswertung bestärken und unter- streichen das Ergebnis der ersten Analyse.</p> <p>Insgesamt ergibt sich aus der Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin detemir jeweils in Kombinati-</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	on mit Insulin Aspart daher ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	
S. 16, Zeile 18ff, S. 36- 37	<p><u>Punkt 2) Subgruppenanalyse: Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) stratifiziert nach Geschlecht</u></p> <p>Anmerkung: Das IQWiG führt aus: „Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.“ [1] Deshalb war laut IQWiG eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei männlichen und weiblichen Kindern und Jugendlichen sinnvoll.</p>	<p>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).</p> <p>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: 0,003<sup>2</sup>). Nach 26 Wochen wies der Effekt bereits in die gleiche Richtung mit einem identischen Effektschätzer für das relative Risiko, das Ergebnis war jedoch weniger präzise und nicht statistisch signifikant (Mädchen: RR = 5,92 [0,73; 48,05), p = 0,058; Jungen: RR 0,61</p>

<sup>2</sup> eigene Berechnung des IQWiG aus Meta-Analyse (Cochrans Q-Test)

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Jungen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit ergibt sich für Jungen kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir. Ein größerer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</p> <p>Für Mädchen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Insulin degludec. Hieraus ergäbe sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Insulin degludec bei Mädchen. Allerdings wird das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse erkennbar auch durch die Ereignisse im Insulin detemir-Arm der Studie getrieben. Aus anderen Evidenzquellen gibt es zwar kein Anzeichen</p>	<p>[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<sup>2,3,4</sup>.</p> <p>Bei differenzierter Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Insulin degludec-Arm (insgesamt 16 SUE bei 12 Mädchen) ist festzustellen, dass hiervon 7 Ereignisse als Stoffwechselentgleisungen 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 Abset-</p>

<sup>3</sup> 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](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie); [abgerufen: 24. Juli 2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000203

<sup>4</sup> Fachinformation Insulin detemir (Levemir®), Stand: Mai 2015

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für einen derartigen geschlechtsspezifischen Effekt von Insulin detemir, der Effekt sei jedoch so ausgeprägt, dass sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden durch Insulin degludec bei Mädchen ergäbe. [1]</p> <p>Novo Nordisk führt dazu aus:</p> <p>Wie im Studienbericht der Studie NN1250-3561 beschrieben wurden 16 SUE unter Insulin degludec bei 12 Mädchen berichtet. Sieben (7) Ereignisse wurden als Stoffwechselentgleisungen klassifiziert. Bei den anderen 9 SUE handelte es sich um isolierte Ereignisse, die nur einmal in der Studienpopulation von 155 Mädchen im gesamten Verlauf der Studie berichtet wurden.</p> <p>Diese 9 isolierten Ereignisse bestanden in der Mehrzahl aus verschiedenen Formen von Infektionen, die prinzipiell bei Kindern und Jugendlichen beobachtet werden können, sowie aus Ereignissen wie Verstopfung, Vergiftung mit einem anderem Medikament, versehentliche Überdosierung und Krampfanfall in Zusammenhang mit kindlichen Epilepsie. Es ist wichtig hervorzuheben, dass von</p>	<p>zung der Studienmedikation.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Prüfarzten alle 9 SUE (bis auf die versehentliche Überdosierung) als „ohne Bezug“ (unrelated) zu Insulin degludec klassifiziert wurden. Zu betonen ist außerdem, dass keines dieser SUE zu einer permanenten Absetzung der Studienmedikation geführt hat.</p> <p>Die 7 mit Stoffwechsellstörungen assoziierten SUE bei Mädchen mit Insulin degludec gliedern sich folgendermaßen auf:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ein Mädchen berichtete 2 SUE:<ul style="list-style-type: none"><li>o Hyperglykämie mit Ketose</li><li>o Diese entwickelte sich zu einer schwachen Ketoazidose. Der Grund war eine virale Infektion und Dehydrierung</li></ul></li><li>- Vier Mädchen berichteten 5 Episoden von Hypoglykämie, wobei bei 4 dieser 5 Episoden von Hypoglykämie nach einer Dosis mit Insulin aspart (schnellwirkendem Mahlzeiteninsulin) auftraten. In diesen Fällen ist wahrscheinlich, dass die Hy-</li></ul>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>poglykämie durch Bolusinsulin verursacht wurde (und nicht durch das zu bewertende Basalinsulin Insulin degludec).</p> <p>In der Insulin detemir Mädchen-Gruppe wurden von 2 Mädchen 6 SUE berichtet. Eine Patientin erlebte 2 SUE (hypoglykämischer Anfall), die zu einem permanenten Absetzen von Insulin detemir geführt hatten. Die andere Patientin erlebte 4 SUE (3x erhöhte Ketonwerte, 1x Dehydrierung).</p> <p>Betrachtet man nur die Ereignisse, die mit Stoffwechsellentgleisungen assoziiert wurden, stehen 7 SUE bei 5 Mädchen mit Insulin degludec 6 SUE bei 2 Mädchen mit Insulin detemir gegenüber.</p> <p>Im Vergleich zu den SUE bei Mädchen zeigte sich ein entgegengesetztes Bild der SUE bei Jungen. Hier wurde eine niedrigere Zahl an SUE unter Insulin degludec als unter Insulin detemir berichtet. Unter Insulin degludec berichteten 6 Jungen 8 SUE, unter Insulin detemir jedoch</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berichteten 14 Jungen 16 SUE. Die Art der SUE war vergleichbar mit denen der Mädchen – die Mehrzahl waren Infektionen und gastrointestinale Beschwerden (1 SUE unter Insulin degludec und 7 SUE bei 7 Jungen unter Insulin detemir) und Stoffwechsellentgleisungen (3 Jungen mit 5 SUE unter Insulin degludec und 7 Jungen mit 7 SUE unter Insulin detemir).</p> <p>Betrachtet man wiederum nur die Ereignisse, die mit Stoffwechsellentgleisungen assoziiert wurden, stehen bei den Jungen 5 SUE unter Insulin degludec 7 SUE unter Insulin detemir gegenüber.</p> <p>Insgesamt stand der erhöhten Rate an SUE unter Insulin degludec bei Mädchen eine vergleichbar erhöhte Rate an SUE bei Jungen unter Insulin detemir gegenüber.</p> <p>Wenn durch die Betrachtung der Effektmodifikation ein Einfluss - wie hier durch das Geschlecht - auf bestimmte Ereignisse festgestellt wird, die als Schaden definiert werden, ist es erforderlich zu überprüfen, um was für Ereignisse es sich handelt. Anderenfalls kann leicht ein ver-</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zerrtes Bild zum Sicherheitsprofil entstehen. Alle Daten für eine detailliertere Betrachtung lagen im Dossier vor, so dass auch vom IQWiG diese differenzierte Betrachtung hätte vorgenommen werden können. Diese Betrachtung klärt das Ergebnis der Effektmodifikation durch das weibliche Geschlecht auf.</p> <p>Wie das IQWiG ebenfalls in seinem Bericht feststellt, gibt es für Insulin detemir aus anderen Evidenzquellen keine Anzeichen für einen geschlechtsspezifischen Effekt hinsichtlich des Auftretens von SUE [1]. Weiterhin gibt es keinerlei Evidenz oder Erklärung bzgl. Wirkmechanismus, Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik, die einen geschlechtsspezifischen Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin detemir vermuten oder erklären lassen würde.</p> <p>Ein weiterer Aspekt in der Bewertung der Ergebnisse dieser Sgruppenanalyse ist, dass sich sowohl in der Gesamtrate der SUE, als auch im Anteil der Patienten mit SUE (Insulin degludec vs. Insulin detemir: Woche 26:</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6,9 % vs. 6,3 %; Woche 52: 10,3 % vs. 9,1 %) kein Unterschied zwischen Insulin degludec und Insulin detemir zeigte (Relatives Risiko: Woche 26: 1,10 [95 %-KI 0,50; 2,42]; Woche 52: 1,13 [95 %-KI 0,60; 2,15]).</p> <p><u>Kein genereller Unterschied zwischen Mädchen und Jungen bei SUE</u></p> <p>Es gibt keine wissenschaftliche Evidenz für einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Wirkung von Insulin oder gar einen protektiven Effekt von Insulin detemir bei Mädchen. Deswegen wird auch in anderen Studien bei Kindern eine solche Auswertung nicht vorgenommen.</p> <p>In der Insulin detemir vs NPH-Insulin Studie [11] waren die SUE-Raten vergleichbar in der Dimension (9,5 Insulin detemir vs 14,7 NPH-Insulin pro 100 Patientenjahre); nach Geschlechtern differenziert wurde nicht.</p> <p>In der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Stu-</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die NN1250-3561, lagen die SUE-Raten pro 100 Patientenjahre bei 15 (Insulin degludec) und bei 16 (Insulin detemir). Die SUE-Raten pro 100 Patientenjahre (Insulin degludec vs. Insulin detemir) liegen mit 17 vs 18 nach Woche 26 und 15 vs. 16 nach Woche 52 insgesamt also in einem erwartungsgemäßen Rahmen.</p> <p>Allerdings gibt es Hinweise, dass Mädchen/Frauen eine höhere Anzahl von UE und SUE unabhängig von der Medikation erfahren. Eine Studie aus dem Jahr 2014 zeigt dies ebenfalls für die diabetische Ketoazidose auf: Die mittlere Rate für diabetische Ketoazidose betrug 4,81 pro 100 Patientenjahre (95 % Konfidenzintervall 4,50-5,14, <math>p &lt; 0,0001</math>) und war höher bei Mädchen mit 5,35 (95 % KI 4,88-5,86) als bei Jungen mit 4,33 (95 % KI 3,94-4,76), <math>p = 0,002</math> [12].</p> <p>Vor diesem Hintergrund wäre es eigentlich zu erwarten, dass die Rate an SUE in der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie NN1250-3561 bei Mädchen höher als bei Jungen ausfällt: dies ist jedoch nicht der Fall</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei Insulin detemir. Gleichzeitig ist die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre bei Mädchen im Insulin detemir Arm extrem niedrig (6 nach Woche 26 und 9 nach Woche 52) (im Vergleich zu anderen Studien).</p> <p>Es ist weiterhin bekannt, dass Mädchen ab Eintritt in die Pubertät häufiger UE und SUE erleben [12]. Aus diesem Grund wird oftmals eine Analyse, unterteilt in Altersgruppen, durchgeführt. Dies wurde ebenfalls für Insulin degludec durchgeführt und im Dossier beschrieben. Bei der Subgruppenanalyse nach Alter konnte kein Unterschied der SUE zwischen Insulin degludec und Insulin detemir festgestellt werden.</p> <p>Es ist noch einmal zu bekräftigen, dass es keine Evidenz für einen protektiven Effekt von Insulin detemir bezüglich SUE gibt und sich die überraschend niedrigen Ereigniszahlen im Insulin detemir Arm nicht schlüssig erklären lassen. Das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse ist daher klar getrieben durch die ungewöhnlich geringe Zahl an Ereignissen unter Insulin detemir.</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>UE und SUE bei Insulin degludec für Erwachsene</u></p> <p>Im Rahmen der Zulassung von Insulin degludec wurde der Effekt des Geschlechts über alle Studien hinweg durch die EMA betrachtet und es konnten keine unerwarteten Ergebnisse oder klinisch relevanten Ergebnisse gefunden werden.</p> <p>Dies bestätigt das Sicherheitsprofil von Insulin degludec und bekräftigt die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu SUE bei Mädchen als klinisch und statistisch nicht aussagekräftig.</p> <p><u>Aussagekraft Subgruppenanalyse</u></p> <p>Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht eine recht hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen,</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt (<math>\alpha</math>-Fehler). Gemäß des allgemeinen Methodenpapier des IQWiG sind methodische Limitationen (geringe Power, multiples Testen, kein Beweischarakter) bei der Bewertung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zu berücksichtigen: „Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sollten unter Beachtung der drei oben angesprochenen Aspekte in Bewertungen einfließen und nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren“. [13]</p> <p>Dies bestätigt das IQWiG selber, und stuft deswegen die Ergebnissicherheit von Hinweis auf Anhaltspunkt herab, kommt aber dennoch zu dem Schluss, dass Insulin degludec einen geringeren Nutzen hätte als Insulin demir.</p> <p>Auch die DGHO nimmt in ihrem Bericht zur Frühen Nutzenbewertung zum Thema Subgruppenbildung und geringe Fallzahlen Stellung: „...<i>Fragwürdig ist die Subgruppenbildung ebenfalls, wenn die Anzahl der betroffenen</i></p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Patienten sehr klein und von vornherein klar ist, dass für diese kleinen Subgruppen keine vergleichenden Studien vorliegen.“ [14]</i></p> <p>Die Gesamtheit aller Fakten bestätigt, dass es keine plausible Assoziation mit dem Studienpräparat Insulin degludec hinsichtlich eines vermehrten Auftretens von SUE gibt. Gleichzeitig zeigen sie an, dass das Ungleichgewicht_in der Anzahl der SUE bei Mädchen nach 52 Wochen ein weder klinisch noch statistisch aussagekräftiges und relevantes Ergebnis ist. In der Betrachtung der einzelnen SUE wurden zudem keine Muster oder Häufungen entdeckt, die auf ein Sicherheitsrisiko deuten können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Bewertung der Ergebnisse aus der randomisierten Studie NN1250-3561 sollte nicht durch die Bewertung der Ergebnisse aus den post hoc Subgruppenanalysen überlagert werden. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen beruhen auf sehr geringen Fallzahlen und sind klar verur-</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sacht durch die ungewöhnlich geringe Anzahl an Ereignissen im Insulin detemir Arm. Für diese geringe Anzahl gibt es keine wissenschaftliche Evidenz und es handelt sich um eine zufallsbedingte Interaktion. Daher sind die Ergebnisse zu SUE bei Mädchen ohne klinische Untersuchung und Evaluierung in ihrer Aussagekraft sehr stark limitiert. Darüber hinaus war die Studie nicht darauf ausgelegt, Unterschiede und Signifikanzen in verschiedenen, kleinen Subgruppen nachzuweisen. Insgesamt erlauben es die Ergebnisse daher nicht, Insulin degludec mit einem insgesamt geringeren Nutzen (Schaden bei Mädchen) zu belegen.	
S. 58, Zeile 4-6	<p><u>Punkt 3) Insulinbedarf</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt aus:</p> <p><i>„Weiterhin geht der pU davon aus, dass sich der Insulinbedarf bei der Therapie mit Insulin degludec um 30 % reduziert. Dieser Abzug kann nicht nachvollzogen werden, da die Fachinformation eine Reduktion der Insulin-</i></p>	<p>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.</p> <p>In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humainsulin (Basalinsulin) als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>gabe nicht regelhaft vorsieht.“</i></p> <p>Zur potentiellen Reduktion der Dosis bei einer Behandlung mit Insulin degludec bei Kindern und Jugendlichen kann man der Fachinformation (Kapitel 5.1) Folgendes entnehmen:</p> <p><i>Die einmal tägliche Gabe von Tresiba® zeigte eine ähnliche Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts zum Zeitpunkt Woche 52 und eine stärkere Senkung des Nüchternplasmaglucose-Werts (bezogen auf den Ausgangswert) gegenüber dem Vergleichspräparat Insulin detemir, das ein- oder zweimal täglich gegeben wurde. Im Vergleich zu Insulin detemir</i></p>	<p>kann.</p> <p>Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt<sup>5,6,7</sup>. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen.</p> <p>Für Insulin degludec ist gemäß Fachinformation<sup>14</sup> eine einmal tägliche Anwendung vorgesehen und der Behandlungsmodus entsprechend als „kontinuierlich, 1 x täglich“ dargestellt.</p> <p>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 Pubertät<sup>8</sup> sowie von 0,7 bis 2 I.E./kg KG für Kinder bzw. Jugendliche in der Pubertät<sup>19</sup> zu Grunde gelegt. Anhand der Bevölkerungszahlen und des Durchschnittskörpergewichts pro Altersjahr entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ wird ein</p>

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

<sup>6</sup> Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/en/).

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>wurde dies mit einer 30 % niedrigeren Tagesdosis an Tresiba® erreicht“ [15,16]</i></p> <p>Die Aussage in der Fachinformation bezieht sich auf die Dosis-Unterschiede zwischen beiden Insulinen und basiert auf den Ergebnissen der direkten Vergleichsstudie, die dem vorliegenden Nutzendossier zugrunde liegt.</p> <p>Im Modul 3 des Dossiers wird daher der auf einer solchen potentiellen Dosiseinsparung aufbauende wirtschaftliche Vorteil in den Berechnungen berücksichtigt. Dies folgt dem Ziel der realistischen Darstellung der Kostenbelastung für die Versichertengemeinschaft hervorgerufen durch Insulin degludec respektive Insulin detemir.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für eine realistische Darstellung der Kostenbelastung für die Versichertengemeinschaft hervorgerufen durch Insulin degludec respektive Insulin detemir erachtet Novo Nordisk die im Dossier vorlegte Darstellungsweise mit Berücksichtigung der Dosisreduktion von 30 % unter Insulin degludec aus oben genannten Gründen als valide und zur</p>	<p>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) 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.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bewertung heranzuziehend.	
S. 44, Zeile 7-12	<p><u>Punkt 4) Fragestellung / Einschlusskriterien</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bemängelt in seinem Bericht: <i>„Der pU unterteilt seine Fragestellung nicht in Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Da es sich hierbei jedoch um 2 verschiedene Krankheitsbilder handelt und nicht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse von Diabetes mellitus Typ 1 auf Typ 2 ausgegangen werden kann (siehe auch Bewertungsmodul II), wird der Zusatznutzen von Insulin degludec für Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 getrennt bewertet.“</i> [1]</p> <p>Novo Nordisk hat im Dossier Daten zu Typ 1 Diabetes dargestellt, da Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes 99 % der Zielpopulation ausmachen. Bei Kindern und Jugendlichen tritt fast überwiegend Typ 1 Diabetes auf [1,2]. Die Prävalenz des Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 19 Jahren wird auf etwa 30.500 geschätzt [2]. Dagegen sind derzeit nur etwa 800</p>	<p>Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers wird nicht gefolgt.</p> <p>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 Anwen-</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kinder und Jugendliche in Deutschland mit Typ 2 Diabetes diagnostiziert und weitere 800 werden als Dunkelziffer hinzu geschätzt (vergleiche Modul 3E). Von diesen 800-1.600 Kindern und Jugendlichen sind etwa 25 % insulinpflichtig [3]. Basierend auf diesen Annahmen haben von allen insulinpflichtigen Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus etwa 99 % einen Typ 1 Diabetes. Der Anteil an insulinpflichtigen Kindern und Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes berechnet sich entsprechend mit etwa 1 %.</p> <p>Novo Nordisk hat keine Studie zu Insulin degludec bei Jugendlichen und Kindern mit Typ 2 Diabetes durchgeführt. Die EMA hat in ihrer Prüfung und Zulassung, Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für jugendliche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aus Daten von jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2</p>	<p>dung 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 ausgenommen<sup>9</sup>, 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 spielt<sup>10</sup>.</p> <p>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 Kin-</p>

<sup>9</sup> Fachinformation Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>), Stand: April 2015

<sup>10</sup> Fachinformation Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) Abschnitt 5.1, Stand: April 2015

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>extrapoliert. Die EMA hat daraus folgernd entschieden und in der Fachinformation ausgeführt, dass die Ergebnisse die Anwendung von Insulin degludec bei jugendlichen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unterstützen [15,16]. Es kann somit von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse von Typ 1 Diabetes auf Typ 2 Diabetes bei Jugendlichen ausgegangen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Novo Nordisk sieht die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes auf Jugendliche mit insulinpflichtigem Typ 2 Diabetes als gegeben an.</p>	<p>dern ab 1 Jahr gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 49, Zeile 4-11	<p><u>Punkt 5) Morbidität: Änderung des HbA<sub>1c</sub> Wertes</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass der pU die Ergebnisse der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes darstelle, aber in Modul 4 E (Abschnitt 4.2.5.2) ausführe, dass dieser Endpunkt durch seine fehlende Symptomatik nicht patientenrelevant und daher auch für die Nutzenbewertung nicht relevant sei. Der pU ziehe diesen Endpunkt lediglich unterstützend zur Interpretation der Hypoglykämien mit heran. Diese Einschätzung teilt das IQWiG in dieser Nutzenbewertung nicht. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 stelle der HbA<sub>1c</sub>-Wert ein valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen dar und sei daher patientenrelevant[1].</p>	<p>Der Endpunkt <i>Änderung des HbA1c-Wertes (%) von Baseline zu Woche 26 bzw. 52</i> 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<sup>11,12</sup> und ist daher patientenrelevant.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 26 bzw. 52</i> 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]<sup>13</sup>; 52 Wochen: -0,01 [-0,20; 0,19]<sup>7</sup>).</p> <p>Ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.</p>

<sup>11</sup> 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)).

<sup>12</sup> Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. Diabet Med 2004; 21(7): 657-665

<sup>13</sup> ANOVA-Modell, adjustiert nach Behandlung Geschlecht, Region, Altersgruppe und Ausgangswert

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Novo Nordisk begrüßt die Einschätzung des IQWiG ausdrücklich, den HbA<sub>1c</sub>-Wert als ein valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 anzusehen. Darüber hinaus sieht Novo Nordisk die Gültigkeit des HbA<sub>1c</sub>-Wertes als ein valides Surrogat auch für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowohl für mikrovaskuläre, als auch makrovaskuläre Folgekomplikationen als gegeben an.</p> <p>Diese Einschätzung beruht auf den Ergebnissen der großen Langzeituntersuchungen. Prospektive Landmark-Studien bei Typ 1 (DCCT und EDIC) zeigen, dass eine schlechte glykämische Kontrolle ausgedrückt durch hohe HbA<sub>1c</sub> Werte mit dem Anstieg des Auftretens von mikrovaskulären Folgekomplikationen (Diabetische Nephropathie, Retinopathie) assoziiert ist. In der UKPD Studie konnte für Typ 2 Diabetes ebenfalls der Zusammenhang zwischen Stoffwechseleinstellung und mikrovaskulären Ereignissen gezeigt werden [17,18]. Darüber hinaus konnte in der Nachbeobachtung über 10 Jahre auch die</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Reduktion makrovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt nachgewiesen werden [19].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus den genannten Gründen stellt der HbA<sub>1c</sub> nicht nur bei Typ 1 Diabetes, sondern auch bei Typ 2 Diabetes ein valides Surrogat für Folgeerkrankungen dar.</p>	
S. 49, Zeile 12- 16	<p><u>Punkt 6) Morbidität: Änderung des Nüchternplasmaglukose (NPG) Wertes</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass der pU die Ergebnisse der Änderung des NPG-Wertes zwar darstellt, aber selbst in Modul 4 E (Abschnitt 4.2.5.2) ausführt, dass dieser Endpunkt durch seine fehlende Symptomatik nicht patientenrelevant sei und daher für die Nutzenbewertung nicht relevant sei. Diese Einschätzung des pU wird vom IQWiG geteilt.</p> <p>Bisher wurde die Änderung des NPG Wertes in früheren Nutzenbewertungen im Bereich Diabetes nicht als End-</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>punkt akzeptiert, mit der Begründung, dass der NPG Wert durch seine fehlende Symptomatik nicht patientenrelevant sei und daher nicht für die Nutzenbewertung relevant ist.</p> <p>Novo Nordisk stimmt mit dieser Einschätzung nicht überein. Aufgrund vorheriger Verfahren und der Evaluierung des NPG Wertes in Nutzenbewertungen durch G-BA und IQWiG, hat jedoch Novo Nordisk im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier die Änderung des NPG Wertes nur beschrieben.</p> <p>Eine normnahe NPG, die mit einer gegebenen Therapie zuverlässig und vorhersagbar erreicht wird, ist für eine gute Stoffwechseleinstellung ohne Hyper- und Hypoglykämien von großer Bedeutung, da mit diesem Wert in den Tag gestartet wird. Jegliche Abweichungen vom angestrebten Zielwert machen Korrekturen mit der Gefahr von konsekutiven Hyper- und Hypoglykämien notwendig und deren Konsequenzen sollten vermieden werden.</p> <p>Der NPG Wert dient als Hinweis für den Blutzuckerspiegel während der Nacht und kann somit direkt auf die Wir-</p>	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>kung des Basalinsulins zurückgeführt werden. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert wird unter anderem von der Kalorienzufuhr, dem Maß an Bewegung sowie dem Bolusinsulin beeinflusst und kann Unterschiede in der Wirksamkeit zweier Basalinsuline dadurch evtl. nicht in vollem Maße abbilden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der NPG-Wert sollte aus genannten Gründen ergänzend zum HbA<sub>1c</sub>-Wert ebenfalls berücksichtigt werden.</p>	
<p>S. 43</p>	<p><u>Punkt 7) Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Insulin degludec in Kombination mit kurz / schnell wirkendem Insulin für Jugendliche und Kinder ab 1 Jahr durch den G-BA als Humaninsulin festgelegt worden sei. Weiterhin wird ausgeführt, dass der pU von dieser, vom G-BA definierten ZVT abweiche und Insulinanaloga (lang- und kurzwirksam) als</p>	<p>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:</p> <p><u>Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr:</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Ju-</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichstherapie bestimme.</p> <p>Es ist anzumerken, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin (für Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung) mittlerweile vom G-BA bestätigt wurde [20].</p> <p>Folgerichtig sind Insulinanaloga auch bei der Kostenberechnung als Bezugsgröße anzusehen. Diese Ansicht begründet sich in der Tatsache, dass keine Einschränkung der Erstattungsfähigkeit langwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus besteht.</p> <p>Diese Ansicht ist wie folgt begründet: Grundhaltung des G-BA bezüglich Humaninsulin und Insulinanaloga ist, dass der therapeutische Nutzen von Insulinanaloga und Humaninsulin vergleichbar ist [21].</p> <p>Dies wurde auch im Rahmen der Nutzenbewertungen des</p>	<p>gendlichen und Kindern ab 1 Jahr ist Insulin. Eine Zulassung für weitere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen liegt nicht vor.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären End-</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	IQWiG aus dem Jahre 2010 festgestellt, bei der eine Gleichwertigkeit der lang wirkenden Insulinanaloga gegenüber den lang wirkenden Humaninsulinen für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen festgestellt wurde [22]. Der Abschlussbericht des IQWiG zu dieser Bewertung führte im Gegensatz zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit lang wirkenden Insulinanaloga bis heute zu keinem entsprechenden Beschluss. Darüber hinaus besteht – wie bereits erwähnt – keine Einschränkung der Erstattungsfähigkeit langwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung von Kindern und	punkten 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 <sup>14,15</sup> , auch bei Jugendlichen und Kindern <sup>16</sup> , angenommen werden. Solche Studien wurden daher, soweit übertragbar und Insulinanaloga unter Beachtung der Zulassung eingesetzt wurden, bei der Bewertung berücksichtigt.  <u>Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in der Monotherapie:</u>  Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin

<sup>14</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>15</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).

<sup>16</sup> 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](http://www.iqwig.de/download/A0801_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Kindern_und_Jugendlichen.pdf).

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jugendlichen mit Diabetes mellitus.</p> <p>Dementsprechend ist Novo Nordisk der Ansicht, dass die Kosten für Insulinanaloge für die Berechnung der Jahrestherapiekosten heranzuziehen sind.</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>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.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.</p> <p>zu 4. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovasculärer 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 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 (Behand-</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>lung 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.</p> <p><u>Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in Kombination mit anderen Antidiabetika:</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>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.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
Seite 39, Zeile 1 ff	<u>Punkt 7) BMI</u>  <u>Das IQWiG führt aus, dass der pU den Endpunkt BMI nicht als patientenrelevanten Endpunkt im Dossier darstellt. Der Endpunkt werde in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</u>  <u>Novo Nordisk beachtet den Endpunkt BMI als patientenrelevanten Endpunkt in der Nutzenbewertung.</u>	Ergänzender Endpunkt: <i>BMI-Veränderung</i>  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]; $p = 0,008^{17}$ ; 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 insgesamt für die Endpunktkategorie Morbidität, insbesondere für

<sup>17</sup> eigene Berechnung des IQWiG; t-Test

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Übergewicht und Fettleibigkeit sind als gesundheitliches Problemfeld mit rasch wachsender Bedeutung anzusehen: Übergewicht ist nachweislich als bedeutsamer Risikofaktor für Folge- und Begleiterkrankungen einzustufen [23]. Es ist der wichtigste Promotor des metabolischen Syndroms, welches wiederum mit einem hohen Arterioskleroserisiko verbunden ist [24], und für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, da es u. a. mit einem erhöhten Blutdruck sowie pathologischen Fettstoffwechsel- und Blutzuckerwerten assoziiert ist [25-28]. Diese Zusammenhänge zeigen sich zum Teil bereits bei nur marginal erhöhten Gewichts- (+ 1 kg) oder BMI-Werten (+ 1 kg/m<sup>2</sup>) [29,30]. Im Gegenzug dazu hat eine Gewichtsreduktion in Höhe von lediglich 1 kg zur Folge, dass das kardiovaskuläre Risikoprofil von übergewichtigen Patienten mit Diabetes signifikant positiv beeinflusst wird [29]. Des Weiteren ist eine Reduktion des Körpergewichts mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert, wie die Ergebnisse der Look AHEAD (Action for Health in Diabetes)-Studie zeigten [31].</u></p>	<p>die bei Diabetes mellitus Typ 1 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, kein Zusatznutzen von Insulin deglucec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humainsulin vor.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Aus den genannten Gründen ist der Endpunkt BMI patientenrelevant und sollte generell in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</u>	
S. 50- 51	<p><u>Punkt 8) Hypoglykämien: symptomatisch vs. asymptomatisch</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG schließt in seine Bewertung nur bestätigte symptomatische Hypoglykämien ein, da deren Symptome vom Patienten bemerkt würden (und daher patientenrelevant seien). [1]</p> <p>Die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung“ ist bei Erwachsenen gut untersucht, und es zeigte sich, dass die Hypoglykämie-Wahrnehmung und die physiologische Gegenregulation mit fortlaufender Dauer und Anzahl der Hypoglykämien defizient wird [32]. Hierdurch erhöht sich das Risiko für schwere Hypoglykämien um das 3- bis 6-</p>	<p>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 (<math>\leq 56</math> mg/dl bzw. <math>\leq 70</math> mg/dl) beinhaltet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen mit einem Plasmaglukosegrenzwert von <math>\leq 56</math> mg/dl vor. Auch wenn eine Analyse der Hypoglykämien mit einem niedrigeren Plasmaglukoseschwellenwert (<math>\leq 56</math> mg/dl) eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz besitzt als Auswertungen zu einem Plasmaglukoseschwellenwert <math>\leq 70</math> mg/dl, werden auch die Ergebnisse zu den a priori geplanten Auswertungen des Plasmaglukosegrenzwert <math>\leq 70</math> mg/dl dargestellt und zusammenfassend interpretiert.</p> <p>Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosegrenzwert <math>\leq 56</math> 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 (<math>\leq 56</math> mg/dl) ein Hinweis und nach 52 Wochen ein Beleg</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fache [33]. Diese Befundkonstellation zeichnet eine spezifisch und besonders gefährdete Patientenpopulation aus, bei der Hypoglykämien wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch vitales – Risiko darstellen [34-40].</p> <p>Bei der asymptomatischen Hypoglykämie handelt es sich um eine deutliche Senkung des Blutzuckerspiegels, ohne dass der Patient Symptome einer neuroendokrinen Gegenregulation zeigt [5,41,42]. Man spricht von Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen („hypoglycaemia unawareness“), d. h. einer Unfähigkeit, die Hypoglykämiesymptome wahrzunehmen. Typischerweise tritt hierbei zuerst ein Verlust der autonomen Symptome zu Gunsten der neuroglykopenischen Symptome auf, die dann dominieren [42,43]. Die Ursachen für das Entstehen einer Wahrnehmungsstörung sind mannigfaltig und beinhalten u. a. eine oder mehrere vorausgegangene Hypoglykämien [44,45] oder einen niedrig eingestellten Blutzuckerspiegel [46].</p>	<p>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.</p> <p>Auch für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosegrenzwert <math>\leq 70</math> 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).</p> <p>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 <math>&lt; 56</math> mg /dl und <math>\leq 70</math> mg/dl), bleibt dies ohne Konsequenzen für die Bewertung, ein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec gegenüber der zweckmä-</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist aus klinisch-diabetologischer Sicht daher eine gravierende Fehleinschätzung, asymptomatische Hypoglykämien zu bagatellisieren, indem solche Ereignisse nicht als Hypoglykämie berücksichtigt werden. Die Auswirkungen von Hypoglykämien sind gleich, unabhängig davon, ob es sich um symptomatische oder asymptomatische Ereignisse handelt. Beispielsweise wurden bei Patienten mit T1DM in Zusammenhang mit nächtlichen Hypoglykämien im EKG verlängerte QT-Intervalle und eine größere QT-Streuung beobachtet [47-49].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zur Nutzenbewertung sollten generell ebenfalls asymptomatische bestätigte Hypoglykämien einbezogen werden.</p>	<p>ßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ist für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien nicht belegt.</p> <p><i>Schwere Hypoglykämien</i></p> <p>Die Operationalisierung einer schweren Hypoglykämie<sup>18</sup> 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.</p> <p>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).</p> <p>Ein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ist für den Endpunkt schwere Hypoglykämien nicht belegt.</p> <p>Die weiteren vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestell-</p>

<sup>18</sup> Identische Operationalisierung für schwere Hypoglykämie im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers „nach Novo Nordisk“, „nach IQWiG“ und nach „ISPAD/ADA“

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ten 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. Nichtsymptomatische 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.</p>
S. 57, Zeile 23ff.	<p><u>Punkt 9) Verbrauch/Kosten</u> Anmerkung: In Bezug auf die Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt das IQWiG in seiner Bewertung auf eine Spanne der Insulineinheiten pro Kilogramm Körper-</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gewicht in Abhängigkeit des Alters der Kinder und Jugendlichen ab.</p> <p>Novo Nordisk stimmt der Ansicht der alters- und gewichtsabhängigen Dosierung im Modul 3 des vorliegenden Dossiers im Grunde zu und führt aus, dass bei Kindern und Jugendlichen der Insulinbedarf durch hormonelle Schwankungen stark beeinflusst wird. Dies gilt insbesondere für die Phase der Pubertät. Zur Abbildung der Kosten in Tabelle 3.5 bezieht sich Novo Nordisk jedoch explizit auf die DDD und begründet dies entsprechend:</p> <p><i>„Eine valide Schätzung des Tagesbedarfs ist bei einer im Lauf der Entwicklung variierenden Dosis, die auf ein ebenfalls inkonstantes Körpergewicht zu beziehen ist, kaum möglich, sodass für die Berech-</i></p>	<p>Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung für Insulin degludec und Humaninsulin wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt<sup>19,20,21</sup>. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen.</p>

<sup>19</sup> J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20-24

<sup>20</sup> Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013

<sup>21</sup> 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.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>nung der Behandlungskosten die DDD von 40 Einheiten verwendet wurde (5). Zum einen bieten die vorliegenden Daten keine bessere Basis für eine Schätzung, und zum anderen ist die DDD aufgrund der verfügbaren Angaben zum Insulinbedarf (siehe Seite 28, (4)) und auf der Basis einer vereinfacht als linear angenommenen Gewichtsentwicklung während der Kindheit und Jugend hinreichend realitätsnah, um die Kostenberechnungen auf dieser Basis anzustellen.“ (vgl. Modul 3E, S. 90)</i></p> <p>Ausgehend von der Darstellung der Verbräuche entwickelt das IQWiG in seiner Bewertung die Kostendarstellung in Form der Tabelle 17 [1]. Diese ist aus Sicht von Novo Nordisk nicht vollständig. Es erfolgt in dieser Tabelle ausschließlich die Gegenüberstellung der Kosten von Insulin degludec und Humaninsulin, während sich keine</p>	<p>Für Insulin degludec ist gemäß Fachinformation<sup>14</sup> eine einmal tägliche Anwendung vorgesehen und der Behandlungsmodus entsprechend als „kontinuierlich, 1 x täglich“ dargestellt.</p> <p>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 Pubertät<sup>22</sup> sowie von 0,7 bis 2 I.E./kg KG für Kinder bzw. Jugendliche in der Pubertät<sup>19</sup> 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) 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.</p>

<sup>22</sup> 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/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/en/).

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darstellung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin detemir wieder findet.</p> <p>Im Modul 3E des vorliegenden Dossiers wird bei der Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Schluss gezogen, dass es sich bei dieser um moderne Insulinanaloge handelt, da wie mit Beschluss des G-BA vom Oktober 2014 die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien zu Insulinanaloga auf Humaninsulin bezüglich kurzfristiger Endpunkte bestätigt wurde. Diese Tatsache begründet ebenfalls das Heranziehen eines Insulinanalogons als Kostenkomparator. Die potentiell ins Feld zu führende Limitation des Erstattungs Ausschlusses langwirkender Insulinanaloge [50] wäre hier nicht zutreffend, da sich dieser Beschluss ausschließlich auf eine Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2 bezieht, welcher nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist. Novo Nordisk erachtet daher Insulinanaloge (hier: Insulin detemir) als relevanten Kostenkomparator. Im Dossier wurden ausschließlich aus Gründen der Vollständigkeit neben den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin</p>	<p>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, siehe Ausführungen, Seite 101ff. sowie Tragende Gründe, Seite 5.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>detemir) auch die anderer in Frage kommender Vergleichstherapien (Insulin glargin und NPH Insulin) dargestellt. Die Darstellung der Tabelle 17 kann somit nicht als Bewertungsgrundlage dienen, sondern es bedarf an dieser Stelle der Darstellung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin detemir.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In Anlehnung an die oben genannten zugrunde zu legenden Verbräuche in Form der DDD und des entsprechenden Splits von Basal- und Bolusinsulin erachtet Novo Nordisk die im Dossier vorlegte Darstellungsweise als valide und zur Bewertung heranzuziehende.</p> <p>Insulin detemir sollte als Kostenkomparator angewendet werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A15-10. Version: IQWiG-Berichte - Nr. 306; Version 1.0. Stand: 28.05.2015. [Zuletzt geprüft am: 15.06.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-799/2015-05-29\\_Nutzenbewertung%20IQWiG\\_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-799/2015-05-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet.pdf).
2. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W *et al.* Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;10 Suppl 12:118-133.
3. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V *et al.* Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:154-179.
4. Rewers MJ, Pillay K, de BC, Craig ME, Hanas R, Acerini CL *et al.* Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:102-114.
5. Danne T, Krodonouri O, Lange K. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 7. Auflage. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2014.
6. International Diabetes Federation (IDF). Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence. Stand: 2011. [Zuletzt geprüft am: 23.01.2015]. URL: [https://www.ispad.org/sites/default/files/resources/files/idf-ispad\\_diabetes\\_in\\_childhood\\_and\\_adolescence\\_guidelines\\_2011\\_0.pdf](https://www.ispad.org/sites/default/files/resources/files/idf-ispad_diabetes_in_childhood_and_adolescence_guidelines_2011_0.pdf).
7. Abbott. Diabetic Ketoacidosis. Stand: 2013. [Zuletzt geprüft am: 22.06.2015]. URL: <http://www.abbott.com.ph/indexb135b135.html?p=77>.
8. American Diabetes Association (ADA). Checking for Ketones. Stand: 06.12.2013. [Zuletzt geprüft am: 22.06.2015]. URL: <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/checking-for-ketones.html>.

9. American Diabetes Association (ADA). DKA (Ketoacidosis) & Ketones. Stand: 18.03.2015. [Zuletzt geprüft am: 22.06.2015]. URL: <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/ketoacidosis-dka.html>.
10. Novo Nordisk. Statistische Nachauswertungen der Studie NN1250-3561 zu symptomatischen Hyperglykämien. 2015. *Data on file*.
11. Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013;30(2):216-225.
12. Karges B, Rosenbauer J, Holterhus PM, Beyer P, Seithe H, Vogel C *et al*. Akute Krankenhausaufnahmen wegen Ketoazidose oder schwerer Hypoglykämie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes in Deutschland. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 2014;162(10):938.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2. Stand: 22.04.2015. [Zuletzt geprüft am: 17.06.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland 2011-2014. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO 2015;Band 6.
15. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. 2015. *Data on file*.
16. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen; Tresiba® 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. 2015. *Data on file*.
17. 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.

18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16 - Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: A Progressive Disease. *Diabetes* 1995;44(November 1995):1249-1258.
19. Liebson PR. Diabetes control and cardiovascular risk, Part II: Intensive glucose control--UKPDS follow-up. *Prev Cardiol* 2009;12(1):51-58.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Insulin degludec. Stand: 16.10.2014. [Zuletzt geprüft am: 22.01.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16\\_AM-RL-XII\\_Insulin%20degludec\\_2014-05-01-D-109\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf).
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung und Anlage X - Aktualisierung von Vergleichsgrößen Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1,2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V. Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Nummer 33 und 33a. Stand: 2013. [Zuletzt geprüft am: 22.01.2015]. URL: [www.g-ba.de/downloads/40-268-2209/2013-02-21\\_AM-RL-IX-X\\_Humaninsulin-Analoga\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2209/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga_TrG.pdf).
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Version: Version 1.0. Stand: 18.02.2010. [Zuletzt geprüft am: 23.01.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-01\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf).
23. Robert Koch Institut (RKI). Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 16 - Übergewicht und Adipositas. Stand: 2003. [Zuletzt geprüft am: 22.06.2015].
24. Hauner, H. et al. Prävention und Therapie der Adipositas - Version 2007. Stand: 25.05.2007. [Zuletzt geprüft am: 22.06.2015]. URL: <http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf>.

25. Moore LL, Vioni AJ, Qureshi MM, Bradlee ML, Ellison RC, D'Agostino R. Weight loss in overweight adults and the long-term risk of hypertension: the Framingham study. *Arch Intern Med* 2005;165(11):1298-1303.
26. Feldstein AC, Nichols GA, Smith DH, Stevens VJ, Bachman K, Rosales AG *et al.* Weight change in diabetes and glycemic and blood pressure control. *Diabetes Care* 2008;31(10):1960-1965.
27. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67(5):968-977.
28. Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J* 2006;82(966):280-284.
29. Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001;9 Suppl 4:326S-334S.
30. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE *et al.* Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128(2):81-88.
31. Williamson DA, Rejeski J, Lang W, Van DB, Fabricatore AN, Toledo K. Impact of a weight management program on health-related quality of life in overweight adults with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2009;169(2):163-171.
32. Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. *Primary Care Diabetes* 2009;3(3):131-139.
33. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2008;25(4):501-504.

34. Swinnen SG, Mullins P, Miller M, Hoekstra JB, Holleman F. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2009;52(1):38-41.
35. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45(7):937-948.
36. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER *et al.* Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;94(3):709-728.
37. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(6):1902-1912.
38. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia* 2009;52(1):31-34.
39. Fritsche A, Stefan N, Haring H, Gerich J, Stumvoll M. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. *Annals of Internal Medicine* 2001;134(9 Pt 1):729-736.
40. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19(3):232-240.
41. DiabetesDE and Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Haak, T.; Kellerer, M. Stand: 2010. [Zuletzt geprüft am: 22.01.2015]. URL: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/EBL\\_Kindesalter\\_2010.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Kindesalter_2010.pdf).
42. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:180-192.

43. Heller SR. Hypoglycaemia: Its pathophysiology in insulin treated diabetes and hypoglycaemia unawareness. *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2011;11(Suppl. 1):6-9.
44. Jones TW, Borg WP, Borg MA, Boulware SD, McCarthy G, Silver D *et al.* Resistance to neuroglycopenia: an adaptive response during intensive insulin treatment of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1713-1718.
45. Jones TW, Boulware SD, Kraemer DT, Caprio S, Sherwin RS, Tamborlane WV. Independent effects of youth and poor diabetes control on responses to hypoglycemia in children. *Diabetes* 1991;40(3):358-363.
46. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994;344(8918):283-287.
47. Lee SP, Yeoh L, Harris ND, Davies CM, Robinson RT, Leathard A *et al.* Influence of autonomic neuropathy on QTc interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53(6):1535-1542.
48. Murphy NP, Ford-Adams ME, Ong KK, Harris ND, Keane SM, Davies C *et al.* Prolonged cardiac repolarisation during spontaneous nocturnal hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004;47(11):1940-1947.
49. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2003;52(6):1469-1474.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Stand: 18.03.2010. [Zuletzt geprüft am: 17.06.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3\\_Insulinanaloga\\_Typ2\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_BAnz.pdf).



### Nachtrag zur mündlichen Anhörung vom 07. Juli 2015 zur Nutzenbewertung von Insulin degludec 2015-03-01-D-158

#### 1. Symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen

Für die schriftliche Stellungnahme wurden Daten zu symptomatischen Hyperglykämien mit Ketose (Plasmaglucose >250 mg/dl und Ketonkörper >1,5 mmol/l) erhoben und in Woche 26 und 52 ausgewertet.

Diese Daten wurden auf Basis der SAS Population ausgewertet; ausgeschlossen wurden in dieser ersten Analyse Patienten mit fehlenden Werten. Diese Population summiert sich zu einer Grundgesamtheit von 132 Patienten im Insulin degludec Arm und 129 Patienten im Insulin detemir Arm jeweils zu Woche 26 und Woche 52.

Patienten mit fehlenden Werten kamen in beiden Behandlungsarmen etwa gleich häufig vor; weshalb davon ausgegangen werden kann, dass keine Verzerrung vorliegt.

Das *safety analysis set* (SAS Population) umfasst 174 und 175 Patienten; diese Gesamtpopulation wurde nun für eine erneute Analyse herangezogen:

Die Ergebnisse der Rate Ratios unterscheiden sich nur geringfügig (2te Nachkommastelle im Rate Ratio, entsprechend Änderung der Rate Ratio um 1%) im Vergleich zur Auswertung, die in der Stellungnahme präsentiert wurde. Die vollständigen Ergebnisse zu allen Subgruppenanalysen und zur Sensitivitätsanalyse sind im Anhang zu finden (Novo Nordisk\_2015.pdf).

Erneute Auswertung der Daten auf Basis der SAS Population (n= 349):  
Komplette Darstellung der Posthoc Analyse

Tabelle 1: Ergebnisse für symptomatische Hyperglykämien mit Ketose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561

	N	n (%)	E	R	Effektschätzer [95 %-KI]			
					OR	RR	RD	Rate Ratio
<b>Woche 26</b>								
IDeg	174	8 (4,6)	11	13	0,49	0,54	-0,04	0,28
IDet	175	15 (8,6)	32	38	[0,20; 1,21]	[0,23; 1,24]	[-0,09; 0,01]	[0,09; 0,81]
<b>Woche 52</b>								
IDeg	174	13 (7,5)	28	17	0,60	0,69	-0,03	0,21
IDet	175	19 (10,9)	65	44	[0,28; 1,31]	[0,35; 1,36]	[-0,09; 0,03]	[0,08; 0,55]

E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Unter Insulin degludec wurden während der ersten 26 Wochen bei etwa halb so vielen Kindern und Jugendlichen symptomatische Hyperglykämien mit Ketose verzeichnet wie unter Insulin detemir (Anteil: 4,6 % vs. 8,6 %; Rate pro 100 Patientenjahre: 13 vs. 38) (Tabelle 1). Dabei war die Rate an symptomatischen Hyperglykämien mit Ketose mit

Insulin degludec statistisch signifikant geringer als mit Insulin detemir (-72 %) (Rate Ratio: 0,28 [95 %-KI: 0,09; 0,81]). Dieses Ergebnis wurde auch nach 52 Wochen bestätigt. Die Rate an symptomatischen Hyperglykämien mit Ketose mit Insulin degludec nach 52 Wochen war statistisch signifikant geringer als mit Insulin detemir (-79 %) (Rate Ratio: 0,21 [95 %-KI: 0,08; 0,55]). Diese Ergebnisse bestätigen und bekräftigen die im Dossier beschriebenen Ergebnisse zu Hyperglykämien mit Ketosen.

Tabelle 2: Interaktionstests für Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe pro Endpunkt in Studie NN1250-3561

Endpunkt	Subgruppenmerkmal	Subgruppenausprägung	Interaktionstest (p-Wert)	
			Woche 26	Woche 52
Symptomatische Hyperglykämie mit Ketose	Altersgruppe	1-5; 6-11; 12-17 Jahre	<b>0,0966</b>	0,52
	Geschlecht	männlich; weiblich	0,29	<b>0,154</b>
	Region	Europa; Japan; Nordamerika; Südafrika	0,97	0,88
	HbA <sub>1c</sub> -Ausgangswert	< 8,0 %; ≥ 8,0 %	0,58	<b>0,0058</b>

Für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien mit Ketose ergaben sich zwei Hinweise auf Interaktion für die Subgruppen Alter zu Woche 26 (p=0,0966) und Geschlecht zu Woche 52 (p=0,154) und ein Beleg für Interaktion für die Subgruppe HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert zu Woche 52 (p=0,0058) (Tabelle 2).

Tabelle 3: Ergebnisse für symptomatische Hyperglykämien mit Ketose stratifiziert nach Altersgruppe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561

N	n (%)	E	R	Effektschätzer [95 %-KI]				
				OR	RR	RD	Rate Ratio	
<b>Woche 26</b>								
1-5 Jahre								
IDeg	43	3 (7,0)	6	29	0,49	0,48	-0,08	0,65
IDet	41	6 (14,6)	7	35	[0,11; 2,32]	[0,13; 1,78]	[-0,21; 0,06]	[0,12; 3,58]
6-11 Jahre								
IDeg	70	4 (5,7)	4	11	1,25	1,19	0,01	0,82
IDet	68	3 (4,4)	6	18	[0,26; 5,96]	[0,27; 5,14]	[-0,06; 0,09]	[0,14; 4,70]
12-17 Jahre								
IDeg	61	1 (1,6)	1	3	0,15	0,18	-0,08	0,04
IDet	66	6 (9,1)	19	60	[0,02; 1,33]	[0,02; 1,48]	[-0,15; 0,00]	[0,00; 0,66]

E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.k.: nicht kalkulierbar; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahren; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Raten und Anzahl der Patienten mit Ereignissen waren sehr gering. In der Altersgruppe der 12-17 Jährigen traten während 26 Wochen unter Insulin degludec signifikant weniger

symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen (-96 %) auf als unter Insulin detemir (Rate Ratio: 0,04 [95 %-KI 0,00; 0,66]) (Tabelle 3). Unter Insulin degludec waren diese in den anderen Altersgruppen ebenfalls geringer als unter Insulin detemir, jedoch statistisch nicht signifikant. Die Daten zu Woche 52 zeigen keine signifikante Interaktion. Novo Nordisk geht davon aus, dass dieser Unterschied zwischen den Altersgruppen durch die sehr geringe Fallzahl und somit zufällig bedingt ist und keine klinisch relevante Effektmodifikation der Altersgruppen bezüglich dieses Endpunkts vorliegt.

Tabelle 4: Ergebnisse für symptomatische Hyperglykämien mit Ketose stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561

	N	n (%)	E	R	Effektschätzer [95 %-KI]			
					OR	RR	RD	Rate Ratio
<b>Woche 52</b>								
männlich								
IDeg	96	4 (4,2)	8	9	0,27	0,37	-0,07	0,09
IDet	98	11 (11,2)	30	36	[0,08; 0,95]	[0,12; 1,13]	[-0,15; 0,00]	[0,02; 0,51]
weiblich								
IDeg	78	9 (11,5)	20	29	1,23	1,42	0,01	0,45
IDet	77	8 (10,4)	35	55	[0,42; 3,60]	[0,58; 3,47]	[-0,09; 0,11]	[0,12; 1,69]

E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.k.: nicht kalkulierbar; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bei den männlichen Patienten traten unter Insulin degludec signifikant weniger symptomatische Hyperglykämien mit Ketose (-91 %) auf als unter Insulin detemir (Rate Ratio: 0,09 [95 %-KI 0,02; 0,51]) (Tabelle 4). Bei den weiblichen Patienten traten ebenfalls weniger Ereignisse auf, die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Es existiert keine Evidenz für einen geschlechtsspezifischen Effekt von Insulin degludec. Novo Nordisk geht davon aus, dass hier eine zufallsbedingte Interaktion vorliegt. Eine Effektmodifikation bezüglich des Geschlechts auf diesen Endpunkt lässt sich daraus nicht ableiten.

Tabelle 5: Ergebnisse für symptomatische Hyperglykämien mit Ketose stratifiziert nach HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie NN1250-3561

	N	n (%)	E	R	Effektschätzer [95 %-KI]			
					OR	RR	RD	Rate Ratio
<b>Woche 52</b>								
HbA <sub>1c</sub> <8,0 %								
IDeg	75	3 (4,0)	11	16	1,21	0,85	-0,01	2,21
IDet	86	4 (4,7)	5	7	[0,22; 6,71]	[0,20; 3,68]	[-0,07; 0,06]	[0,22; 22,80]
HbA <sub>1c</sub> ≥8,0 %								
IDeg	99	10 (10,1)	17	18	0,45	0,61	-0,07	0,11
IDet	89	15 (16,9)	60	81	[0,18; 1,12]	[0,29; 1,29]	[-0,16; 0,03]	[0,03; 0,36]

E: Anzahl der Gesamtereignisse; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.k.: nicht kalkulierbar; OR: Odds Ratio; R: Rate der Ereignisse pro 100 Patientenjahre; RD: absolute Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bei Patienten, die zu Beginn der Studie einen HbA<sub>1c</sub>-Wert ≥8,0 % aufwiesen, traten unter Insulin degludec signifikant weniger symptomatische Hyperglykämien mit Ketose (-89 %) auf als unter Insulin detemir (Rate Ratio: 0,11 [95 %-KI 0,03; 0,36]) (Tabelle 5). Bei Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert <8,0 % war kein Unterschied zu verzeichnen. Nach 26 Wochen gab es keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Eine Effektmodifikation durch den HbA<sub>1c</sub> Ausgangswert konnte ebenfalls weder bei Woche 26 noch bei Woche 52 für den Endpunkt „Hyperglykämie mit Ketose (unabhängig von Symptomatik)“ festgestellt werden (vgl. Modul 4E).

Das Ergebnis dieser Interaktionsanalyse ist getrieben durch die Ergebnisse der Gruppe HbA<sub>1c</sub> <8% und die geringe Anzahl an Ereignissen in dieser Gruppe. Diese Gruppe zeigt eine Imbalance an Patienten mit Ereignissen (n) und der Anzahl und Rate an Ereignissen bei Patienten mit Insulin degludec.

Zwei (2) der 3 Patienten mit Insulin degludec erlebten je 4 und 6 Ereignisse. Dies ist im Insulin detemir Arm nicht zu beobachten. Dieser Unterschied führt dazu, dass das Rate Ratio (basierend auf dem negativ-binominalen Model) höher als 1 ist (Rate Ratio 2,21). Das Rate Ratio ist dabei allerdings nicht signifikant. Zudem ist das Konfidenzintervall sehr breit (spricht für eine geringe statistische Validität des Ergebnis).

Aus diesen Daten erklärt sich der Unterschied in dieser Interaktionsanalyse. Eine Effektmodifikation bezüglich dieses Endpunkts ist aus statistischer und medizinischer Sicht nicht gegeben.

Die signifikanten Ergebnisse der Nachauswertung der symptomatischen Hyperglykämien mit Ketose (72 % geringere Rate nach 26 Wochen, Rate Ratio: 0,28 [95 %-KI: 0,09; 0,81]); 79 % geringere Rate nach 52 Wochen, Rate Ratio: 0,21 [95 %-KI: 0,08; 0,55]) bekräftigen wiederum den Vorteil von Insulin degludec gegenüber Insulin detemir hinsichtlich Hyperglykämien mit Ketosen (64% geringere Rate nach 26 Wochen, Rate Ratio: 0,36 [95% KI: 0,17; 0,76]; 59 % geringere Rate nach 52 Wochen, Rate Ratio: 0,41 [95 %-KI: 0,22; 0,78]).

## 2. Hyperglykämien mit Ketosen

Die Ketonkörper selbstmessung im Blut erfolgte gemäß Protokoll bei einem Plasmaglukosewert > 14 mmol/l (250 mg/dl). Eine Ketose lag vor bei einer Konzentration an Ketonkörpern im Blut > 1,5 mmol/l.

Die Messung der Ketonkörperkonzentration ist nicht Teil der täglichen Diabetesroutine und wurde deshalb von einigen Patienten übersehen und unterlassen. Der Anteil der Protokollverletzer die keine Ketonkörpermessung für Plasmaglukosewerte > 14 mmol/l (250 mg/dl) durchgeführt haben, lag allerdings nur bei etwa 16 % der Ereignisse (für 84 % der Fälle lag eine Ketonkörpermessung vor).

Als Nachtrag zur Anhörung wurde analysiert, wie sich die 16% der Ereignisse, für die keine Ketonkörpermessung vorlag, auf die Behandlungsgruppen aufteilen. Die Zahlen können aus den Tabellen 4-34 (Hyperglykämien mit PG >250 mg/dl) und 4-35 (Hyperglykämien mit PG >250 mg/dl mit Ketonkörpermessung) aus Modul 4E abgeleitet werden.

Tabelle: Anteil an Ereignissen ohne Ketonmessung pro Behandlungsgruppe – Studie NN1250-3561

Behandlung	N	Hyperglykämien (PG ≥250 mg/dl)	Ereignisse ohne Ketonmessung	
		E <sub>gesamt</sub>	E	%
<b>Woche 26</b>				
Insulin degludec	174	18.209	3.125	17,2%
Insulin detemir	175	17.698	3.252	18,4%
<b>Woche 52</b>				
Insulin degludec	174	33.689	5.541	16,4%
Insulin detemir	175	29.627	4.847	16,3%

Insgesamt lagen bei Insulin degludec nach 52 Wochen für 16,4% der Ereignisse und bei Insulin detemir für 16,3% der Ereignisse keine Ketonmessungen vor (Tabelle).

Es liegt kein Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Vergessen einer Ketonmessung und der jeweiligen Behandlungsgruppe vor.

## 5.2 Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Datum	15.06.2015
Stellungnahme zu	Insulin degludec/ Tresiba®
Stellungnahme von	Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

**Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und ihrer Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD) zum IQWiG-Bericht (Dossierbewertung A15-10) vom 28.05.2015 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Insulin degludec bei Kindern und Jugendlichen (erweiterte Zulassung) im Auftrag des G-BA§ 35a SGB V**

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Basis für die Bewertung ist die Studie NN1250-3561 (1). Das IQWiG kommt zum Ergebnis, dass bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes ein Zusatznutzen für Jungen nicht belegt, bei Mädchen Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen gegeben sind. Für Kinder und Jugendliche mit einem Typ 2 Diabetes erachtet das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt.</p> <p>Diese Einschätzung teilen wir nicht und begründen dies wie folgt:</p>	
<p>Wie bereits bei der Dossierbewertung A14-13 hat der GB-A als Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Insulin degludec Humaninsulin festgelegt. Dies halten wir für methodisch nicht korrekt.</p> <p>Nach unserer Einschätzung wäre für die Nutzenbewertung nicht Humaninsulin, sondern ein langwirksames Insulinanalogon die adäquate Vergleichssubstanz. Begründet wird dies durch das Wirkprofil von Insulin degludec und anderer langwirkender Insulinanaloge sowie durch die geringere Hypoglykämierate gegenüber Humaninsulinen (2).</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> </ol>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"><li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li><li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li><li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li></ol> <p>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:</p> <p><u>Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr:</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Es liegen keine Beschlüsse vor.</p> <p>zu 4. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovasculärer 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.</p> <p>Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie diabetesbedingter mikrovasculärer Komplikationen stellt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Humaninsulin die zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet dar.</p> <p>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.</p> <p>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 kurzfristi-</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin <sup>1,2</sup> , auch bei Jugendlichen und Kindern <sup>3</sup> , angenommen werden. Solche Studien wurden daher, soweit übertragbar und Insulinanaloga unter Beachtung der Zulassung eingesetzt wurden, bei der Bewertung berücksichtigt.
<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie NN1250-3561 nicht untersucht (1). Daraus folgert das IQWiG, dass es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec gibt.</p> <p>Selbst wenn der Nutzen nicht belegt ist, ist dies eine unzutreffende Schlussfolgerung, weil aus den fehlenden Daten der Rückschluss auf einen fehlenden Effekt nicht gerechtfertigt ist.</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie NN1250-3561 nicht erhoben.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Insulin degludec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) ist somit für diesen Endpunkt nicht belegt.</p>
Die Flexibilität des Injektionszeitpunkts findet in der vorliegenden Dossierbewertung keine Berücksichtigung, spielt jedoch in der klinischen Praxis gerade bei Heranwachsenden eine entschei-	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität Lebensqualität und Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Vorteile, die bspw. aus (der Flexibilität) der Applikationsfre-

<sup>1</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>2</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).

<sup>3</sup> 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](http://www.iqwig.de/download/A0801_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Kindern_und_Jugendlichen.pdf).

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dende Rolle. Die Möglichkeit einer tageszeitlich variablen Verabreichung ist für den einzelnen Patienten von hoher Relevanz, erhöht die Sicherheit und ist damit versorgungsrelevant (3).</p> <p>Auch die Möglichkeit zur einmal täglichen Gabe von Insulin degludec spiegelt sich in der Bewertung nicht wider, ist aber gerade für Kinder und Jugendliche ein entscheidender Faktor. Insulin detemir wurde in 64% der Fälle zweimal täglich verabreicht (1).</p>	<p>quenz abgeleitet werden, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln.</p>
<p>Die Zahl der Hyperglykämien mit Ketose konnte signifikant reduziert werden unter der Behandlung mit Degludec (1): Sowohl nach 26 Wochen lag die Rate der Hyperglykämien mit Ketose niedriger (-64%) als auch nach 52 Wochen (-59%). Dieser Effekt war für alle Altersgruppen erkennbar.</p> <p>Gerade bei Heranwachsenden spielt Insulin-Purging bekanntermaßen eine große Rolle und kann zu gefährlichen ketoazidotischen Entgleisungen führen (4). Insbesondere für diejenigen Heranwachsenden, die Probleme mit einer regelmäßigen Insulinsubstitution haben und aufgrund der unzureichenden Insulinierung gefährdet sind, würde sich die Verwendung von Insulin degludec mit Reduktion der hyperglykämischen Episoden mit Ketoseneigung präventiv im Hinblick auf die Entwicklung einer schweren Stoffwechselentgleisung auswirken. Dieser Effekt basiert auf der deutlich längeren Halbwertszeit von Insulin Degludec und unterscheidet Degludec von den bisher verfügbaren Insulinen.</p>	<p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Ketoazidosen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR n.b., <math>p &gt; ,0999</math>; 52 Wochen: RR = 5,03 [0,24; 103,99], <math>p = 0,169</math>). Ein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ist für den Endpunkt Ketoazidosen nicht belegt.</p> <p>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 <math>&gt;250</math> mg/dl nachgereicht.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien (Plasmaglukose-</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wert &gt;250 mg/dl) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR 1,00 [0,86; 1,16], p &gt;,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])<sup>4</sup>. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt sowohl in der Haupt- als auch in der Verlängerungsphase wird aufgrund der 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.</p> <p>Zusätzlich zu symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine gesonderte Auswertung für eine Untermenge dieser symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl, und zwar für solche Ereignisse, bei denen zusätzlich Ketonkörper im Blut (&gt;1,5 mmol/l) nachgewiesen wurden (symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen), vorgelegt.</p> <p>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 &gt;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 Mes-</p>

<sup>4</sup> Angaben aus dem Addendum A15-26 des IQWiG zum Auftrag A15-10

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sung durchgeführt <sup>13</sup> . Ob diese Größenordnung von 16% für alle erfassten Hyperglykämien ohne entsprechende Messung der Ketonkörper auch auf <i>symptomatische</i> 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 Studienabbruchern. In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ist für Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin kein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec belegt.
<p>Die Zahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist sowohl unter Detemir (n = 16) als auch unter Degludec (n = 18) bei insgesamt 350 Probanden gering. Der genderspezifische Effekt weist für Mädchen unter Degludec-Behandlung mehr Ereignisse nach als für Jungen.</p> <p>Wichtig erscheint der Hinweis, dass diese Ereignisse nicht zwangsläufig "drug-related" sind. Die Mehrzahl unerwünschter Ereignisse wurde von den Prüfarzten auch als "unlikely related" eingestuft (1). Deshalb ist es auch nicht korrekt, in diesem Zusammenhang von „Nebenwirkungen“ zu sprechen (5).</p>	<p>Bei differenzierter Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Insulin degludec-Arm (insgesamt 16 SUE bei 12 Mädchen) ist festzustellen, dass hiervon 7 Ereignisse als Stoffwechsellangleichungen klassifiziert wurden, darunter 5 Hypoglykämien (bei 4 Mädchen), von denen 4 nach Gabe des Bolus-Insulins (Insulin aspart) beobachtet wurden.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
<p>Unter Insulin degludec zeigt sich gegenüber Insulin detemir im gesamten Studienverlauf eine stabilere Basalinsulindosis. Zum Ende der Studie nach 52 Wochen resultiert diese in einer Degludec-Dosis, die um 30% niedriger liegt als die Detemir-Dosis (1).</p> <p>Dies bedeutet einen beträchtlichen Zusatznutzen, insbesondere im Hinblick auf die Gewichtsentwicklung Heranwachsender mit Typ 1 Diabetes, die im Hinblick auf eine Gewichtszunahme besonders gefährdet sind (6).</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Vorteile, die bspw. aus der Applikationsfrequenz oder Dosis abgeleitet werden, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln.</p> <p>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]; <math>p = 0,008^5</math>; 52 Wochen: 0,60, 95%-KI [0,34; 0,86]; <math>p &lt; 0,001^8</math>). Der Stellenwert bzw. die Auswirkung des BMI im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.</p>
<p>Aus klinischer Sicht sehen wir den Nutzen von Degludec insbesondere für eine Subgruppe der pädiatrisch-diabetologischen Patienten gegeben. Es handelt sich dabei um die Subgruppe derer, die einen sehr flexiblen Lebensstil und somit auch eine sehr flexible Diabetestherapie pflegen. Überwiegend handelt es sich dabei um Adoleszenten. Diese Subgruppe bindet erhebliche Ressourcen bezüglich der Versorgung und zeigt bezüglich der Stoff-</p>	<p>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 unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (s. Seite 5) ausgeführt, kann diese Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall von einer Übertragbar-</p>

<sup>5</sup> eigene Berechnung des IQWiG; t-Test

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wechsellage sehr dürftige Ergebnisse.</p> <p>Für die Durchführung von Studien kommen diese Patienten aufgrund der mangelnden kontinuierlichen Anbindung in aller Regel nicht in Betracht. Deshalb gründet diese Einschätzung auf kinderdiabetologischer Erfahrung, nicht jedoch auf messbaren Daten. Dennoch sind wir der Auffassung, dass dieses Argument wesentliche Versorgungsrelevanz hat und deshalb in diesem Kontext aufgeführt werden muss.</p>	<p>keit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insulin aspart) randomisiert, stratifiziert nach Altersgruppe (<math>\geq 1</math> bis 5 Jahre, 6 bis 11 Jahre, 12 bis <math>&lt;18</math> Jahre). Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Dauer der Diabetes-Erkrankung, Ethnie und BMI-Ausgangswert (<math>18,7 \pm 3,6</math> im Insulin degludec bzw. <math>18,5 \pm 3,6</math> im Insulin detemir-Arm) bestanden zwischen den Behandlungsarmen keine wesentlichen Unterschiede, die Patienten waren durchschnittlich 10 Jahre alt (<math>SD \pm 4,4</math> 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 (<math>8,2 \pm 1,1</math> vs. <math>8,0 \pm 1,1\%</math>). 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.</p> <p>Zu den Ergebnissen der Studie NN1250-3561:</p> <p><u>Mortalität:</u></p> <p><i>Gesamtmortalität</i></p> <p>In der Studie traten weder nach 26 Wochen, noch nach 52 Wochen</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><u>Morbidität:</u></p> <p><i>Änderung des HbA1c-Wertes (%) von Baseline zu Woche 26 bzw. 52</i></p> <p>Der Endpunkt <i>Änderung des HbA1c-Wertes (%) von Baseline zu Woche 26 bzw. 52</i> 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<sup>6,7</sup> und ist daher patientenrelevant.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 26 bzw. 52</i> zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied</p>

<sup>6</sup> 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)).

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

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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]<sup>8</sup>; 52 Wochen: -0,01 [-0,20; 0,19]<sup>7</sup>).</p> <p>Ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.</p> <p>Ergänzender Endpunkt: <i>BMI-Veränderung</i></p> <p>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<sup>9</sup>; 52 Wochen: 0,60, 95%-KI [0,34; 0,86]; p &lt; 0,001<sup>8</sup>). 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.</p> <p><u>Lebensqualität:</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie NN1250-3561 nicht erho-</p>

<sup>8</sup> ANOVA-Modell, adjustiert nach Behandlung Geschlecht, Region, Altersgruppe und Ausgangswert

<sup>9</sup> eigene Berechnung des IQWiG; t-Test

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ben. Ein Zusatznutzen von Insulin degludec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) ist somit für diesen Endpunkt nicht belegt.</p> <p><u>Nebenwirkungen:</u></p> <p><i>Gesamtrate UE</i></p> <p>Da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, wird die Gesamtrate der UE lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>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).</p> <p>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: 0,003<sup>10</sup>). Nach 26 Wochen wies der Effekt bereits in die gleiche Richtung mit einem identischen Effektschätzer für das relative Risiko, das Ergebnis war jedoch weniger präzise und nicht statistisch signifikant (Mädchen: RR = 5,92 [0,73; 48,05), p =</p>

<sup>10</sup> eigene Berechnung des IQWiG aus Meta-Analyse (Cochrans Q-Test)

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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<sup>2,11,12</sup>. Bei differenzierter Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Insulin degludec-Arm (insgesamt 16 SUE bei 12 Mädchen) ist festzustellen, dass hiervon 7 Ereignisse als Stoffwechselentgleisungen 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.</p> <p>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 Ergebnis-</p>

<sup>11</sup> 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](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie); [abgerufen: 24. Juli 2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000203

<sup>12</sup> Fachinformation Insulin detemir (Levemir®), Stand: Mai 2015

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>se 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.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p><i>Hypoglykämien</i></p> <p><i>Symptomatische Hypoglykämien</i></p> <p>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 (<math>\leq 56</math> mg/dl bzw. <math>\leq 70</math> mg/dl) beinhaltet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen mit einem Plasmaglukosegrenzwert von <math>\leq 56</math> mg/dl vor. Auch wenn eine Analyse der Hypoglykämien mit einem niedrigeren Plasmaglukoseschwellenwert (<math>\leq 56</math> mg/dl) eine höhere Validität hin-</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sichtlich der klinischen Relevanz besitzt als Auswertungen zu einem Plasmaglukoseschwellenwert <math>\leq 70</math> mg/dl, werden auch die Ergebnisse zu den a priori geplanten Auswertungen des Plasmaglukosegrenzwert <math>\leq 70</math> mg/dl dargestellt und zusammenfassend interpretiert.</p> <p>Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosegrenzwert <math>\leq 56</math> 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 (<math>\leq 56</math> 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.</p> <p>Auch für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosegrenzwert <math>\leq 70</math> 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).</p> <p>Die symptomatischen Hypoglykämien wurden aufgrund des offenen</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 <math>&lt; 56</math> mg /dl und <math>\leq 70</math> 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.</p> <p><i>Schwere Hypoglykämien</i></p> <p>Die Operationalisierung einer schweren Hypoglykämie<sup>13</sup> 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.</p> <p>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.</p> <p>Die weiteren vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Ergebnisse zu Hypoglykämien („bestätigte Hypoglykämie nach Novo Nordisk“, „nicht-schwere Hypoglykämie nach Novo Nordisk“, „be-</p>

<sup>13</sup> Identische Operationalisierung für schwere Hypoglykämie im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers „nach Novo Nordisk“, „nach IQWiG“ und nach „ISPAD/ADA“

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stätigte 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.</p> <p><i>Ketoazidosen (PT)</i></p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Ketoazidosen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR n.b., <math>p &gt; ,0999</math>; 52 Wochen: RR = 5,03 [0,24; 103,99], <math>p = 0,169</math>).</p> <p>Ein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ist für den Endpunkt Ketoazidosen nicht belegt.</p> <p><i>Symptomatische Hyperglykämien</i></p> <p>Für den patientenrelevanten Endpunkt symptomatische Hyperglykämien hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier keine verwert-</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>baren 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 &gt;250 mg/dl nachgereicht.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien (Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR 1,00 [0,86; 1,16], <math>p &gt; 0,0999</math>; Rate Ratio 0,79 [0,52; 1,21]; 52 Wochen: RR = 1,03 [0,91; 1,16], <math>p = 0,683</math>; Rate Ratio 0,78 [0,52; 1,18])<sup>14</sup>. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt sowohl in der Haupt- als auch in der Verlängerungsphase wird aufgrund der 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.</p> <p>Zusätzlich zu symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine gesonderte Auswertung für eine Untermenge dieser symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl, und zwar für solche Ereignisse, bei denen zusätzlich Ketonkörper im Blut (&gt;1,5 mmol/l) nachgewiesen wurden (symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen), vorgelegt.</p> <p>Bezüglich der Patientenrelevanz des hier gemessenen Endpunktes</p>

<sup>14</sup> Angaben aus dem Addendum A15-26 des IQWiG zum Auftrag A15-10

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„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 &gt;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 durchgeführt<sup>13</sup>. Ob diese Größenordnung von 16% für alle erfassten Hyperglykämien ohne entsprechende Messung der Ketonkörper auch auf <i>symptomatische</i> 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 Studienabbruchern. In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ist für Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin kein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec belegt.</p> <p><u>Fazit:</u> 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.</p> <p>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 Kri-</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>terien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht belegt.</p> <p><u>Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in der Monotherapie:</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>insgesamt ausmachen.</p> <p>Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers wird nicht gefolgt.</p> <p>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 ausgenommen<sup>15</sup>, 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 spielt<sup>16</sup>.</p> <p>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</p>

<sup>15</sup> Fachinformation Insulin degludec (Tresiba®), Stand: April 2015

<sup>16</sup> Fachinformation Insulin degludec (Tresiba®) Abschnitt 5.1, Stand: April 2015

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><u>Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in Kombination mit anderen Antidiabetika:</u></p> <p>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.</p> <p>Begründung: Es 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.</p>
<p>Zusätzlich zu den bereits vorliegenden Erkenntnissen schlagen wir eine weitere Studie vor für Heranwachsende mit einem besonders hohen Potential für die Entwicklung einer Ketoazidose (DKA). Gemeint sind Probanden mit einem hohen HbA1c-Wert (&gt;10%) und einer bereits erfolgten metabolischen Entgleisung mit DKA in den vorausgegangenen 6 Monaten. Diese Patientengruppe war bislang (aufgrund der schlechten</p>	

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stoffwechsellage) von den Studien ausgeschlossen, könnte aber durch den Einsatz von Insulin Degludec besonders profitieren im Sinne einer Reduktion der DKA-Rate.	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A, Silverstein J, Tumini S, Ocampo F, Kinduryte O, Danne T. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2015; 16: 164-176
2. Biester T, Blaesig S, Remus K, Aschemeier B, Kordonouri O, Granhall C, Sondergaard F, Kristensen NR, Haahr H, Danne T. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15: 27-33
3. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franck E, Russell-Jones D, Larsen J, Can Tamer S, Bain SC. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with 26-week extension. *J Clin Endocrin Metab* Feb 2013; doi: 10.1210/jc.2012-3249
4. Wisting L, Frøisland DH, Skrivarhaug T, Dahl-Jørgensen K, Rø O. Disturbed eating behavior and omission of insulin in adolescents receiving intensified insulin treatment: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2013; 36: 3382-3387
5. Pressemitteilung IQWiG vom 01.06.2015: Mehr schwere Nebenwirkungen bei Mädchen mit Typ-1-Diabetes / Keine Daten für Typ-2-Diabetes.:  
[https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/insulin-degludec-kein-anhaltspunkt-fur-zusatznutzen-bei-kindern-und-jugendlichen.6716.html?&et\\_cid=4&et\\_lid=%25208](https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/insulin-degludec-kein-anhaltspunkt-fur-zusatznutzen-bei-kindern-und-jugendlichen.6716.html?&et_cid=4&et_lid=%25208)
6. Fröhlich-Reiterer E, Rosenbauer J, Pozza S, Hofer S, Schober E, Holl RW. Predictors of inscreasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child* 2014; 99: 738-743

### 5.3 Stellungnahme Forschergruppe Diabetes e.V.

Datum	19. Juni 2015
Stellungnahme zu	Insulin degludec / Tresiba ®
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. Oliver Schnell  Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München  Ingolstädter Landstr. 1  85764 München-Neuherberg  oliver.schnell@lrz.uni-muenchen.de</p> <p>Prof. Dr. Hellmut Mehnert  Ehrenvorsitzender Dachverband Endokrinologie/Diabetologie und  Ehrenvorsitzender Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-  Zentrum München  Ingolstädter Landstr. 1  85764 München-Neuherberg</p> <p>Prof. Dr. Rüdiger Landgraf  Internist – Endokrinologie und Diabetologie  Deutsche Diabetes-Stiftung  Bevollmächtigter des Vorstands  Staffelseestr. 6  81477 München</p> <p>Priv.-Doz. Dr. Martin Füchtenbusch  Internist – Endokrinologie und Diabetologie  Diabeteszentrum am Marienplatz, München und Forschergruppe  Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</p> <p>Priv.-Doz. Dr. Michael Hummel  Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim und Forscher-  gruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kommt in seiner Nutzenbewertung A15-10 vom 28.05.2015 zu dem Schluss, dass sich für die Anwendung von Insulin degludec bei Kindern und Jugendlichen kein Zusatznutzen ableiten lässt. Die Unterzeichner der vorliegenden Stellungnahme kommen zu einem anderen Ergebnis.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p>1. Bewertung des Endpunkts Hyperglykämie</p> <p>Hyperglykämische Episoden (&gt;14 mmol/L) mit Ketonämie (&gt;1.5 mmol/L) waren in der Studie NN 1250-3561 sowohl nach 26 Wochen (- 64 %) als auch nach 52 Wochen (- 59 %) unter Insulin degludec signifikant seltener zu verzeichnen als unter Insulin detemir [1]. Damit ist davon auszugehen, dass die Gefahr ketoazidotischer Entgleisungen und damit das Risiko kurz- und langfristiger Komplikationen inklusive einer erhöhten Mortalität [2] reduziert wird.</p> <p>Praktische Bedeutung gewinnt dieser Aspekt durch die Tatsache, dass Unterdosierung von Insulin (Purging) mit dem Ziel einer Ge-</p>	<p>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 &gt;250 mg/dl nachgereicht.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien (Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR 1,00 [0,86; 1,16], p &gt;,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])<sup>1</sup>. Das Verzerrungspotential für diesen End-</p>

<sup>1</sup> Angaben aus dem Addendum A15-26 des IQWiG zum Auftrag A15-10

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wichtsreduktion ein bei jugendlichen Diabetikern nicht seltenes Phänomen darstellt [2]. Die Prävalenz steigt mit dem Alter und erreicht bei jungen Frauen eine Rate von bis zu 40 Prozent [2]. Purging ist mit einem erhöhten Risiko ketoazidotischer Notfallsituationen assoziiert [2].</p> <p>Insgesamt sind hier Vorteile von Insulin degludec zu erkennen.</p>	<p>punkt sowohl in der Haupt- als auch in der Verlängerungsphase wird aufgrund der 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.</p> <p>Zusätzlich zu symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine gesonderte Auswertung für eine Untermenge dieser symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl, und zwar für solche Ereignisse, bei denen zusätzlich Ketonkörper im Blut (&gt;1,5 mmol/l) nachgewiesen wurden (symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen), vorgelegt.</p> <p>Bezüglich der Patientenrelevanz des hier gemessenen Endpunktes „symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen“ bestehen innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen.</p> <p>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 &gt;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 durchgeführt<sup>13</sup>. Ob diese Größenordnung von 16% für alle erfassten Hyperglykämien ohne entsprechende Messung der Ketonkörper auch auf <i>symptomatische</i> 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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Insulindosis</p> <p>Die bezüglich des HbA1c gleichwertige, bezüglich der Nüchtern-Blutglukose sogar überlegene glykämische Kontrolle – ohne Zunahme des Hypoglykämie-Risikos! – unter Insulin degludec gelingt am Ende der Studie mit einer um 30 Prozent niedrigeren Basalinsulin-Dosis [1]. Dies lässt auf längere Sicht Vorteile bei der Entwicklung des Körpergewichts erwarten, was sich gerade bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen positiv auf die Therapieadhärenz und damit auf die langfristige Prognose auswirkt.</p> <p>Während Insulin degludec einmal täglich angewendet wurde, benötigten nahezu zwei Drittel der mit Insulin detemir behandelten Studienteilnehmer zwei tägliche Injektionen [1]. Auch dieser Umstand spricht für längerfristige Vorteile von Insulin degludec mit Blick auf die Therapieadhärenz.</p>	<p>Der Endpunkt <i>Änderung des HbA1c-Wertes (%) von Baseline zu Woche 26 bzw. 52</i> 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<sup>2,3</sup> und ist daher patientenrelevant.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 26 bzw. 52</i> 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]<sup>4</sup>; 52 Wochen: -0,01 [-0,20; 0,19]<sup>7</sup>).</p> <p>Ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.</p> <p>Ergänzender Endpunkt: <i>BMI-Veränderung</i></p> <p>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</p>

<sup>2</sup> 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)).

<sup>3</sup> Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. Diabet Med 2004; 21(7): 657-665

<sup>4</sup> ANOVA-Modell, adjustiert nach Behandlung Geschlecht, Region, Altersgruppe und Ausgangswert

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	BMI-Veränderung zum Studienende (Mittelwertdifferenz 26 Wochen: 0,30, 95%-KI [0,08; 1,52]; p = 0,008 <sup>5</sup> ; 52 Wochen: 0,60, 95%-KI [0,34; 0,86]; p < 0,001 <sup>8</sup> ). Der Stellenwert bzw. die Auswirkung des BMI im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.
<p><b>3. Bewertung des Zusatznutzens bei Typ 2 Diabetes</b></p> <p>In seiner Argumentation konzidiert das IQWiG die Möglichkeit, dass Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes es erlauben könnten, die grundsätzliche Wirksamkeit von Insulin degludec auch bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes mellitus Typ 2 anzunehmen. Doch dies bedeutet nach Einschätzung des IQWiG nicht, dass sich daraus auch eine Übertragbarkeit für die Bewertung des Zusatznutzens ergibt.</p> <p>Bei dieser eher formalen Argumentation würden wir uns wünschen, dass ein wichtiger Aspekt Beachtung gefunden hätte: Allein aufgrund der bei Kindern und Jugendlichen niedrigen Zahl von Typ 2 Diabetikern – deutschlandweit sind es nach aktuellen Schätzungen 800 Patienten [3] – ist es extrem schwierig, klinische Studien mit ausreichenden Teilnehmerzahlen durchzuführen.</p>	<p>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 ausgenommen<sup>6</sup>, 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 spielt<sup>7</sup>. 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 hervor-</p>

<sup>5</sup> eigene Berechnung des IQWiG; t-Test

<sup>6</sup> Fachinformation Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>), Stand: April 2015

<sup>7</sup> Fachinformation Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) Abschnitt 5.1, Stand: April 2015

Stellungnehmer: Forschergruppe Diabetes

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geht, 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.
Zusammenfassend lässt das IQWiG aus unserer Sicht einige Aspekte unberücksichtigt, die für einen Zusatznutzen von Insulin degludec sprechen.	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Thalange, N., et al., Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2015. 16(3): p. 164-76.
2. Pinhas-Hamiel, O., U. Hamiel, and Y. Levy-Shraga, Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes: Challenges in diagnosis and treatment. *World J Diabetes*, 2015. 6(3): p. 517-26.
3. Rathmann, W. and T. Tamayo, Epidemiologie des Diabetes in Deutschland, in *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2015*. p. 8-16.

#### 5.4 Stellungnahme Dr. Michael Wurm und Prof. Dr. Karl Otfried Schwab

Datum	18.06.2015
Stellungnahme zu	Insulin degludec/Tresiba
Stellungnahme von	<i>Dr. Michael Wurm &amp; Prof. Dr. Karl Otfried Schwab</i> <i>Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin</i> <i>Klinik I Allgemeine Pädiatrie</i> <i>Pädiatrische Diabetologie/Endokrinologie/Stoffwechsel</i> <i>Universitätsklinikum Freiburg</i> Mathildenstr. 1 97106 Freiburg im Breisgau Tel: 0761-27044821 Fax: 0761-27044140 Email: <a href="mailto:michael.wurm@uniklinik-freiburg.de">michael.wurm@uniklinik-freiburg.de</a> <a href="mailto:karl.otfried.schwab@uniklinik-freiburg.de">karl.otfried.schwab@uniklinik-freiburg.de</a>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Michael Wurm / Prof. Dr. Karl Otfried Schwab

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die zum Insulin degludec durchgeführten, von der Firma Novo Nordisk vorgelegten Studien zeigen die Nichtunterlegenheit von Tresiba in Bezug auf HbA1c-Senkung. Der HbA1c ist der wichtigste und am besten mit Evidenz unterlegte prognostische Faktor für diabetische Spätfolgen. Eine dem Insulin detemir ebenbürtige HbA1c-Senkung zeigt somit die prinzipielle Wirksamkeit des Insulin degludec [2].</p>	<p>Der Endpunkt <i>Änderung des HbA1c-Wertes (%) von Baseline zu Woche 26 bzw. 52</i> 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<sup>1,2</sup> und ist daher patientenrelevant.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 26 bzw. 52</i> 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]<sup>3</sup>; 52 Wochen: -0,01 [-0,20; 0,19]<sup>7</sup>). Ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.</p>
<p>In den vorgelegten Studien bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Ketoazidosen und symptomatische Hyperglykämien. Die Rate an Hyperglykämien (definiert als Blutglucose &gt;250mg/dl) mit Erhöhung der Ketone im Blut (definiert als Ketone &gt;1,5mmol/l)</p>	<p>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.</p>

<sup>1</sup> 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)).

<sup>2</sup> Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. Diabet Med 2004; 21(7): 657-665

<sup>3</sup> ANOVA-Modell, adjustiert nach Behandlung Geschlecht, Region, Altersgruppe und Ausgangswert

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>war unter Therapie mit Insulin detemir signifikant erhöht (0,7 vs. 1,1 Ereignisse pro Behandlungsjahr) [2]. Das IQWiG kommt zum Schluss, dass es sich bei nicht-symptomatischen Hypoglykämien mit Ketonerhöhung lediglich um Laborwerte handelt, die nicht per se patientenrelevant sind. Dieser Einschätzung muss aus unserer diabetologischen Erfahrung widersprochen werden. Eine Hyperglykämie mit Anstieg der Blutketone ist als Vorstufe zur diabetischen Ketoazidose zu betrachten (auch wenn noch keine Symptome derselben vorliegen) und bedarf dringend eines therapeutischen Eingreifens um eine weitere Ketonkörperbildung und damit ein Fortschreiten zur diabetischen Ketoazidose zu vermeiden. Ketonkörperbildung im Blut ist ein Hinweis auf einen absoluten Insulinmangel, welcher rasch korrigiert werden sollte. Trotz Schulungen stellt eine solche Situation häufig eine Überforderung für Patienten dar. Eine Vermeidung von Hyperglykämien mit Ketose ist somit durchaus als patientenrelevant anzusehen und stellt unseres Erachtens vor allem im Kollektiv der adoleszenten Patienten mit eingeschränkter Compliance eine deutliche Verbesserung gegenüber der Therapie mit Insulin detemir (die als Vergleich in den vorgelegten Studien herangezogen wurde). Dieser für uns patientenrelevante Vorteil wäre, eine entsprechende Studie vorausgesetzt, mit großer Wahrscheinlichkeit in deutlicherem Ausmaß auch gegenüber der Therapie mit NPH-Insulin (welche im Kostenvergleich betrachtet wurde) festzustellen.</p>	<p>Für den Endpunkt Ketoazidosen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR n.b., p &gt;,0999; 52 Wochen: RR = 5,03 [0,24; 103,99], p = 0,169).</p> <p>Ein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ist für den Endpunkt Ketoazidosen nicht belegt.</p> <p>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 &gt;250 mg/dl nachgereicht.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien (Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR 1,00 [0,86; 1,16], p &gt;,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])<sup>4</sup>. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt sowohl in der Haupt- als auch in der Verlängerungsphase wird aufgrund der 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.</p>

<sup>4</sup> Angaben aus dem Addendum A15-26 des IQWiG zum Auftrag A15-10

Stellungnehmer: Dr. Michael Wurm / Prof. Dr. Karl Otfried Schwab

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusätzlich zu symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine gesonderte Auswertung für eine Untermenge dieser symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl, und zwar für solche Ereignisse, bei denen zusätzlich Ketonkörper im Blut (&gt;1,5 mmol/l) nachgewiesen wurden (symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen), vorgelegt.</p> <p>Bezüglich der Patientenrelevanz des hier gemessenen Endpunktes „symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen“ bestehen innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen.</p> <p>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 &gt;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 durchgeführt<sup>13</sup>. Ob diese Größenordnung von 16% für alle erfassten Hyperglykämien ohne entsprechende Messung der Ketonkörper auch auf <i>symptomatische</i> 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.</p>
<p>In den zur Begutachtung durch das IQWiG vorgelegten Studien zeigte sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil für Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir (12 vs. 11 Patienten mit SUE nach 26 Wochen, 18 vs. 16 Patienten mit SUE nach 52 Wochen). Bezogen auf das Gesamtkollektiv liegt kein signifikanter</p>	<p><u>Nebenwirkungen:</u></p> <p><i>Gesamtrate UE</i></p> <p>Da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, wird die Gesamtrate der UE ledig-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterschied vor [2]. Überraschenderweise ergibt sich bei getrennter Betrachtung der Geschlechter eine signifikant verminderte Anzahl an weiblichen Patientinnen mit SUE unter Insulin detemir nach 52 Wochen (12 vs. 2 Patientinnen, <math>p = 0,006</math>; Im Vergleich: 6 vs 14 männliche Patienten mit SUE). Es ist dabei festzustellen, dass keine erhöhte Rate an SUE bei Mädchen im Vergleich zu Jungen unter Insulin degludec beobachtet wurde, sondern eine geringere SUE-Rate unter Insulin detemir. Diese SUE-Rate ist überraschend gering.</p> <p>In der uns bekannten Literatur gibt es keine Hinweise auf einen geschlechtsabhängigen protektiven Effekt von Insulin detemir. Eine geschlechtsgetrennte Auswertung von SUE ist nach unserem Wissen bisher nie erfolgt (und erscheint auch nicht sinnvoll). Auch pathophysiologisch ergibt sich kein Anhaltspunkt für ein verbessertes Sicherheitsprofil von Insulin detemir im Vergleich zu Insulin degludec. Ein tatsächlich über eine zufällige numerische Imbalance an SUE hinausgehender protektiver Effekt von Insulin detemir scheint daher sehr unwahrscheinlich.</p> <p>Bei Betrachtung der Ereignisse im Einzelnen waren lediglich 9/25 SUE plausibel diabetesassoziiert (2 Ketoazidosen, 7 Hypoglykämien).</p>	<p>lich ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR = 1,10 [0,50; 2,42], <math>p = 0,877</math>; 52 Wochen: RR = 1,13 [0,60; 2,15], <math>p = 0,762</math>).</p> <p>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], <math>p = 0,072</math>; Mädchen: RR = 5,92 [1,37; 25,59], <math>p = 0,006</math>; Interaktion: 0,003<sup>5</sup>). Nach 26 Wochen wies der Effekt bereits in die gleiche Richtung mit einem identischen Effektschätzer für das relative Risiko, das Ergebnis war jedoch weniger präzise und nicht statistisch signifikant (Mädchen: RR = 5,92 [0,73; 48,05], <math>p = 0,058</math>; Jungen: RR 0,61 [0,23; 1,62], <math>p = 0,363</math>; 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 (<math>n = 14</math> SUE bei Jungen vs. <math>n = 2</math> SUE bei Mädchen, Woche 52). Ein derartiger geschlechtsabhängiger Effekt von Insulin detemir wird jedoch durch die vorhandene Evidenz nicht gestützt<sup>2,6,7</sup>.</p>

<sup>5</sup> eigene Berechnung des IQWiG aus Meta-Analyse (Cochrans Q-Test)

<sup>6</sup> 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](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie);

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mien). Die übrigen Ereignisse sind eher nicht auf eine Wirkung/Nebenwirkung von Degludec oder Detemir zurückzuführen (es handelte sich hierbei um 5 Infektionen, 3 Anwendungsfehler, 3 auffällige Laborwerte, 4 Erkrankungen des Nervensystems und einmalig gastrointestinale Beschwerden). Eine Kausalität zum entsprechenden Prüfpräparat wurde folgerichtig nur in der Minderheit der Fälle durch die Prüfärzte festgestellt.</p>	<p>Bei differenzierter Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Insulin degludec-Arm (insgesamt 16 SUE bei 12 Mädchen) ist festzustellen, dass hiervon 7 Ereignisse als Stoffwechsellentgleisungen 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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtpopulation ist ein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec für den Endpunkt SUE nicht belegt.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>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).</p>

[abgerufen: 24. Juli 2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000203

<sup>7</sup> Fachinformation Insulin detemir (Levemir®), Stand: Mai 2015

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><i>Hypoglykämien</i></p> <p><i>Symptomatische Hypoglykämien</i></p> <p>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 (<math>\leq 56</math> mg/dl bzw. <math>\leq 70</math> mg/dl) beinhaltet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen mit einem Plasmaglukosegrenzwert von <math>\leq 56</math> mg/dl vor. Auch wenn eine Analyse der Hypoglykämien mit einem niedrigeren Plasmaglukoseschwellenwert (<math>\leq 56</math> mg/dl) eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz besitzt als Auswertungen zu einem Plasmaglukoseschwellenwert <math>\leq 70</math> mg/dl, werden auch die Ergebnisse zu den a priori geplanten Auswertungen des Plasmaglukosegrenzwert <math>\leq 70</math> mg/dl dargestellt und zusammenfassend interpretiert.</p> <p>Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosegrenzwert <math>\leq 56</math> 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 (<math>\leq 56</math> 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 Unter-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schied 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.</p> <p>Auch für symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosegrenzwert <math>\leq 70</math> 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).</p> <p>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 <math>&lt; 56</math> mg /dl und <math>\leq 70</math> 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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Schwere Hypoglykämien</i></p> <p>Die Operationalisierung einer schweren Hypoglykämie<sup>8</sup> 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.</p> <p>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).</p> <p>Ein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ist für den Endpunkt schwere Hypoglykämien nicht belegt.</p> <p>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 asymptotische Hypoglykämien erfasst. Nichtsymptomatische Blutzuckerabweichungen stellen nicht per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für die Nutzenbewertung sind daher die hypoglykämischen Ereignisse relevant, die beide Kriterien (Auftreten von cha-</p>

<sup>8</sup> Identische Operationalisierung für schwere Hypoglykämie im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers „nach Novo Nordisk“, „nach IQWiG“ und nach „ISPAD/ADA“

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rakteristischen 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.</p> <p><i>Ketoazidosen (PT)</i></p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Ketoazidosen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR n.b., p &gt;,0999; 52 Wochen: RR = 5,03 [0,24; 103,99], p = 0,169).</p> <p>Ein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ist für den Endpunkt Ketoazidosen nicht belegt.</p> <p><i>Symptomatische Hyperglykämien</i></p> <p>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 &gt;250 mg/dl nachgereicht.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien (Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR 1,00 [0,86; 1,16], p &gt;,0999;</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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])<sup>9</sup>. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt sowohl in der Haupt- als auch in der Verlängerungsphase wird aufgrund der 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.</p> <p>Zusätzlich zu symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine gesonderte Auswertung für eine Untermenge dieser symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl, und zwar für solche Ereignisse, bei denen zusätzlich Ketonkörper im Blut (&gt;1,5 mmol/l) nachgewiesen wurden (symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen), vorgelegt.</p> <p>Bezüglich der Patientenrelevanz des hier gemessenen Endpunktes „symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen“ bestehen innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen.</p> <p>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 &gt;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 durchgeführt<sup>13</sup>. Ob diese Größenordnung von 16% für alle erfassten Hyperglykämien ohne entsprechende Messung der Ketonkörper auch auf <i>symptomatische</i> Hyperglykämien zutrifft bzw. wie groß der Anteil und die Verteilung zwischen den Behandlungsarmen ohne Messung der</p>

<sup>9</sup> Angaben aus dem Addendum A15-26 des IQWiG zum Auftrag A15-10

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ist für Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin kein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec belegt.</p>
<p>In unserem Zentrum wurde Insulin degludec bereits bei einzelnen Patienten angewendet. Bedenken in Bezug auf Wirksamkeit oder Sicherheit sind dabei nicht aufgetreten. Unseres Erachtens liegt der Vorteil von Tresiba vor allem im schwer messbaren Bereich der Compliance und der Lebensqualität. Durch die Halbwertszeit von 24 Stunden von Insulin degludec besteht nun erstmals die Möglichkeit, bei <b>allen</b> Patienten eine ausreichende Basalinsulinversorgung durch eine Injektion/Tag sicherzustellen [1]. Eine Überbrückung der letzten Stunden vor erneuter Gabe von Basalinsulin durch Gabe von kurzwirksamen Insulin, wie z. B. bei Insulin glargin häufig praktiziert, entfällt. Durch die lange Halbwertszeit ergibt sich eine Flexibilität in Bezug auf den Injektionszeitpunkt. Dieses bedeutet für viele, insbesondere jugendliche Diabetiker, einen bedeutenden Zuwachs an Lebensqualität, Freiheit und damit auch einer erhöhten Therapiemotivation. Insbesondere das Weglassen von Injektionen aufgrund gerade nicht passender Umstände (wie bei Jugendlichen häufig auftretend) kann durch Insulin degludec reduziert werden. Durch die lange Halbwertszeit besteht unseres Erachtens auch ein geringeres Risiko für diabetische Ketoazidosen. In den vorliegenden Studien konnte dies auf-</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie NN1250-3561 nicht erhoben.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Insulin degludec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin) ist somit für diesen Endpunkt nicht belegt.</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Vorteile, die bspw. aus der Applikationsfrequenz, Applikationsart oder einer verlängerten Halbwertszeit abgeleitet werden, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln.</p>

Stellungnehmer: Dr. Michael Wurm / Prof. Dr. Karl Otfried Schwab

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
grund der glücklicherweise geringen Ereignisanzahl nicht gezeigt werden. Es zeigte sich aber eine erniedrigte Häufigkeit an Hyperglykämie mit Ketose. Dieser Stoffwechszustand kann rasch zu einer Ketoazidose fortschreiten. Insgesamt halten wir Insulin degludec für ein wertvolles Instrument in der Diabetestherapie im Kindes- und Jugendalter.	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- 1 Biester, T. et al., 2014, Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes: *Pediatr.Diabetes*, v. 15, no. 1, p. 27-33.
- 2 Thalange, N. et al., 2015, Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes: *Pediatr.Diabetes*, v. 16, no. 3, p. 164-176.

## 5.5 Stellungnahme des Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen e.V.

Datum	19. Juni 2015
Stellungnahme zu	Insulin degludec / Tresiba ®
Stellungnahme von	Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V., vertreten durch Dr. Gerhard Klausmann

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kommt in seiner Nutzenbewertung A15-10 vom 28.05.2015 zu dem Schluss, dass sich für die Anwendung von Insulin degludec bei Kindern und Jugendlichen kein Zusatznutzen ableiten lässt. Der Unterzeichner der vorliegenden Stellungnahme kommt zu einem anderen Ergebnis.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p>1. Bewertung des Endpunkts Hyperglykämie</p> <p>Hyperglykämische Episoden (&gt;14 mmol/L) mit Ketonämie (&gt;1.5 mmol/L) waren in der Studie NN 1250-3561 sowohl nach 26 Wochen (- 64 %) als auch nach 52 Wochen (- 59 %) unter Insulin degludec signifikant seltener zu verzeichnen als unter Insulin detemir [1]. Damit ist davon auszugehen, dass die Gefahr ketoazidotischer Entgleisungen und damit das Risiko kurz- und langfristiger Komplikationen inklusive einer erhöhten Mortalität [2] reduziert wird.</p> <p>Praktische Bedeutung gewinnt dieser Aspekt durch die Tatsache, dass Unterdosierung von Insulin (Purging) mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion ein bei jugendlichen Diabetikern nicht seltenes</p>	<p>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 &gt;250 mg/dl nachgereicht.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien (Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR 1,00 [0,86; 1,16], p &gt;,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])<sup>1</sup>. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt sowohl in der Haupt- als auch in der Verlängerungsphase wird auf-</p>

<sup>1</sup> Angaben aus dem Addendum A15-26 des IQWiG zum Auftrag A15-10

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Phänomen darstellt [2]. Die Prävalenz steigt mit dem Alter und erreicht bei jungen Frauen eine Rate von bis zu 40 Prozent [2]. Purging ist mit einem erhöhten Risiko ketoazidotischer Notfallsituationen assoziiert [2].</p> <p>Insgesamt sind hier Vorteile von Insulin degludec zu erkennen.</p>	<p>grund der 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.</p> <p>Zusätzlich zu symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine gesonderte Auswertung für eine Untermenge dieser symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl, und zwar für solche Ereignisse, bei denen zusätzlich Ketonkörper im Blut (&gt;1,5 mmol/l) nachgewiesen wurden (symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen), vorgelegt.</p> <p>Bezüglich der Patientenrelevanz des hier gemessenen Endpunktes „symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen“ bestehen innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen.</p> <p>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 &gt;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 durchgeführt<sup>13</sup>. Ob diese Größenordnung von 16% für alle erfassten Hyperglykämien ohne entsprechende Messung der Ketonkörper auch auf <i>symptomatische</i> 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.</p>
2. Insulindosis	Der Endpunkt <i>Änderung des HbA1c-Wertes (%) von Baseline zu Woche 26</i>

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die bezüglich des HbA1c gleichwertige, bezüglich der Nüchtern-Blutglukose sogar überlegene glykämische Kontrolle – ohne Zunahme des Hypoglykämie-Risikos! – unter Insulin degludec gelingt am Ende der Studie mit einer um 30 Prozent niedrigeren Basalinsulin-Dosis [1]. Dies lässt auf längere Sicht Vorteile bei der Entwicklung des Körpergewichts erwarten, was sich gerade bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen positiv auf die Therapieadhärenz und damit auf die langfristige Prognose auswirkt.</p> <p>Während Insulin degludec einmal täglich angewendet wurde, benötigten nahezu zwei Drittel der mit Insulin detemir behandelten Studienteilnehmer zwei tägliche Injektionen [1]. Auch dieser Umstand spricht für längerfristige Vorteile von Insulin degludec mit Blick auf die Therapieadhärenz.</p>	<p><i>bzw. 52</i> 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<sup>2,3</sup> und ist daher patientenrelevant.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Änderung des HbA1c-Wertes von Baseline zu Woche 26 bzw. 52</i> 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]<sup>4</sup>; 52 Wochen: -0,01 [-0,20; 0,19]<sup>7</sup>).</p> <p>Ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.</p> <p>Ergänzender Endpunkt: <i>BMI-Veränderung</i></p> <p>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<sup>5</sup>; 52 Wochen: 0,60, 95%-KI [0,34; 0,86]; p &lt;</p>

<sup>2</sup> 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)).

<sup>3</sup> Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. Diabet Med 2004; 21(7): 657-665

<sup>4</sup> ANOVA-Modell, adjustiert nach Behandlung Geschlecht, Region, Altersgruppe und Ausgangswert

<sup>5</sup> eigene Berechnung des IQWiG; t-Test

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	0,001 <sup>8</sup> ]. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung des BMI im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.
<p><b>3. Bewertung des Zusatznutzens bei Typ 2 Diabetes</b></p> <p>In seiner Argumentation konzidiert das IQWiG die Möglichkeit, dass Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes es erlauben könnten, die grundsätzliche Wirksamkeit von Insulin degludec auch bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes mellitus Typ 2 anzunehmen. Doch dies bedeutet nach Einschätzung des IQWiG nicht, dass sich daraus auch eine Übertragbarkeit für die Bewertung des Zusatznutzens ergibt.</p> <p>Bei dieser eher formalen Argumentation würden wir uns wünschen, dass ein wichtiger Aspekt Beachtung gefunden hätte: Allein aufgrund der bei Kindern und Jugendlichen niedrigen Zahl von Typ 2 Diabetikern – deutschlandweit sind es nach aktuellen Schätzungen 800 Patienten [3] – ist es extrem schwierig, klinische Studien mit ausreichenden Teilnehmerzahlen durchzuführen.</p>	<p>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 ausgenommen<sup>6</sup>, 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 spielt<sup>7</sup>. 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</p>

<sup>6</sup> Fachinformation Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>), Stand: April 2015

<sup>7</sup> Fachinformation Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) Abschnitt 5.1, Stand: April 2015

Stellungnehmer: Dr. Gerhard Klausmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
Zusammenfassend lässt das IQWiG aus unserer Sicht einige Aspekte unberücksichtigt, die für einen Zusatznutzen von Insulin degludec sprechen.	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Thalange, N., et al., Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2015. 16(3): p. 164-76.
2. Pinhas-Hamiel, O., U. Hamiel, and Y. Levy-Shraga, Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes: Challenges in diagnosis and treatment. *World J Diabetes*, 2015. 6(3): p. 517-26.
3. Rathmann, W. and T. Tamayo, Epidemiologie des Diabetes in Deutschland, in *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2015*. p. 8-16.

## 5.6 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	19.06.2015
Stellungnahme zu	Insulin degludec / Tresiba®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1. Juni 2015 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) (<a href="#">IQWiG, 2015</a>).</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG umfasst dabei die Bewertung von Insulin degludec bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) (Bewertungsmodul I) und bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) (Bewertungsmodul II).</p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit T1DM:<ul style="list-style-type: none"><li>• Subgruppe Mädchen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen</li><li>• Jungen: Zusatznutzen nicht belegt</li></ul></li><li>• bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit T2DM:<ul style="list-style-type: none"><li>a. Zusatznutzen nicht belegt</li></ul></li></ul>	

Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.

Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.

Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.

Dieser Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Nach § 35a Abs.3 S.2 i.V.m. § 92 Abs.3a SGB V ist den nach diesen Vorschriften stellungnahmeberechtigten Personen und Organisationen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben, bevor der G-BA über die Nutzenbewertung beschließt.

Hierzu hat der G-BA die Nutzenbewertung auf seiner Internetseite zur schriftlichen und mündlichen Anhörung zu stellen (§ 7 Abs.4 Satz 1 i.V.m. Abs.3 Satz 2 AM-NutzenV). Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens ist damit ausschließlich die Nutzenbewertung, nicht aber die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingehenden Stellungnahmen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
	<p><b>Interpretation der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)“</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für den Endpunkt SUE ergibt sich sowohl laut Hersteller-Dossier als auch laut IQWiG-Nutzenbewertung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (IQWiG, 2015, Novo Nordisk, 2015). Die Ergebnisse sind in Tab. 1 wiedergegeben.</p> <p>Tab. 1. Häufigkeit von SUE:</p> <table border="1" data-bbox="255 979 864 1201"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zeitpunkt</th> <th colspan="2">IDeg + Insulin aspart</th> <th colspan="2">IDet + Insulin aspart</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>26 Wo.</td> <td>12</td> <td>174</td> <td>11</td> <td>175</td> </tr> <tr> <td>52 Wo.</td> <td>18</td> <td>174</td> <td>16</td> <td>175</td> </tr> </tbody> </table>	Zeitpunkt	IDeg + Insulin aspart		IDet + Insulin aspart		n	N	n	N	26 Wo.	12	174	11	175	52 Wo.	18	174	16	175	<p>Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (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; Studie NN1250-3561 ).</p> <p>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: 0,003<sup>1</sup>). Nach 26 Wochen wies der Effekt bereits in die gleiche Richtung mit einem identischen Effektschätzer für das relative Risiko, das Ergebnis war jedoch weniger präzise und nicht statistisch signifikant (Mädchen:</p>
Zeitpunkt	IDeg + Insulin aspart		IDet + Insulin aspart																		
	n	N	n	N																	
26 Wo.	12	174	11	175																	
52 Wo.	18	174	16	175																	

<sup>1</sup> eigene Berechnung des IQWiG aus Meta-Analyse (Cochrans Q-Test)

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund eines Beleges für eine Effektmodifikation nach 52 Wochen durch das Merkmal Geschlecht bewertet das IQWiG den Endpunkt SUE getrennt nach Jungen und Mädchen. Zu beiden ausgewerteten Zeitpunkten (26 und 52 Wochen) zeigt sich unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie IDet eine erhebliche Imbalance zwischen den Geschlechtern bzgl. der Häufigkeit von SUEs (Tab. 2).</p> <p>Tab. 2. Häufigkeit von SUE nach Geschlecht (IQWiG, 2015)</p>	<p>RR = 5,92 [0,73; 48,05), p = 0,058; Jungen: RR 0,61 [0,23; 1,62], p = 0,363; Interaktion: 0,054).</p> <p>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<sup>2,2,3</sup>.</p> <p>Bei differenzierter Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Insulin degludec-Arm (insgesamt 16 SUE bei 12 Mädchen) ist festzustellen, dass hiervon 7 Ereignisse als Stoffwechselentgleisungen klassifiziert wurden, darunter 5 Hypoglykämien (bei 4 Mädchen), von denen 4 nach Gabe des Bolus-Insulins (Insulin aspart) beobachtet wurden.</p> <p>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</p>

<sup>2</sup> 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](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie); [abgerufen: 24. Juli 2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000203

<sup>3</sup> Fachinformation Insulin detemir (Levemir®), Stand: Mai 2015

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																										
	<table border="1" data-bbox="259 536 904 989"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie Endpunkt Merkmal</th> <th colspan="2">Insulin degludec + Insulin aspart</th> <th colspan="2">Insulin detemir + Insulin aspart</th> <th colspan="2">Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignissen n (%)</th> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignissen n (%)</th> <th>RR [95 %-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">SUE</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Geschlecht</td> </tr> <tr> <td colspan="7">26 Wochen</td> </tr> <tr> <td>männlich</td> <td>96</td> <td>6 (6,3)</td> <td>98</td> <td>10 (10,2)</td> <td>0,61 [0,23; 1,62]</td> <td>0,363</td> </tr> <tr> <td>weiblich</td> <td>78</td> <td>6 (7,7)</td> <td>77</td> <td>1 (1,3)</td> <td>5,92 [0,73; 48,05]</td> <td>0,058</td> </tr> <tr> <td colspan="5"></td> <td>Interaktion:</td> <td>0,054</td> </tr> <tr> <td colspan="7">52 Wochen</td> </tr> <tr> <td>männlich</td> <td>96</td> <td>6 (6,3)</td> <td>98</td> <td>14 (14,3)</td> <td>0,44 [0,18; 1,09]</td> <td>0,072</td> </tr> <tr> <td>weiblich</td> <td>78</td> <td>12 (15,4)</td> <td>77</td> <td>2 (2,6)</td> <td>5,92 [1,37; 25,59]</td> <td>0,006</td> </tr> <tr> <td colspan="5"></td> <td>Interaktion:</td> <td>0,003</td> </tr> <tr> <td colspan="5"></td> <td>Interaktion:</td> <td>0,003</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="259 1018 904 1136">Diese Imbalance hat erheblichen Einfluss auf die relativen Risiken von IDeg vs. IDet: RR= 0,44 (95%-KI [0,18; 1,09]) bei Jungen vs. 5,92 (95%-KI [0,18; 1,09]) bei Mädchen.</p> <p data-bbox="259 1187 763 1216">Obwohl das IQWiG selbst konstatiert, dass</p> <ul data-bbox="304 1238 904 1294" style="list-style-type: none"> <li>• „das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse erkennbar auch durch die Ereignisse im Insulin</li> </ul>	Studie Endpunkt Merkmal	Insulin degludec + Insulin aspart		Insulin detemir + Insulin aspart		Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	SUE							Geschlecht							26 Wochen							männlich	96	6 (6,3)	98	10 (10,2)	0,61 [0,23; 1,62]	0,363	weiblich	78	6 (7,7)	77	1 (1,3)	5,92 [0,73; 48,05]	0,058						Interaktion:	0,054	52 Wochen							männlich	96	6 (6,3)	98	14 (14,3)	0,44 [0,18; 1,09]	0,072	weiblich	78	12 (15,4)	77	2 (2,6)	5,92 [1,37; 25,59]	0,006						Interaktion:	0,003						Interaktion:	0,003	<p data-bbox="931 536 1637 564">zu einer permanenten Absetzung der Studienmedikation.</p> <p data-bbox="931 612 1991 868">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.</p>
Studie Endpunkt Merkmal	Insulin degludec + Insulin aspart		Insulin detemir + Insulin aspart		Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart																																																																																							
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert																																																																																						
SUE																																																																																												
Geschlecht																																																																																												
26 Wochen																																																																																												
männlich	96	6 (6,3)	98	10 (10,2)	0,61 [0,23; 1,62]	0,363																																																																																						
weiblich	78	6 (7,7)	77	1 (1,3)	5,92 [0,73; 48,05]	0,058																																																																																						
					Interaktion:	0,054																																																																																						
52 Wochen																																																																																												
männlich	96	6 (6,3)	98	14 (14,3)	0,44 [0,18; 1,09]	0,072																																																																																						
weiblich	78	12 (15,4)	77	2 (2,6)	5,92 [1,37; 25,59]	0,006																																																																																						
					Interaktion:	0,003																																																																																						
					Interaktion:	0,003																																																																																						

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>detemir-Arm der Studie getrieben [wird] (n = 14 SUE bei den Jungen vs. n = 2 SUE bei den Mädchen)“, und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „ein derartiger geschlechtsspezifischer Effekt von Insulin detemir (...) jedoch weder durch Leitlinien, bisherige IQWiG-Bewertungen oder die Fachinformation gestützt [wird]“,</li> </ul> <p>folgt es: „Der Effekt ist jedoch so ausgeprägt, dass sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden durch Insulin degludec bei Mädchen ergibt.“</p> <p>Dieser Einschätzung kann sich Boehringer Ingelheim (BI) nicht anschließen. BI sieht es als nicht zielführend an, stark gegenläufige Effekte ohne medizinische Rationale zu interpretieren. Falls sich bzgl. des Vergleiches IDeg vs. IDet bei Jungen kein Unterschied gezeigt hätte (d.h. <math>RR \approx 1</math>), hätte man trotz der kleinen Fallzahlen einen negativen Effekt bei Mädchen (<math>RR = 5,92</math>) vielleicht nicht ausschließen können. Da jedoch für Jungen eine über 50 %ige Risikoreduktion zugunsten von IDeg auftritt (<math>RR=0,44</math>), ist die Basis für eine schlüssige Interpretation nicht gegeben.</p> <p>Bei IDet handelt es sich um ein im April 2004 zugelassenes Präparat, zu dem entsprechend umfangreiche</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klinische Erfahrungen vorliegen. Da diese den – auf einer kleinen Fallzahlen basierenden – Zufallsbefund, nämlich einer bei Mädchen um ein Vielfaches höheren SUE-Rate als bei Jungen, nicht widerspiegeln, sollte keine Bewertung auf Basis der Subgruppen-Analyse bzgl. Geschlecht erfolgen, sondern die Gesamtpopulation herangezogen werden. In Letzterer sind die Ereignisraten in beiden Therapiearmen vergleichbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für die Bewertung von IDeg vs. IDet bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit T1DM für den Endpunkt SUE „Kein Beleg für einen Zusatznutzen“. Eine Auftrennung der Bewertung in männliche und weibliche Population erfolgt nicht.</p>	

## **Literaturverzeichnis**

IQWiG. 2015. *Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.*

NOVO NORDISK 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Novo Nordisk Pharma GmbH – Insulin degludec (Tresiba®) – Modul 4 E: Zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

## 5.7 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH

Datum	19.06.2015
Stellungnahme zu	Insulin Degludec Tresiba®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten:**

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 36, Be- wer- tungs- modul I	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG schließt den Endpunkt „Hyperglykämien mit Ketose“ des pharmazeutischen Unternehmers nicht ein, betont aber gleichzeitig, dass symptomatische Hyperglykämien einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen.</p> <p>In einem anderen Nutzenbewertungsverfahren wird vom IQWiG ebenfalls bestätigt, dass es sich dabei um ein patientenrelevantes Ereignis handelt [1]. Allerdings wird die verwendete Operationalisierung für eine Notfallmedikation mit der Begründung abgelehnt, dass sich die Kriterien im zeitlichen Verlauf der Studie änderten. Auch die entsprechende Richtlinie der europäischen Zulassungsbehörde bleibt in ihren Empfehlungen bezüglich einer Notfallmedikation vage und empfiehlt lediglich, dass ein vorab definierter Algorithmus vorliegen sollte, um längere Perioden einer schlechten Blutzuckerkontrolle zu vermeiden [2].</p>	<p>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 &gt;250 mg/dl nachgereicht.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien (Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl) ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (26 Wochen: RR 1,00 [0,86; 1,16], p &gt;,0999; Rate Ratio 0,79 [0,52;</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es sollte ergänzt werden, wie der Endpunkt symptomatische Hyperglykämien operationalisiert werden kann, z. B. im Hinblick auf Notfallmedikation bzw. Symptomatik.</p>	<p>1,21]; 52 Wochen: RR = 1,03 [0,91; 1,16], p = 0,683; Rate Ratio 0,78 [0,52; 1,18]<sup>1</sup>. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt sowohl in der Haupt- als auch in der Verlängerungsphase wird aufgrund der 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.</p> <p>Zusätzlich zu symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine gesonderte Auswertung für eine Untermenge dieser symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert &gt;250 mg/dl, und zwar für solche Ereignisse, bei denen zusätzlich Ketonkörper im Blut (&gt;1,5 mmol/l) nachgewiesen wurden (symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen), vorgelegt.</p> <p>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</p>

<sup>1</sup> Angaben aus dem Addendum A15-26 des IQWiG zum Auftrag A15-10

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Endpunkt symptomatische Hyperglykämien mit Ketosen aus folgenden Gründen nicht valide interpretierbar: Trotz Vorgabe des Studienprotokolls, wonach bei jeder Hyperglykämie mit einem Plasmaglukosewert &gt;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 durchgeführt<sup>13</sup>. Ob diese Größenordnung von 16% für alle erfassten Hyperglykämien ohne entsprechende Messung der Ketonkörper auch auf <i>symptomatische</i> 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.</p>

**Literaturverzeichnis:**

[1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Albiglutid Nutzenbewertung IQWiG. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-664/2014-12-23\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Albiglutid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-664/2014-12-23_Nutzenbewertung-IQWiG_Albiglutid.pdf)

[2] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 14. Mai 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf).

## 5.8 Stellungnahme des Verbandes der Forschenden Arzneimittelhersteller

Datum	22.06.2015
Stellungnahme zu	Insulin degludec (Tresiba®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner / Tina Orben / Dr. Andrej Rasch

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.06.2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Insulin degludec (Tresiba®) von Novo Nordisk Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Insulin degludec ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 zugelassen. Die vom IQWiG vorgenommene Bewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet der Jugendlichen und Kinder (ab dem Alter von 1 Jahr) mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2.</p> <p>Für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1 wurde die Nutzenbewertung von Insulin degludec auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie gegenüber Insulin detemir, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie durchgeführt. In der Subgruppe der Mädchen sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen aufgrund eines erheblichen größeren Schadens hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE). In der Subgruppe der Jungen sieht das IQWiG den Zusatznutzen insgesamt als nicht belegt an.</p> <p>Für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2 wurde die Nutzenbewertung von Insulin degludec in 2 Indikationen durchgeführt – in der Monotherapie sowie in Kombination mit anderen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Antidiabetika. In beiden Indikationen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da der Hersteller keine Daten vorgelegt hat.</p>	
<p><b>IQWiG berücksichtigt bei Aussagen zum Zusatznutzen für Mädchen das hohe Verzerrungspotenzial der Subgruppenauswertung nicht hinreichend (Diabetes Mellitus Typ 1)</b></p> <p>Das IQWiG leitet aufgrund von Subgruppenanalysen zum Geschlecht unterschiedliche Aussagen zum Zusatznutzen für Mädchen und Jungen ab. In der Subgruppe der Mädchen sieht es dabei einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen aufgrund eines größeren Schadens hinsichtlich SUEs. Diese Bewertung ist vor dem Hintergrund des festgestellten hohen Verzerrungspotenzials der zugrundeliegenden Auswertung sowie der fehlenden medizinischen Plausibilität solcher Unterschiede nicht nachvollziehbar. Während das IQWiG den beobachteten Subgruppeneffekt aufgrund fehlender medizinischer Plausibilität in der Aussagekraft relativiert, berücksichtigt es dabei jedoch das zusätzlich vorliegende hohe Verzerrungspotenzial der entsprechenden Auswertung nicht hinreichend. Beide Sachverhalte sollten in angemessener Weise in die Bewertung eines mutmaßlichen Schadens bei Mädchen einfließen.</p> <p>Das IQWiG zieht für die Nutzenbewertung die Studie NN1250-3561 heran. Auswertungen für diese Studie lagen für die Haupt-</p>	<p>Für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (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; Studie NN1250-3561).</p> <p>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: 0,003<sup>1</sup>). Nach 26 Wochen wies der Effekt bereits in die gleiche Richtung mit einem identischen Effektschätzer für das relative Risiko, das Ergebnis war jedoch weniger präzise und nicht statistisch signifikant (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</p>

<sup>1</sup> eigene Berechnung des IQWiG aus Meta-Analyse (Cochrans Q-Test)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>studie mit 26 Wochen und die Verlängerungsphase der Studie mit 52 Wochen vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie nach 26 Wochen wurde als niedrig bewertet. Nach 52 Wochen wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da nur Patienten in die Verlängerungsphase gingen, die selber in der Studie verbleiben wollten und keine erneute Randomisierung stattfand. Dies führte zu einer hohen und zwischen den Behandlungsgruppen differenziellen Anzahl an Abbrechern (18 Patienten [10,3 %] im Insulin degludec-Arm und 37 Patienten [21,0 %] im Insulin detemir-Arm. Aufgrund dieser Abbrecher und der fehlenden erneuten Randomisierung wurde die Verlängerungsphase als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SUE – für den Subgruppenauswertungen durchgeführt wurden – unterschied sich entsprechend zwischen der Hauptstudie 26 Wochen (niedrig) und Verlängerungsphase 52 Wochen (hoch).</p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen – weder zur Woche 26 (<math>p = 0.877</math>) noch zur Woche 52 (<math>p = 0.762</math>). In den Subgruppenauswertungen zum Geschlecht zeigen sich dann aber</p>	<p>vs. <math>n = 2</math> SUE bei Mädchen, Woche 52). Ein derartiger geschlechtsabhängiger Effekt von Insulin detemir wird jedoch durch die vorhandene Evidenz nicht gestützt<sup>2,2,3</sup>.</p> <p>Bei differenzierter Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Insulin degludec-Arm (insgesamt 16 SUE bei 12 Mädchen) ist festzustellen, dass hiervon 7 Ereignisse als Stoffwechsellgleichungen klassifiziert wurden, darunter 5 Hypoglykämien (bei 4 Mädchen), von denen 4 nach Gabe des Bolus-Insulins (Insulin aspart) beobachtet wurden.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

<sup>2</sup> 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](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie); [abgerufen: 24. Juli 2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000203

<sup>3</sup> Fachinformation Insulin detemir (Levemir®), Stand: Mai 2015

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>relevante Effektmodifikationen zu Woche 26 (<math>p = 0,054</math>) und Woche 52 (<math>p = 0.003</math>), welche aber nur zu Woche 52 einen statistisch signifikanten größeren Schaden für Mädchen zeigen (Tabelle 11). Separate Aussagen zum Zusatznutzen für Jungen und Mädchen (auf Grundlage der IQWiG Methodik) lassen sich demnach ausschließlich zu Woche 52 ableiten. Grund ist hierfür die <u>fehlende statistische Signifikanz</u> des Effekts in der Subgruppe der Mädchen zur Woche 26. Das IQWiG argumentiert jedoch, dass sich aufgrund der „Konsistenz“ der Ergebnisse von Woche 26 und 52 trotzdem ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Insulin degludec bei Mädchen ergäbe.</p> <p>Dieser Aussage kann nicht gefolgt werden. Auf Grundlage der vorliegenden Auswertungen und unter Anwendung des formal methodischen Standards des IQWiGs zur Bewertung von Subgruppenanalysen, kann hier zunächst nur ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden durch Insulin degludec bei Mädchen abgeleitet werden. Dieser liegt in der Auswertung zu Woche 52 begründet, da nur hier ein statistisch signifikantes Ergebnis bei Mädchen vorliegt. Dieses Ergebnis kann jedoch aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials letztlich in der Aussagesicherheit nur einen Anhaltspunkt liefern. Die Aussage des IQWiG „Hinweis auf größeren Schaden“ ist deshalb statistisch nicht hinreichend abgesichert, denn die Aussage bezieht sich streng genommen auf das Ergebnis zu Woche 26, welches <u>nicht</u> statistisch signifikant ist, jedoch auch ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt. Das IQWiG ignoriert demnach das erhöhte Verzerrungspotenzial der relevanten Subgruppenauswertung mit statistisch signifikanten</p>	<p>und nicht in zwei Subgruppen (Mädchen vs. Jungen) zu differenzieren.</p> <p>In der Gesamtpopulation ist ein größerer oder geringerer Schaden von Insulin degludec für den Endpunkt SUE nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnissen in der Subgruppe der Mädchen (zu Woche 52).</p> <p>Im weiteren Verlauf relativiert dann das IQWiG die Bedeutung des Subgruppeneffektes aufgrund der fehlenden Evidenz der medizinischen Plausibilität. Dabei stuft das IQWiG die Aussagesicherheit des größeren Schadens bei Mädchen von Hinweis auf Anhaltspunkt herab:</p> <p><i>„Allerdings wird das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse erkennbar auch durch die Ereignisse im Insulin detemir-Arm der Studie getrieben (n = 14 SUE bei den Jungen vs. n = 2 SUE bei den Mädchen). Ein derartiger geschlechtsspezifischer Effekt von Insulin detemir wird jedoch weder durch Leitlinien [2], bisherige IQWiG-Bewertungen [3] oder die Fachinformation gestützt [4]. Deswegen wird die Ergebnissicherheit von Hinweis auf Anhaltspunkt herabgestuft. Der Effekt ist jedoch so ausgeprägt, dass sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden durch Insulin degludec bei Mädchen ergibt.“</i></p> <p>Die Herabstufung der Aussagesicherheit für den größeren Schaden bei Mädchen aufgrund der fehlenden Evidenz hinsichtlich der medizinischen Plausibilität des Subgruppeneffektes wird seitens des vfa begrüßt, da die medizinische Plausibilität zwingende Voraussetzung für differenzierte Zusatznutzenaussagen sein sollte. Zuvor sollte jedoch das erhöhte Verzerrungspotenzial der relevanten Subgruppenauswertung mit statistisch signifikanten Ergebnissen in der Subgruppe der Mädchen (zu Woche 52) angemessen berücksichtigt werden. Wie oben ausgeführt, ergibt eine solche Berücksichtigung zunächst einen Anhaltspunkt für einen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>größeren Schaden bei Mädchen. Eine weitere Herabstufung der Aussagesicherheit aufgrund einer fehlenden Evidenz der medizinischen Plausibilität des Subgruppeneffekts – wie vom IQWiG vorgeschlagen – resultiert damit in: „Zusatznutzen nicht belegt“. Nach Auffassung des vfa, würde dies eine adäquate Einstufung insb. vor dem Hintergrund der fehlenden medizinischen Plausibilität solcher Unterschiede sowie der anderenfalls damit ggf. erzeugten verzerrenden Signalwirkung für die Versorgung darstellen.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 5.9 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22.06.2015
Stellungnahme zu	Insulin degludec / Tresiba®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

Am 01.03.2015 hat für Insulin degludec mit den Handelsnamen Tresiba® ein Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.06.2015 den IQWiG-Bericht - Nr. 306 (Dossierbewertung A15-10) Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da es sich mit einem Wirkstoff in diesem Indikationsgebiet im Verfahren der Nutzenbewertung befindet.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu folgenden Punkten Stellung:

Bewertung der schweren Hypoglykämien.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Bewertung der schweren Hypoglykämien</b></p> <p>Auf Seite I.38 beschreibt das IQWiG die unterschiedlichen Operationalisierungen der schweren Hypoglykämien als adäquat und zieht diese für die Nutzenbewertung heran. Hierbei ist ausreichend, dass die Notwendigkeit von Fremdhilfe im Rahmen der Hypoglykämie ein mögliches Kriterium war. In anderen Verfahren (IQWiG-Bericht Nr. 178, Vildagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) (1) wurden schwere Hypoglykämien nicht berücksichtigt, da die Fremdhilfe in diesen Fällen eventuell durch z.B. Familienmitglieder oder Freunde erfolgte, aber nicht notwendigerweise medizinische Maßnahmen erforderlich waren.</p> <p>Wie schon in der entsprechenden Stellungnahme zum damaligen Verfahren dargestellt (2), entspricht eine Restriktion auf die Erforderlichkeit medizinische Maßnahmen nicht den Empfehlungen der Leitlinien und der Zulassungsbehörden. Der Verzicht auf die Einschränkung im Rahmen dieser Bewertung wird daher begrüßt.</p>	<p>Die Operationalisierung einer schweren Hypoglykämie<sup>1</sup> 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.</p> <p>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.</p>

<sup>1</sup> Identische Operationalisierung für schwere Hypoglykämie im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers „nach Novo Nordisk“, „nach IQWiG“ und nach „ISPAD/ADA“

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr. 178, Vildagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-304/2013-06-27\\_A13-16\\_Vildagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-304/2013-06-27_A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. G-BA. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Vildagliptin. 2013 [22.06.2015]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3028/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Vildagliptin\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3028/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_ZD.pdf).

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

## **Mündliche Anhörung**



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Insulin degludec (neues AWG)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. Juli 2015  
von 10.03 Uhr bis 11.06 Uhr

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Herr Dr. Niemeyer  
Frau Dr. Thiele  
Frau Schröder  
Herr Dr. Schaaf

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Gabler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Bartmus  
Herr Garbaciok

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Simang  
Frau Dr. Kneidl

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Gallwitz  
Herr Prof. Dr. Danne

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zu unserer heutigen Anhörung im Stellungnahmeverfahren zu Tresiba<sup>®</sup>, Insulin degludec mit neuem Anwendungsgebiet.

Dem Stellungnahmeverfahren und der heutigen mündlichen Anhörung liegt die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Mai 2015 zugrunde, zu der eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind, die wir heute erörtern müssen jenseits der in der vergangenen Woche angekündigten, möglicherweise vom pharmazeutischen Unternehmer zu treffenden oder getroffenen Entscheidung, das Produkt und den Wirkstoff aus der Versorgung, jedenfalls in der Bundesrepublik Deutschland, zu nehmen. Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG haben genommen zum einen Novo Nordisk, dann die Deutsche Diabetes Gesellschaft, der Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, Dr. Wurm und Professor Schwab vom Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Diabetologie, des Universitätsklinikums Freiburg, die Forschergruppe Diabetes e. V. um Herrn Professor Schnell, dann Boehringer Ingelheim, MSD Sharp & Dohme, Novartis sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung zunächst Herrn Dr. Gabler von Boehringer, dann Herrn Professor Gallwitz und Herrn Professor Danne von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, dann Herrn Dr. Bartmus und Herrn Garbaciok von MSD Sharp & Dohme, Herrn Dr. Niemeyer, Frau Dr. Thiele, Frau Schröder und Herrn Dr. Schaaf von Novo Nordisk sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Jetzt erscheinen die beiden Vertreter von Novartis, Frau Dr. Kneidl und Herr Simang. – Okay. Damit ist die Anwesenheit festgestellt.

Ein Hinweis zum Verfahren, den Sie ja schon kennen: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte das Mikrofon benutzen, jeweils Name, Unternehmen oder entsprechende entsendende Institution bzw. Organisation nennen.

Wir werden uns heute sicherlich schwerpunktmäßig mit der Fragestellung beschäftigen müssen, ob es sachgerecht ist, wenn Unterschiede festgestellt und bewertet werden bezogen auf die Gruppen der jungen Mädchen. Wir werden uns – das ist von den Fachgesellschaften adressiert worden – mit der zVT beschäftigen müssen, wobei ich an der Stelle sagen möchte, dass es durchaus so ist – darauf ist die Studie ja auch getriggert –, dass hier schnell wirkende Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gekommen sind. Die Frage ist da, was dann bei einem möglicherweise nicht festzustellenden Zusatznutzen der Preisanker für spätere Verhandlungen ist. Es geht aber weniger um die Fragestellung, ob es per se eine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie sein kann. Darüber hinaus sind sicherlich auch noch eine Reihe von anderen Fragen, die in den Stellungnahmen adressiert worden sind, zu erörtern.

Ich schlage vor: Zunächst beginnt der pU mit einer kurzen Einführung, bezugnehmend auf das, was er schriftlich vorgetragen hat, und auf das, was er zur Nutzenbewertung des IQWiG zu sagen hat, und dann würden wir in eine Frage-Antwort-Runde eintreten. – Frau Thiele, bitte schön.

**Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Vielen Dank für die Einleitung. Uns ist unter anderem von den eben an-

gesprochenen Punkten noch wichtig, Herr Professor Hecken, den patientenrelevanten Endpunkt „Hyperglykämien mit Ketose“ darzustellen. Da hatte ja das IQWiG leider keinen Zusatznutzen festgestellt. Wir sehen hier einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das IQWiG hatte sich auf die reine Symptomatik bezogen. Wir haben Ketonkörpermessungen im Blut vorgenommen, haben aber jetzt, nachdem das IQWiG das bemängelt hat, trotzdem auch eine Analyse nachgeliefert, die sozusagen die Symptomatik auswertet. Dazu wird Herr Dr. Schaaf gleich, wenn Sie erlauben, etwas genauer ausführen, weil das für uns ein sehr wichtiger Punkt für Tresiba® gerade bei der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist.

Als Zweites würden wir gerne zu dem Punkt Nebenwirkungen, schwere unerwünschte Nebenwirkungen insbesondere bei Mädchen, Stellung nehmen. Auch hierzu wird Herr Dr. Schaaf, wenn Sie erlauben, Ausführungen machen.

Das wäre im Grunde das, was wir gerne besprechen würden. Sie hatten jetzt noch andere Punkte aufgeführt. Dazu hatten wir in unserer Stellungnahme schriftlich unsere Meinung und unseren Standpunkt niedergelegt. Selbstverständlich sind wir auch bereit, dazu weiterführende Fragen zu beantworten und eventuell weitere Ausführungen, wenn gewünscht, zu machen. – Wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, würde ich gerne das Wort an Herrn Dr. Schaaf weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön.

**Herr Dr. Schaaf (Novo Nordisk Pharma):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Die Gelegenheit, die ich gerne annehme, möchte ich nutzen, um zwei Punkte inhaltlich aus medizinischer Sicht etwas zu vertiefen.

Zunächst zur Patientenrelevanz des Endpunktes „Hyperglykämien mit Ketose“: Hyperglykämien und Ketosen sind die pathophysiologischen Konsequenzen eines Insulinmangels. Hyperglykämien und Ketosen sind die Leitsymptome beim Typ-1-Diabetes, speziell bei Kindern und Jugendlichen, und sie führen zu erheblichen Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalt. Sie können zu einer diabetischen Ketoazidose führen. Diese stellt die wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität bei Kindern mit Typ-1-Diabetes dar. Das Risiko liegt in der Größenordnung von 1 pro 100 Patienten pro Jahr.

Die Behandlungsleitlinien empfehlen bei Hyperglykämie eine Ketonbestimmung im Blut. Dieser Empfehlung wurde im Protokoll der Zulassungsstudie gefolgt. Die ist als Vorsichtsmaßnahme hinsichtlich der Vermeidung der Entwicklung einer diabetischen Ketoazidose zu verstehen. Die Ketoazidose als akute Stoffwechselentgleisung ist in der Regel von Symptomen begleitet. Die Diagnoseabsicherung erfolgt jedoch über drei objektive biochemische Kriterien: pH-Wert unter 7,3, Blutglukose über 200 mg/dl und schließlich positiver Ketonnachweis im Serum. Zwei dieser drei Diagnosekriterien sind im Endpunkt „Hyperglykämien mit Ketose“ erfasst. Dieser Endpunkt beschreibt also einen subakuten, aber bereits kritischen Zustand und erlaubt auf der Basis einer objektiven, nicht verzerrten Messung im Blut unabhängig von eventuell bereits auftretenden Begleitsymptomen eine Risikoabschätzung und infolgedessen gegebenenfalls eine Intervention. Die Erfassung dieses Endpunktes ermöglicht also eine rechtzeitige Einleitung von Gegenmaßnahmen, um die Vollaussprägung einer diabetischen Ketoazidose zu vermeiden. Dies hat mit dazu beigetragen, dass in dieser Studie Ketoazidosen, abgesehen von zwei infektionsbedingten Fällen, nicht aufgetreten sind.

Der in der Studie verwendete Schwellenwert von 1,5 mmol/l für Ketonkörper wurde mit Bedacht gewählt. Gemäß Leitlinie und Lehrbuch steht der Bereich von 1,5 bis 3 mmol/l für eine wahrscheinliche diabetische Ketoazidose, der Bereich oberhalb von 3 mmol/l für den akuten Notfall einer Ketoazidose mit der Maßgabe einer unverzüglichen Krankenhauseinweisung. Bei den mit degludec behandelten Kindern wurden gegenüber der Vergleichstherapie nach 26 Wochen 64 Prozent bzw. nach 52 Wochen 59 Prozent weniger Ereignisse gezählt, was signifikant ist. Novo Nordisk sieht darin einen Beleg für einen relevanten Vorteil von degludec in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes.

Dieses Ergebnis beruht auf dem besonderen pharmakologischen Profil von Insulin degludec: Eine Wirkdauer von über 42 Stunden, eine im Vergleich zu Insulin glargin deutlich verringerte Variabilität in der Wirkung und die Möglichkeit, vergessene Injektionen innerhalb großer Toleranzen nachzuholen, tragen dazu bei, dass die Basalinsulinversorgung des Patienten in verbesserter Weise sichergestellt wird. Insulinmangelphasen treten hierdurch seltener auf. Die klinische Relevanz dieses besonderen Profils von degludec spiegelt sich in dem hier diskutierten Endpunkt wider.

Die Bewertung der Symptomatik bei Hyperglykämie kann besonders bei Kleinkindern nur von den Eltern vorgenommen werden. Die Klassifizierung nach Symptomen führt zu potenziell hoher Verzerrung. Symptome können, sofern sie vorliegen, fehlgedeutet oder nicht als solche wahrgenommen werden. Eine Fokussierung auf Symptome bei der Festlegung einer Interventionsschwelle würde letztlich das Risiko für die Entwicklung einer Ketoazidose unnötig erhöhen.

Nach Auffassung des IQWiG jedoch sind Hyperglykämien nur dann ein patientenrelevanter Endpunkt, wenn sie mit Symptomen einhergehen. Das IQWiG lässt aus diesem Grund die signifikanten und relevanten Ergebnisse zu Hyperglykämien mit Ketose in der Bewertung von Insulin degludec bei Jugendlichen und Kindern unberücksichtigt. Obwohl Novo Nordisk diese Sichtweise aus den eben ausgeführten Gründen nicht teilt, haben wir für unsere Stellungnahme, wie meine Vorrednerin angedeutet hat, eine Post-hoc-Analyse zu symptomatischen Hyperglykämien mit Ketose durchgeführt und nachgereicht. Im Ergebnis betrug die Rate Ratio für diesen Endpunkt 0,27 nach 26 Wochen bzw. 0,2 nach 52 Wochen auf der Basis von 93 Ereignissen zugunsten von degludec, entsprechend einer Reduktion um 73 bzw. 80 Prozent. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant. Sie bestätigen und bekräftigen die im Dossier beschriebene primäre Analyse zu Hyperglykämien mit Ketose.

Zu diesem Punkt möchte ich zusammenfassend sagen: Wir sehen den Endpunkt „Hyperglykämien mit Ketose“ als patientenrelevant an, weil er Kernelement der Risikokonstellation für das Auftreten diabetischer Ketoazidosen ist. Hinsichtlich dieses Endpunktes ist degludec der Vergleichstherapie signifikant überlegen, nach 26 Wochen und nach 52 Wochen, bezogen auf die Gesamtzahl der Ereignisse und bezogen auf die nur symptomatischen Ereignisse. Dieses Ergebnis belegt den Vorteil von degludec gegenüber anderen lang wirkenden Insulinanaloga hinsichtlich der Vermeidung kritischer Stoffwechsellösungen. Wir sehen hierin einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zum Zweiten möchte ich kurz auf die Subgruppenanalyse SUE, stratifiziert nach Geschlecht, eingehen. SUEs sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zum Beispiel einen stationären Aufenthalt im Krankenhaus zur Folge haben, oder Ereignisse, die

den Patienten gefährden und eine medizinische Intervention notwendig machen. Die Beurteilung eines Ereignisses als SUE hängt nicht davon ab, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation wahrscheinlich oder auch nur möglich ist.

In der Gesamtpopulation der Studie 3561 wurden nach 26 Wochen jeweils 15 SUE gezählt bzw. 25 bei degludec vs. 24 bei detemir nach 52 Wochen. Zwischen den Behandlungsarmen sind keine Unterschiede erkennbar. Die Rate der SUE liegt in einem für diese Population üblichen Bereich.

In der IQWiG-Bewertung wird ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Subgruppe der Mädchen zuungunsten von degludec als Hinweis auf einen größeren Schaden durch degludec bei Mädchen gewertet. Das IQWiG erkennt dabei an, dass das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse durch eine auffällig niedrige Ereignisrate im detemir-Arm der Studie getrieben ist. Dennoch leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden durch degludec bei Mädchen ab. Hilfreich bei der rationalen Bewertung einer eventuellen Effektmodifikation ist die Einzelbetrachtung der Ereignisse. Dieses Vorgehen ist sogar notwendig, um eine Verzerrung bei der Beschreibung eines Sicherheitsprofils bei sehr kleinen Fallzahlen zu vermeiden.

In der Studie 3561 wurden 16 SUE unter degludec bei 12 Mädchen berichtet. 9 von diesen 16 waren sogenannte isolierte Ereignisse wie Infektionen, Verstopfung, Vergiftung, versehentliche Überdosierung und Krampfanfall im Zusammenhang mit Epilepsie. Abgesehen von der versehentlichen Überdosierung mit einem anderen Medikament wurden alle 9 SUE als „unrelated“, also ohne Bezug zur Studienmedikation degludec, klassifiziert. Keines hat zu einem permanenten Absetzen der Studienmedikation geführt. Die restlichen 7 Ereignisse wurden als Stoffwechselentgleisungen klassifiziert: 2 Hyperglykämien bei einem Mädchen, die sich zu einer schwachen Ketoazidose entwickelten – Hintergrund war eine virale Infektion und Dehydrierung –, weiter 5 Hypoglykämien bei 4 Mädchen – 4 von diesen 5 nach Gabe des Mahlzeiten-Insulins, also des Bolusinsulins Insulin aspart. Unter detemir wurden von 2 Mädchen 6 SUE berichtet, von denen 5 mit Stoffwechselentgleisungen im Zusammenhang stehen. In dieser Kategorie stehen also 7 SUE bei degludec 5 SUE bei detemir gegenüber.

Bei den Jungen haben wir ein entgegengesetztes Bild: 8 SUE bei 6 Jungen unter degludec, 16 SUE bei 14 Jungen unter detemir, davon mit Stoffwechselentgleisungen assoziiert: 5 vs. 7.

7 zu 5 bei den Mädchen und 5 zu 7 bei den Jungen – aus diesen Zahlen Unterschiede ableiten zu wollen, erscheint nicht vertretbar. Uns ist hier in Übereinstimmung mit der IQWiG-Bewertung keine Evidenz für einen geschlechtsspezifischen Effekt von detemir bezüglich SUE bekannt. Für keines der bekannten Insuline, einschließlich degludec, wurde oder wird ein geschlechtsspezifischer Effekt diskutiert. Es existiert keine Rationale für die Ableitung eines solchen Effekts, etwa aus den molekularen Eigenschaften, aus der Pharmakologie, aus den Studiendaten oder aus den Sicherheitsdatenbanken der einzelnen Insuline. Diese Subgruppenanalyse liefert auf der Basis kleiner Zahl ein Ergebnis mit zufälliger statistischer Signifikanz. Die Analyse der einzelnen Fallbeschreibungen widerlegt die Belastbarkeit dieses Befundes.

Zusammenfassend zu diesem Punkt möchte ich sagen: Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen in der Gesamtpopulation, in der die Ereignisraten und die Anteile der betroffenen Patienten vergleichbar sind. Sie beruhen

auf sehr geringen Fallzahlen und sind klar verursacht durch die ungewöhnlich geringe Ereignisrate unter detemir, für die es keine wissenschaftlich belastbare Erklärung gibt. Die gebotene klinische Betrachtung der Fallbeschreibungen liefert ein konsistentes Bild, das eine Ableitung eines möglichen Schadens durch degludec bei Mädchen in keiner Weise rechtfertigen kann. Das Ergebnis der Subgruppenanalyse beruht auf einer zufallsbedingten Interaktion. Wir plädieren dafür, den Blick freizumachen für eine Würdigung der Bedeutung der klinischen Vorteile von degludec, die für die Nutzenbewertung relevant sind. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Ergänzende Bemerkungen, oder war es das? – Dann können wir das so stehenlassen. Fragen, Anregungen, Wünsche? – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank für die Ausführungen. Ich gehe nur kurz auf den letzten Punkt ein, weil dazu ja in den Stellungnahmen ausführliche Informationen enthalten sind. Wir haben in unserem Bericht, wie Sie richtig angegeben haben, auch dargestellt, dass wir von einer geringeren Aussagewahrscheinlichkeit ausgehen als der, von der wir eigentlich ausgehen würden, wenn entsprechende Ergebnisse unter detemir aus der Literatur bekannt wären. Was nicht richtig ist, ist, dass das nur durch die Ereignisse unter Insulin detemir getrieben ist, sondern auch durch die Ereignisse unter Insulin degludec. Dort sehen Sie unter Insulin degludec doch eine deutlich größere Anzahl an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei Mädchen gegenüber denen bei Jungen.

Zwei weitere Punkte, die man nicht vernachlässigen darf: Erstens haben Sie eine konsistente Entwicklung dieser schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zum Nachteil der Mädchen über beide Studienphasen. Sie haben das also sowohl in der ersten Studienhälfte als auch in der zweiten Studienhälfte. Das ist konsistent. Das verstärkt das Argument dafür, dass es sich um einen wahren Effekt handelt.

Zweitens sehen Sie in einigen Analysen, die Sie zu Hypoglykämien im Dossier vorgelegt haben, eben auch Nachteile für Mädchen, zum Beispiel für die Rate Ratio bei nächtlichen Hypoglykämien nach 16 Wochen; und das sieht man auch bei Mädchen für die nicht schwerwiegenden Hypoglykämien unter 54 mg/dl. Ich sage einmal: So ganz verharmlosen sollte man das nicht.

Ich möchte aber gerne auf den Punkt Ketoazidosen kommen. Es ist, denke ich, gut, dass Sie diese Analysen nachgereicht haben. Sie haben ja auch die Informationen zu den Symptomen erhoben. Das ging aus dem Studienbericht hervor. Insofern war es erst einmal für uns nicht nachvollziehbar, warum Sie das im Dossier nicht schon gemacht haben. Für die Interpretation – einmal ganz unabhängig davon, ob es um die Analysen geht, die Sie ursprünglich im Dossier vorgelegt haben oder die Sie jetzt im Nachgang vorgelegt haben – ist natürlich von ganz entscheidender Bedeutung, mit welcher Sicherheit Sie jetzt diese Ergebnisse erhoben haben. Folgendes: Sie haben ja im Protokoll, wie Sie eben selbst gesagt haben, vorgesehen, dass bei einem Blutzuckerwert über 250 mg/dl Ketonkörper im Blut gemessen werden sollten. Sie haben – und das kann man der Analyse, die Sie im Dossier vorgelegt haben, entnehmen – bei 34.000 Fällen unter Insulin degludec einen Blutzuckerwert über 250 mg/dl festgestellt. Sie haben dies bei 30.000 Fällen unter Insulin detemir festgestellt. Insgesamt sind das gut 60.000 solcher Ereignisse. Wie viele Ketonmessungen haben denn dann stattgefunden? Haben 64.000 Ketonmessungen

stattgefunden, und, wenn nein, wie viel Prozent fehlende Werte haben Sie, und wie sind die in den jeweiligen Gruppen verteilt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Es hatten sich Herr Niemeyer und Herr Schaaf gemeldet. Wer möchte beginnen? – Herr Schaaf.

**Herr Dr. Schaaf (Novo Nordisk Pharma):** Es ist richtig, dass nicht bei 100 Prozent der Patienten, bei denen eine Blutglukose über 250 mg/dl im Blutzucker bestimmt wurde, Ketonkörpermessungen durchgeführt wurden. Es waren, wenn ich es recht erinnere, knapp 90 Prozent. Das hängt damit zusammen, dass bei Kindern mit Typ-1-Diabetes, auch bei Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes, solche Blutzuckerwerte durchaus Teil ihrer Normalität sind und dass sie die Brisanz von Blutzuckererhöhungen nicht in allen Fällen erkennen. Insofern ist der im Protokoll verankerte Aufruf, Ketonkörper bei einem Wert von über 250 mg/dl zu bestimmen, in manchen Fällen offensichtlich mit einer gewissen Laxheit behandelt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Sie haben jetzt gesagt: etwa 90 Prozent; das heißt, es gibt etwa 10 Prozent fehlende Werte. Ist das sicher, oder haben Sie das in Erinnerung? Denn das ist natürlich für die Interpretation wichtig. Insbesondere ist auch wichtig – das hatte ich ja auch noch nachgefragt –, ob es zwischen den Gruppen Unterschiede gibt. Darauf sind Sie jetzt nicht eingegangen. Man muss eben sehen, dass Sie, wenn man jetzt nur auf die ursprüngliche Auswertung geht, die Sie im Dossier vorgelegt haben, die nicht mit Symptomen verknüpft ist, lediglich bei etwa 0,2 Prozent der Werte über 250 mg/dl tatsächlich einen Ketonkörper festgestellt haben. Und dann führen natürlich wenige fehlende Werte dazu, dass das Ergebnis überhaupt nicht mehr interpretiert werden kann. Insofern ist es wichtig, das zu wissen; denn 10 Prozent fehlende Werte bei einem Unterschied von 0,1 Prozent, bezogen auf die eigentliche Anzahl der Hyperglykämien, ist natürlich ein Problem. Man muss es zur Kenntnis nehmen, dass die Kinder und Jugendlichen so damit umgegangen sind, aber man muss sich dann natürlich auch fragen, ob diese Werte überhaupt noch interpretierbar sind.

Ich habe noch eine andere Frage, und zwar: Sie haben im Stellungnahmeverfahren Ihre Analysen jetzt auf eine Grundgesamtheit von etwa 130 Patienten in beiden Armen bezogen. Sie haben in beide Arme der Studie etwa 175 Patienten eingeschlossen. Uns ist völlig unklar – sowohl aus den Stellungnahmen als auch aus den beigefügten Unterlagen –, warum Sie eine Analyse durchgeführt haben, die etwa ein Viertel der Patienten aus der Bewertung ausschließt.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Ich nehme erst einmal Bezug auf Ihren ersten Punkt, in dem Sie auf die Unsicherheit der Interpretation der Ergebnisse anspielen. Also, noch einmal: Es ist nicht per se in der Routine verankert, dass Ketonkörper gemessen werden. Das heißt, es kann natürlich in beiden Armen zu einer Abweichung kommen. Zu der ist es auch gekommen. Es liegen uns keine Anhaltspunkte vor, dass das irgendwie unterschiedlich zwischen Insulin-detemir-Arm und Insulin-degludec-Arm gehandhabt wurde. Das ist uns nicht bekannt; dafür gibt es auch keine Anzeichen. Das heißt, zwischen den Armen sollte es vergleichbar sein, und es sollten damit auch keine unsicheren Interpretationen laufen.

Darüber hinaus, was die von Ihnen als fraglich dargestellte Interpretation bzw. die Ergebnissicherheit angeht: Die Studie ist so aufgesetzt gewesen, dass zu diesem Endpunkt die statistische Power vorgelegen hat. Man hat sich also überlegt: Wie müssen wir die Studie aufsetzen? Wie viele Ergebnisse reichen uns, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu produzieren? Und das ist in diesem Fall auch eingetroffen. Auch wenn die Anzahl der Ereignisse im Vergleich zu normalen Hyperglykämien, wie mein Kollege, Herr Schaaf, schon ausgeführt hat, die ja Bestandteil des Diabetes mellitus sind, geringer ist – und das sollte ja Gott sei Dank auch so sein, dass es weniger Hyperglykämien mit Ketosen gibt als Hyperglykämien –, dann ist es immer noch ein signifikantes und klinisch relevantes Ereignis oder Ergebnis. – Für den zweiten Teil übergebe ich an meinen Kollegen, Herrn Schaaf.

**Herr Dr. Schaaf (Novo Nordisk Pharma):** Wir haben es hier noch einmal nachgeprüft. Ich sagte eben: knapp 90 Prozent. Letzten Endes fehlten 16 Prozent Ketonkörperbestimmungen bei Patienten mit Blutglukose über 250 mg/dl. 84 Prozent haben es also gemacht. Wir erkennen kein Muster, wie mein Kollege andeutete, zwischen den beiden Behandlungsarmen in Bezug auf das Nichtmessen der Ketonkörper. Insofern halten wir diese Unterschiede in der Analyse für belastbar.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Könnten Sie Ihren zweiten Punkt noch einmal wiederholen?

**Herr Dr. Kaiser:** Der zweiten Punkt war: Sie haben in der Stellungnahme eine Analyse zu Hyperglykämien mit Symptomen vorgelegt, die sich auf eine Grundgesamtheit von etwa 130 Patienten je Studienarm bezieht, während Ihre Studie 175 Patienten je Studienarm eingeschlossen hatte. In den Unterlagen findet sich aber keine Erklärung, warum Sie so vorgegangen sind.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Das ist zum einen dadurch bedingt, dass nicht alle Patienten mit Hyperglykämien mit Ketosen Symptome hatten. Zum anderen beziehen sich die Werte, die wir ausgewertet haben, auf die Woche 52. Es sind natürlich nicht unbedingt alle Patienten, die am Anfang der Studie mitgelaufen sind, am Ende der Studie auch noch dabei gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Kaiser?

**Herr Dr. Kaiser:** Erstens ist das natürlich kein Argument, weil Sie das trotzdem auf die Grundgesamtheit beziehen müssen. Zweitens kann das nicht richtig sein, weil Sie in Ihren Analysen auch nach Woche 26 besagte 130 Patienten eingeschlossen haben. Es ist völlig unklar, was Sie an der Stelle gemacht haben.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Ich würde vorschlagen, dass wir das noch einmal nachschauen, um mit Ihnen über die Details dann zu diskutieren. Ist das in Ordnung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Noch eine Nachfrage von Herrn Kaiser, dann Frau Müller dazu und dann Herr Professor Danne.

**Herr Dr. Kaiser:** Nicht zu dem Punkt – es ist sicherlich sinnvoll, da noch einmal nachzuschauen –, sondern zu dem ersten Punkt. Sie haben gerade gesagt: 16 Prozent, und Sie erkennen kein Muster. Wie sind denn die Raten der fehlenden Werte der Ketonkörperermittlung zwischen den beiden Behandlungsarmen genau, wenn Sie jetzt schon genau 16 Prozent aus der Studie haben?

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Damit ich das genau verstehe: Worauf beziehen Sie sich gerade? Die Rate an was?

**Herr Dr. Kaiser:** Sie haben eben gesagt, Sie haben bei 84 Prozent der Patienten Ketonkörper gemessen und bei 16 Prozent der Patientinnen und Patienten keine Ketonkörper gemessen. Das bezieht sich jetzt auf die gesamte Studie. Meine Frage ist: Wie viele Prozent sind es jeweils in den Studienarmen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, schauen Sie nach. Sobald Sie die Antworten haben, können Sie sie bringen. – Jetzt Frau Müller, dann Herr Professor Danne. Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte bei zwei Punkten, die eben angesprochen wurden, noch einmal kurz nachhaken. Die erste Frage bezieht sich auf die nachgereichten Daten zu symptomatischen Hyperglykämien mit Ketose. Da wurde ja eben schon kurz angesprochen, dass es sich nicht auf die Grundgesamtheit bezieht. Sie hatten als Argument angeführt, dass Sie die Woche 52 ausgewertet hätten und da eben nicht mehr alle Patienten dabei waren. In der Tabelle, die Sie in der Stellungnahme eingereicht haben, haben Sie bei „N“ die gleichen Anzahl zu Woche 26 und zu Woche 52. Jetzt ist meine Frage: Haben Sie vielleicht auch zu Woche 26 dann nur die Patienten ausgewertet, für die zu Woche 52 Daten vorgelegen haben? Das wäre für mich die einzige Erklärung dafür.

Zweiter Punkt. Sie hatten eben bei der Frage nach den Missing Values bei Patienten mit einem BZ über 250 mg/dl für die Ketonkörper im Urin, die ja, wie inzwischen dargestellt wurde, immerhin 16 Prozent ausmachen, damit argumentiert, dass beispielsweise bei pubertierenden Jugendlichen sozusagen die Bereitschaft, sich da entsprechend protokollgerecht zu verhalten, nicht so groß ist. Sie haben zugleich gesagt, Sie sähen da kein Muster. Meine Frage ist jetzt: Sind diese Missing Values hauptsächlich generiert durch die Altersgruppe der Jugendlichen ab etwa 12, 14 Jahren, bzw. was wissen Sie darüber? Da könnte man das ja erwarten, und das würde Ihre Argumentation stützen.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Zu Ihrem ersten Punkt schauen wir gerade in den Auswertungen nach, um Ihnen das zu erklären. Zu Ihrem zweiten Punkt liegt uns meines Wissens nach keine individuelle Analyse vor, in welcher Frequenz, in welcher Altersgruppe genau wie oft gemessen wurde. Das Protokoll sah vor, dass es regelhaft gemessen werden sollte. Aber natürlich ist ein Faktor, warum es vielleicht nicht durchgeführt wird, einmal, dass es in der Routineversorgung nicht regelhaft gemacht wird, zum anderen die vielleicht schlechtere Compliance von pubertierenden Kindern. Aber natürlich kann es genauso gut auch bei kleinen Kindern der Fall sein, dass die Eltern das nicht immer regelhaft durchführen, um dem Kleinkind nicht noch eine weitere Messung im Blut zuzumuten. Eine genaue Auflistung jedes einzelnen sozusagen Nichterfüllens des Protokolls gibt es in der Form also nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Danne, dann Herr van Poppel.

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Vielen Dank. – Ich lade gerne jeden ein, einmal in meine Sprechstunde zu kommen, um sich anzugucken, wie das mit Jugendlichen ist. Ich kann Ihnen nur sagen: Jeder, der Kinder hat – meine Tochter ist heute Nacht irgendwann zwischen 2 und 4 Uhr gekommen; genau weiß ich das nicht, ich habe nicht auf die Uhr geguckt; und sie schläft jetzt, wie Sie sich ja vorstellen können, wahrscheinlich noch –, weiß, wie das mit einer Insulin-Therapie in diesem Alter ist. Für diejenigen von Ihnen, die nicht so richtig verstehen, worüber wir hier reden: Im Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes steht, dass über 50 Prozent der Kinder im Alter von 10 bis 24 Jahren – die Kindheit und die Pubertät gehen lange – das Stoffwechselziel nicht erreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bei manchen endet die Pubertät nie.

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** So muss man es leider sehen, Herr Hecken. Da sind wir völlig einer Meinung. – Dass wir es trotz aller Bemühungen schaffen, dass der HbA1c sich um 0,03 Prozent pro Jahr verbessert, ist eine schöne Sache. Die Rate der schweren Unterzuckerungen verbessert sich ebenfalls laut Gesundheitsbericht. Was sich nicht verbessert, ist die Rate der Ketoazidosen; sie bleibt unverändert. Wir haben eine sehr gute Auflistung seit 1995 durch das DPV-System und können deutlich sagen: Die Ketoazidose ist in Deutschland ein ungelöstes Problem. Und wer bekommt die Ketoazidose? Natürlich die, die große Schwierigkeiten haben, regelmäßig zu leben, also zum Beispiel meine Tochter, wenn sie denn Diabetes hätte; zum Glück hat sie es nicht.

Vor diesem Hintergrund ist dieses Insulin etwas völlig Neues. Es spielt nämlich keine große Rolle, wann genau man es denn spritzt. Sie hätte es also heute Nacht um 3 oder 4 Uhr spritzen können – es wäre in Ordnung –, oder an einem anderen Abend um 8 Uhr. Das bedeutet natürlich, dass gerade die Jugendlichen sehr leicht in eine Hyperglykämie mit Ketose kommen. Deshalb ist das sehr relevant, eben auch für deutsche Kinder. Wir haben es sogar geschafft, als es noch nicht erhältlich war, dass wir von einzelnen Medizinischen Diensten der Krankenkassen einen Off-Label-Use erlaubt bekommen haben. Auch ich habe verschiedene Fälle in meiner Sprechstunde, wo sich Patienten mit diesem Insulin deutlich verbessert haben, weil es nämlich zu ihrem chaotischen Leben sehr gut passt und sie endlich einmal Insulin haben, was sie problemlos nehmen konnten, während sie es sich sonst normalerweise nicht getraut haben, weil sie einfach zu oft durcheinandergelassen sind.

Sie können sich vorstellen, wie ich als Senior-Autor dieser Arbeit, in der steht, wir haben keine Sicherheitsunterschiede gefunden, zu dem IQWiG-Bericht stehe, in dem – ich lese es einmal kurz vor, wenn Sie es nicht vor sich haben – steht: „Deswegen wird die Ergebnissicherheit von Hinweis auf Anhaltspunkt herabgestuft“, also bei den schweren Nebenwirkungen, und weiter: „Daher wird die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht für diesen Endpunkt im Folgenden nicht weiter betrachtet.“ Das ist der Originaltext aus dem IQWiG-Bericht, und dazu kommt dann noch die Presseerklärung, wo schon in der Überschrift steht: „Mehr schwere Nebenwirkungen bei Mädchen mit Typ-1-Diabetes“, und dann: „Anhaltspunkt für einen größeren Schaden in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.“

Mich haben die Leute auf der Straße angesprochen und haben gesagt: Sage mal, du hast doch diese Studie gemacht. Ist dir das nicht aufgefallen? – Da ist ein Riesenunterschied zwischen dem Bericht, der geschrieben worden ist, und der Presseerklärung, die da rausgegeben worden ist. Ich muss Ihnen ganz ehrlich sagen: Das ist ein Klima, in dem es sich für einen Kinder- und Jugend-Diabetologen nicht gut arbeiten lässt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei wir hier nicht bei Klimabetrachtungen sind, sondern bei der Frage, wie das Dossier des IQWiG zu bewerten ist. – Herr Kaiser dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** Nur so viel, weil Sie hier eine Falschdarstellung gemacht haben: Diese Sachen sind ja alle veröffentlicht. Die Textpassage, die Sie gerade gelesen haben, stammt aus dem Endpunkt „nicht schwerwiegende Hypoglykämien“. Es macht also Sinn, genau hinzugucken, ebenso in der eigenen Studie genau hinzugucken, was da an Ergebnissen ist. Die Pressemitteilung bezieht sich ausschließlich auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Genauso ist in dem Bericht auch ausschließlich bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von einem Unterschied die Rede. Die Textpassage, die Sie erwähnt haben, bezieht sich, wie gesagt, auf einen ganz anderen Endpunkt. So kann man natürlich schlecht argumentieren.

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Herr Kaiser, wie wollen Sie denn erklären, dass Mädchen mehr Blinddarmentzündungen bekommen mit einem bestimmten Insulin?

**Herr Dr. Kaiser:** Das ist doch eine ganz andere Frage. Ich möchte nur feststellen, dass Sie hier mit Fehlbehauptungen argumentieren, und ich kann Ihnen nur sagen: Es hilft, genauer hinzugucken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist etwas, was man auf alle Fälle protokollieren könnte, dass es immer hilft, genauer hinzugucken. – Herr van Poppel, bitte.

**Herr van Poppel:** Ich habe eine Verständnisfrage bezogen auf den kombinierten Endpunkt Ketose und symptomatische Hyperglykämien. Wenn ich das richtig mitbekommen habe, sehen Sie für diesen kombinierten Endpunkt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Endpunkt ist aus Ihrer Sicht patientenrelevant aufgrund der Risikoreduktion, die bewirkt werden kann, also als eine Art Vorsichtsmaßnahme zur Vermeidung von Ketoazidosen, wenn ich das richtig verstanden habe. Für mich stellt sich da die Frage: Wie erklären Sie, dass, wenn die Ketoazidosen selbst ausgewertet werden, numerisch sogar ein Nachteil für Insulin degludec vorhanden ist? Wie passt das zusammen?

**Herr Dr. Schaaf (Novo Nordisk Pharma):** Es gab in der Studie zwei Ketoazidosen, beide im degludec-Arm; das ist richtig. Beide sind in den Fallbeschreibungen eindeutig als infektsbedingt klassifiziert worden.

Zu der anderen Frage. Ich hatte eingangs gesagt, dass diese Empfehlung zur Messung der Ketonkörper bei Hyperglykämie, die auf Leitlinien beruht und im Studienprotokoll verankert ist, auch wenn sie nicht bei 100 Prozent der Patienten befolgt wurde, sicherlich nach unserer rationalen Einschätzung dazu beigetragen hat, dass bei einem Großteil der Patienten zu einem früheren Zeitpunkt sozusagen interveniert werden konnte; denn in praxi sind Ketonkörpermessungen, obwohl es Empfehlungen gibt, als Standardmessung noch nicht so etabliert. Wir glauben also, dass dadurch die Rate der diabetischen Ke-

toazidosen in dieser Studie im Verhältnis zu dem, was wir aus anderen Studien oder aus epidemiologischen Untersuchungen kennen, verringert ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht Ihnen das, Herr van Poppel?

(Herr van Poppel nickt)

– Okay. Danke schön. Weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte doch noch einmal kurz auf den Punkt mit den Jugendlichen eingehen, der eben diskutiert wurde. Herr Professor Danne, Sie haben ja sehr genau dargelegt, warum Jugendliche einen besonderen Vorteil haben könnten. Das wurde ja so nicht nachgewiesen. Das klingt für mich völlig plausibel, und ich möchte vielleicht auch ergänzen, da Sie es angesprochen hatten: Ich habe auch drei Kinder durch die Pubertät gebracht. Ich denke, ich habe da ein bisschen Erfahrung und fühle mich da nicht als Laie. Die Frage ist nur: Warum haben Sie das dann in der Studie nicht in dem Maße speziell für Jugendliche untersucht? Dann hätte man das, was eben wirklich plausibel postuliert wurde und auch plausibel klingt, ja eigentlich zeigen können. Das stand hinter meiner Frage, kein Zweifel, ob es da möglicherweise in dieser Altersgruppe Probleme gibt.

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Frau Müller, ich bin mit Ihnen vollkommen einer Meinung, dass eine solche Studie gemacht werden muss. Es handelt sich ja um eine Zulassungsstudie, eine Nichtunterlegenheitsstudie, die zum Ziel hatte, sozusagen als Treat-to-Target-Trial das gleiche HbA1c-Ergebnis zwischen einer etablierten Therapie und einer anderen zu erzielen. Das andere war ein sekundärer Endpunkt, weil man sich gesagt hatte, das ist sozusagen etwas, was in der Größe auch machbar ist. Wenn man den Endpunkt Ketoazidose nehmen würde – wir haben ja gerade diskutiert: es sind ja nur zwei Ketoazidosen aufgetreten –, würde man letztendlich mit der Größe und der Dauer dieser Studie nie nachweisen können, dass man mit degludec Ketoazidosen verhindern kann.

Ich denke, dieser Hinweis „Hyperglykämien mit Ketose sind signifikant geringer unter degludec“ würde mich als Wissenschaftler dazu bringen, zu sagen: Okay, dann müssen wir halt eine große Studie machen, und es muss eine großangelegte Studie sein, um nachzuweisen, ob damit tatsächlich Ketoazidosen vermieden werden können. – Dann hätten wir auch für die Kinder und Jugendlichen in Deutschland einen signifikanten Zusatznutzen für ein ungelöstes medizinisches Problem, was uns sehr belastet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller, oder okay?

(Frau Müller nickt)

Dann danke schön, Herr Professor Danne. – Herr Niemeyer, bitte.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Wir sind noch einmal der Frage nachgegangen, die Frau Müller und Herr Kaiser aufgebracht haben, nämlich warum bei der symptomatischen Hyperglykämie die Endzahl geringer ist. Es ist eine geringere Patientenzahl, da eben nicht für alle Fälle in der Bewertung eine Symptomatik vorgelegen hat. Das ist der Grund, warum die Endzahl niedriger ist.

Dazu, ob die Raten bei den fehlenden Ketonkörpermessungen in den beiden Armen unterschiedlich sind: Das können wir unseren Unterlagen gerade nicht entnehmen. Das ist im Appendix des CTR. Da müssten wir in die einzelnen Fälle gucken. Der CTR war in

Modul 5; wir gucken da gerne noch einmal rein. Herr Kaiser hat ja auch den Zugang zu Modul 5. Wir können das gerne noch diskutieren. Wir reichen es auch gerne nach, wenn das aus Ihrer Sicht relevant ist.

Aus unserer Sicht ist aber noch einmal zu betonen: Wir reden hier über einen Endpunkt, der, wie Herr Danne auch schon gesagt hat, dafür da ist, dass wir eine Ketoazidose vermeiden. Dieser ist signifikant geringer unter Insulin degludec, und das sehen wir auch als hochrelevant an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine kleine Rückfrage zu den Endzahlen. Die Frage war jetzt neben der Frage, ob das geringer ist, weil nicht alle symptomatisch waren – das ist ja plausibel –, warum die Zahlen zu Woche 26 und zu Woche 52 identisch sind. Das ist mir noch nicht klar geworden.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Die genaue Aufsplittung müssten wir Ihnen nachliefern. Ich hatte gesagt: Wir liefern sie Ihnen gerne nach, wenn das relevant sein sollte. Wenn Sie das gerne haben möchten, machen wir das. Warum das jetzt in Woche 26 zu Woche 52 genau die gleiche Endzahl ist, ob sich die durch die Patienten, die in der Extension weitergeführt sind oder nicht, ausgleicht, kann ich jetzt aus den Unterlagen nicht ersehen. Aber, wie gesagt, wir reichen das gerne nach, wenn das für Sie relevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Daran haben wir auf alle Fälle Interesse, dass die Daten nachgereicht werden; denn sie sind ja relevant. Wenn wir die bewerten wollen, brauchen wir natürlich die Information.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu waren ja eben zwei Fragestellungen. Zum einen, wieso so viele aus der Studie raus waren. Sie hatten ursprünglich erklärt, dass sei der Woche 52 geschuldet. Das ist aber nicht plausibel mit Blick auf die Zahl in Woche 26. Da hatte Frau Müller als Argumentationshilfe gebracht, dass Sie möglicherweise bei den 26-Wochen-Daten nur die berücksichtigt hätten, die bis zum Ende, bis Woche 52, fortgeführt worden sind. Die zweite Frage, die noch offen ist, ist, wie sich die 16 Prozent auf die beiden Arme verteilen.

Herr Kaiser, Sie hatten noch eine Frage.

**Herr Dr. Kaiser:** Ja. Ich habe noch zwei Punkte. Das mit den 52 Wochen – ich habe es in der Kürze der Zeit auch gerade nachgeguckt – kann nicht stimmen, weil es in der einen Gruppe mehr Patienten sind, die die Woche 52 beendet haben, und in der anderen Gruppe weniger, die die Woche 52 beendet haben. Insofern bleibt nur die Erklärung, die Sie gerade geliefert haben, dass Sie nur Patienten eingeschlossen haben, die auch Symptome festgestellt haben. Das ist keine sinnvolle Auswertung. Sie lassen ja einfach 25 Prozent der Patienten weg. Sie müssen doch insgesamt sehen, wie viele Patienten von denen, die Sie eingeschlossen haben, Symptome haben, und nicht, wie viele Patienten von denen, die Symptome haben, Symptome haben. Das macht überhaupt keinen Sinn. Sie haben das bei Hypoglykämien mit Symptomen ja auch nicht anders gemacht.

Da haben Sie das auch nicht auf 150 Patienten normiert, sondern selbstverständlich die gesamten Patienten für die Hypoglykämieauswertung genommen. Also das, was Sie da gemacht haben, ist nicht sinnvoll.

Ich habe noch eine Frage zur Interpretation der Ketonkörper: Sie haben in der Vergleichsgruppe Insulin detemir angewandt – Insulin detemir kann man ja ein- oder zweimal am Tag geben – und haben eben beschrieben, dass die Sicherung des Basalinsulins durch die lange Wirkdauer von Insulin degludec von Ihnen als potenzieller Vorteil gesehen wird. Ein ähnlicher Punkt kann natürlich auch bei dem Unterschied zwischen Insulin detemir – ein- oder zweimal am Tag – in die Diskussion kommen. Sie haben die Entscheidung, ob man ein- oder zweimal detemir geben kann, den lokalen Gegebenheiten überlassen. Haben Sie Auswertungen dazu, ob in den Zentren, in denen es lokale Gegebenheit war, zweimal am Tag statt einmal am Tag zu geben, die Ergebnisse anders sind? Haben Sie dazu also Effektmodifikationsanalysen?

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Ich fange mit der zweiten Frage an: Haben wir nicht. Die Fachinformation des globalen Labels von Insulin detemir sieht vor, dass es einmal oder zweimal täglich gegeben werden kann. Wir sehen, dass es in der Studie 64 Prozent der Patienten zweimal täglich gegeben wurde. Es gibt aber keinerlei Auswertungen, ob es in Zentrum A, B, C oder D eine Effektmodifikation aufgrund dieser zweimal oder einmal täglichen Gabe gibt. Das sieht auch in der Fachinformation, auch in der klinischen Realität – dazu können die Experten hinter mir sicherlich auch noch Stellung nehmen – dass es einen Unterschied, einen klinischen Effekt gäbe, der darauf schließen ließe.

Zu Ihren ersten Ausführungen, ob diese Auswertung, die Sie infrage stellen, sinnvoll ist oder nicht, möchte ich noch einmal betonen: Wir haben diese symptomatische Hyperglykämie-Ketosen-Auswertung als Post-hoc-Analyse nachgeliefert, um Ihren Kommentar der fehlenden Symptomatik zu befriedigen. Nach wie vor sind wir der Überzeugung, dass allein aufgrund von Symptomatik gerade bei Kindern mit einer Hyperglykämie-Ketose nicht gewartet werden sollte, bis sich eindeutige Symptome zeigen. Aus diesem Grund – um damit die Frage auf Frau Müller zurückzuspielen – haben wir in unserer primären Analyse nicht nur symptomatisch ausgewertet, sondern haben, weil wir der Überzeugung sind, dass man nicht ausschließlich auf Symptome warten sollte, auch festgelegt – das sehen ja auch die Leitlinien vor –, das biochemisch im Blut nachzuweisen, um einen objektiven, nicht verzerrten Endpunkt zu erhalten, der genug Spielraum gibt, um akute Komplikationen zu vermeiden. Das ist unser Hauptaugenmerk gewesen. Wir sehen es als kontraproduktiv und gefährlich an, allein auf Symptomatik zu achten und keine Blutmessung durchzuführen. Das erhöht das Risiko für Kinder.

Unsere Primäranalyse zeigt einen signifikanten Vorteil von Insulin degludec. Die Post-hoc-Analyse, die bekanntlich mit Unsicherheiten behaftet ist, wie alle Post-hoc-Analysen im Vergleich zu einer Primäranalyse, bestärkt nur das Bild, das die Primäranalyse ergeben hat. Da sind die Zahlen sogar noch höher. Also noch einmal der Hinweis und die Bitte, auf diese Ergebnisse zu achten und sie auch zu berücksichtigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Niemeyer. Mich hat ein bisschen verwirrt, was Sie zur Problematik der Einmal- oder Zweimalgabe von Insulin detemir gesagt haben, weil auch die EMA das ja sehr stark adressiert und sagt, dass es durchaus,

je nachdem, wie die Therapie erfolgt, zu Verzerrungen in den Ergebnissen kommen kann. Aber sei's drum. Ich habe zwei Wortmeldungen, von Herrn Gallwitz und von Herrn Danne. Vielleicht können die Praktiker auch direkt dazu etwas sagen. – Bitte schön, Herr Professor Gallwitz.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Meine Wortmeldung wäre sowieso direkt dazu gewesen. – Ich denke, dass es im Alltag einen ganz großen Unterschied macht, ob man ein Basalinsulin ein- oder zweimal injiziert. Besonders bei Kindern, die ja, gerade wenn sie jung sind, ihre Insulintherapie nicht immer selbst machen können, hat das noch eine ganz besondere Betreuungskonnotation. Es ist ferner so: Wenn ein Basalinsulin nicht wirklich lange wirkt, hat man auch Wirklücken, die eventuell durch die Gabe einer Mahlzeit zusammen mit Bolusinsulin sozusagen überbrückt werden können. Auch das ist im Alltag sehr schwierig, und von daher ist es ganz wichtig, dass man noch einmal herausstellt, dass die einmal tägliche Gabe mit einem Basalinsulin, das dann wirklich lange und verlässlich wirkt, ein ganz wichtiger Punkt ist, der patientenrelevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Danne.

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Nur ein kurzer Kommentar. Natürlich wissen wir nicht ganz genau, wie viele Kinder tatsächlich wie oft das Insulin gespritzt haben. Insofern sind die 16 Prozent, die Herr Niemeyer hier anführt, das, was wir sozusagen im guten Glauben, dass die Patienten das tatsächlich auch machen, in die Unterlagen eingetragen haben.

Eventuell ist die Gesamtinsulindosis, die verordnet worden ist, ein wesentlicherer Anhaltspunkt. Diese ist im Mittel bei Insulin detemir mit 0,55 Einheiten signifikant höher gegenüber 0,38 Einheiten bei Insulin degludec. Wenn man also davon ausgeht, dass Insulin wirkt und dass man mit mehr Insulin weniger Ketone hat, dann hätte man genau das umgekehrte Ergebnis bei dem Endpunkt „Hyperglykämien mit Ketose“ erwartet, nämlich dass in der Gruppe, wo man weniger Insulin gegeben hat, mehr Ketosen auftreten. Das ist aber nicht so, sondern es ist genau andersherum. Das belegt aus meiner Sicht noch einmal eindrucksvoll, dass dieses Insulin einen Zusatznutzen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Bei Letzterem, Herr Danne, muss man natürlich beachten, dass aus anderen Analysen, zum Beispiel dem Vergleich zu Insulin glargin, schon bekannt ist, dass Insulin detemir eine andere Wirkung je normierter eigentlicher Einheit hat. Sie sehen in den Analysen, die wir in den Jahren 2006 bis 2009 im Vergleich gemacht haben, dass bei vergleichbarer Blutzuckersenkung erheblich mehr Insulin unter Insulin detemir notwendig ist als unter Insulin glargin. Nur zur Interpretation der Unterschiede bei der Insulindosis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Gallwitz und Herr Schaaf.

**Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG):** Als kleiner Advocatus Diaboli aus der letzten Reihe: Wenn man tatsächlich die Vergleichstherapie mit NPH-Insulin genommen hätte, würde sich aber zeigen, dass man deutlich mehr NPH-Insulin im Vergleich zu Insulin degludec braucht.

**Herr Dr. Schaaf (Novo Nordisk Pharma):** Was Sie gerade zur Frage der Dosis gesagt haben, kann ich bestätigen. Es ist allerdings dabei zu beachten, dass – unabhängig vom

Insulin – bei zweimal täglicher Gabe generell eine höhere Insulindosis zu verzeichnen ist, unabhängig vom Effekt. Das betrifft übrigens auch Insulin glargin, was bei Typ 1 auch gelegentlich zweimal am Tag gegeben wird. Die Wirkung am Rezeptor ist die gleiche. Allerdings gibt es da offensichtlich in der Bioverfügbarkeit Unterschiede. Der Unterschied in der Dosis degludec vs. Vergleichstherapie wurde nicht nur im Levemir®-Vergleich gesehen, sondern auch im glargin-Vergleich. Das ist im Grunde ein sehr konsistenter dosis-sparender Effekt bei diesem Insulin. Wir werden das beobachten. Es gibt zwar eine Einheit, die im Grunde normiert ist, allerdings gibt es da offensichtlich gewisse Unschärfen, die man vielleicht manchmal auch unterschätzt hat. Wir sind eigentlich sehr froh darüber, dass wir für degludec eine sehr hohe Bioverfügbarkeit konstatieren können, die letzten Endes immer in eine geringere Dosis am Ende eines Beobachtungszeitraumes resultiert.

Ich möchte noch einen Aspekt anführen: Sie kennen das Studienprotokoll. Wir haben eine Umstellung auf degludec von einer bekannten Vortherapie. Ungefähr die Hälfte der Patienten hatte Levemir® als Vortherapie. Wir stellen sie alle eins zu eins um und passen dann die Dosis an. Wie Sie sich vorstellen können, haben wir auch einen klinischen Effekt, der initial mit der Hypo-Rate zu tun hat, die sich dann sozusagen auch wieder normiert. Also ich bitte auch das zu berücksichtigen. Das ist praktisch ein vom Protokoll getriggert Effekt, der die höhere Bioverfügbarkeit von degludec, sozusagen die optimale Bioverfügbarkeit, nicht berücksichtigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen, Anregungen? – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Wenzel-Seifert:** Ich habe noch eine Frage zu den Therapieabbrechern. Es fällt auf, dass in der detemir-Gruppe mehr als doppelt so viele Patienten die Therapie abgebrochen haben und dass davon ein Großteil die Extension nicht mitgemacht hat. Also nicht mitgemacht haben 37 – nicht von den 16 Wochen, dann verlängert 26 Wochen, verlängert um 26. Aber darüber hinaus waren es auch noch einmal 27. Und in der degludec-Gruppe waren es 18 Patienten, die die Extension nicht mitgemacht haben, und darüber hinaus noch 5. Haben Sie irgendwelche Informationen darüber, welche Gründe da vorlagen; denn es sind ja offensichtlich kaum Therapieabbrecher aufgrund von UEs gewesen.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Die Antwort auf Ihre Frage kann man deswegen im Prinzip nicht endgültig herleiten, weil wir nicht dokumentiert haben, warum Patienten oder Eltern für ihre Kinder entschieden haben, dass sie nicht in der Extension-Studie weitermachen. Das war nicht vorgesehen, und wir haben es so nicht abgefragt.

Wenn man sich aber – wie Sie auch im Rapporteurs-Report lesen können – anschaut, wie die Verteilung der Patienten ist, die im Prinzip in den beiden Armen in die Verlängerungsstudie gegangen sind, sieht man schon Hinweise darauf, dass im detemir-Arm vermehrt Patienten nicht teilgenommen haben, die zum Beispiel eine nicht so gute HbA1c-Einstellung nach 26 Wochen hatten, die mehr Hypoglykämien hatten als die Patienten, die weitergeführt wurden. Da gibt es in der Tat Hinweise, dass bei diesen Patienten die Zielerreichung oder die Sicherheitsparameter im Vergleich zu den Patienten, die dann weitergelaufen sind, nicht ganz so gut waren. Ob das der endgültige Grund ist, dass die Eltern oder die Kinder entschieden haben: „Wir machen nicht weiter“, ist nicht schwarz auf weiß dokumentiert, weil das Protokoll das nicht vorgesehen hat. Aber diese Hinweise gibt es in der Tat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Noch einmal eine Frage zur Interpretation der 52-Wochen-Ergebnisse. Wenn da sozusagen bestimmte Parameter, die die Wirksamkeit betreffen, ausschlaggebend waren, ob die Patienten in die Extensionsstudie gegangen sind, ist die Frage: Inwieweit kann man diese 52-Wochen-Daten noch in der Art und Weise bewerten wie die früheren Daten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Schaaf, bitte, und dann Herr Danne.

**Herr Dr. Schaaf (Novo Nordisk Pharma):** Generell nehmen wir bei den Daten nach 52 Wochen an, dass das Verzerrungspotenzial zum Beispiel aufgrund der fehlenden Re-Randomisierung nach 26 Wochen hoch ist. Die Gründe, die zum Ausscheiden geführt haben, kennen wir nicht. Wir kennen natürlich einzelne Gründe: AE-induzierte Diskontinuation in drei Fällen – alle übrigens bei detemir. Wir sehen eine gewisse Ungleichverteilung zwischen den Armen bezüglich der Hypoglykämierate zwischen denen, die weitergemacht haben, und denen, die ausgeschieden sind. Diese sprechen eine ziemlich interessante Sprache, finde ich, weil bei detemir vor allem diejenigen ausgeschieden sind, die in der ersten Phase der Studie unter schweren Hypos gelitten hatten. Dieses Muster sehen wir zum Beispiel bei degludec nicht. Aber was letzten Endes für die Patienten der Grund war, weiterzumachen, ist spekulativ. Es ist, glaube ich, generell anzunehmen, dass bei einer bekannten Vergleichstherapie, die sich seit elf Jahren auf dem Markt befindet, die Bereitschaft, mit diesem doch sehr anspruchsvollen und von vielen Titrationen und vor allem Visits gezeichneten Protokoll über die Kernphase hinaus weiterzumachen, umso größer ist, je neuer erstens eine Substanz ist und zweitens auch umso besser das Leben und auch das blutzuckerbezogene Outcome mit dieser Substanz ist.

**Herr Dr. Niemeyer (Novo Nordisk Pharma):** Ich würde gerne, bevor Sie Herrn Professor Danne das Wort geben, dazu ausführen. – Das stimmt; das ist vollkommen korrekt. Sie sprechen hier an, inwieweit die Daten nach Woche 52 gegenüber denen nach Woche 26 valide sind. Wir haben im Dossier dargestellt, die Methoden anwendend, wonach ein Verzerrungspotenzial dargestellt werden muss, dass aufgrund der nicht erfolgten Neurandomisierung von einer potenziell höheren Verzerrung nach 52 Wochen im Vergleich zu 26 Wochen auszugehen ist. Die Daten zu Woche 26 sprechen aber genau die gleiche Sprache wie nach Woche 52. Das heißt, auch wenn es eine höhere potenzielle Verzerrung nach Woche 52 aus vielfältigen Gründen gegeben hätte, die man vielleicht nicht ganz genau im Detail protokolliert hat, sind die Ergebnisse, ob man jetzt Woche 26 oder 52 nimmt, die gleichen, gehen also in genau die gleiche Richtung. Das heißt, auch wenn es Verzerrungen gäbe, könnte man einfach annehmen, dass das eine Bestätigung ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Danne, bitte.

**Herr Prof. Dr. Danne (DDG):** Ich kann letztendlich als Studienarzt nur bestätigen, was schon gesagt wurde. Es ist natürlich sehr schwierig, Leute nachzumotivieren, insbesondere dann, wenn sie sich erhofft haben, in die Gruppe mit dem neuen Insulin zu kommen. Sie sehen es für 26 Wochen durchaus ein, dass sie da mitmachen, weil sie die Forschung und die Wissenschaft voranbringen wollen. Aber wenn man sie dann fragt: „Wollt ihr noch

einmal weitere 26 Wochen?“, und sie sind eben nach wie vor auf dem gleichen Insulin und damit genauso unzufrieden wie vorher, dann ist bei Jugendlichen oder bei Eltern und ihren Kindern oft einfach mal Ende im Gelände. Da hat man dann letztendlich ein Problem. Ich würde es eher positiv für degludec bewerten: Dass wir da weiterhin so viele dringehabt haben, zeigt, wie zufrieden die Patienten gewesen sind. Das entspricht auch dem klinischen Alltag, wo wir im Moment sehen, dass die Patienten damit extrem zufrieden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Ich habe jetzt gerade gedacht: Wenn meine Kinder überall 26 Wochen bei der Stange blieben, dann wäre das schon ein Erfolgserlebnis. Aber das ist ja etwas anderes, und wir wollen hier kein wechselseitiges Wehklagen anstimmen.

Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es noch Fragen, oder kann ich Herrn Danne aufgreifen und sagen: „Es ist Ende im Gelände“? – Keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, noch einmal zusammenzufassen.

**Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma):** Ich möchte mich für die wirklich sehr konstruktive Diskussion hier bedanken und ganz zum Schluss noch einen einzigen Punkt, der gerade nicht eingespielt worden ist, aufgreifen. Ich denke, er wird nicht sehr viel Diskussion hervorrufen.

Das IQWiG hat auch unter anderem kritisiert, dass wir nur Daten für Typ-1-Diabetiker vorgelegt haben und keine Daten für Typ-2-Diabetiker. Ich denke, es ist völlig anerkannt, dass 99 Prozent der Kinder und Jugendlichen an Diabetes Typ 1 und nicht Typ 2 leiden. Die EMA hat die Daten auch entsprechend extrapoliert und deswegen auch auf Typ 2 übertragen. Ich denke, es ist keine Frage, dass wir hier jetzt auch noch eine Studie zu Typ-2-Diabetes vorlegen müssten. Das wollte ich einfach nur noch einmal klarstellen. Das IQWiG ist da sicherlich anderer Meinung, aber ich denke, das ist einfach realitätsfern. – Ansonsten vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser, Sie nehmen das zur Kenntnis. Weitere Ergänzungen dazu? – Keine, okay.

Möchten Sie noch einmal zusammenfassen oder können wir das jetzt so stehen lassen?

**Frau Dr. Thiele (Novo Nordisk Pharma):** Das können wir so stehen lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann lassen wir es so stehen. – Ich bedanke mich ganz herzlich, auch bei Ihnen, für die Diskussion, für die Beantwortung der Fragen. Damit können wir die Anhörung an dieser Stelle beenden. Viel Vergnügen draußen! Es soll muckelig warm sein. Genießen Sie den Rest des Tages!

Schluss der Anhörung: 11.06 Uhr

## 2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



### **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**sowie**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: Insulin degludec**

Stand: März 2015

## Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Metformin (bei Kindern ab 10 Jahren)  
Insulin

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

*nicht angezeigt*

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Verordnungseinschränkungen schnell wirkende/lang wirkende Insulinanaloge - AM-RL, Anlage III
- Festbetrag SH „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“ Gruppe 1 Stufe 2
- Festbetrag Metformin, Stufe 1
- Festbetrag Humaninsulin – „Insuline“, Gruppe 2 Stufe 2

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## I. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<b>Wirkstoff</b> <b>ATC-Code</b> <b>Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet</b> (Text aus Fachinformation/Beratungsanforderung)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<b>Insulin degludec</b>	„Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus bei Erwachsenen, <b>Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr</b> “
<b>Metformin</b> A10BA02 z.B. Metformin AbZ	Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde.  - Bei Erwachsenen kann Metformin AbZ 1000 mg in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.  - <b>Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen</b> kann Metformin AbZ 1000 mg in Form einer <b>Monotherapie oder in Kombination mit Insulin</b> angewendet werden.
<b>Insulin</b>	
z.B. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

<a href="#">Indikation für die Recherche bei Insulin degludec:</a>	1
<a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</a>	2
<a href="#">Systematische Recherche:</a>	235
<a href="#">Teil 1: Diabetes mellitus Typ 1</a>	237
<a href="#">IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse</a>	237
<a href="#">Cochrane Reviews</a>	246
<a href="#">Systematische Reviews</a>	246
<a href="#">Leitlinien</a>	247
<a href="#">Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren</a>	254
<a href="#">Primärstudien</a>	264
<a href="#">Teil 2: Diabetes mellitus Typ 2</a>	265
<a href="#">IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse</a>	265
<a href="#">Cochrane Reviews</a>	267
<a href="#">Systematische Reviews</a>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<a href="#">Leitlinien</a>	273
<a href="#">Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren</a>	278
<a href="#">Primärstudien</a>	287
<a href="#">Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</a>	288
<a href="#">Literatur:</a>	290
<a href="#">Anhang 1</a>	293
<a href="#">Anhang 2</a>	294

**Indikation für die Recherche bei Insulin degludec:**

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, **Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. (neues AWG fett hervorgehoben)**

**Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s.: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

### **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation **„Diabetes mellitus bei Kinder und Jugendliche“** durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.02.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1386 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 134 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **10** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden. Ergänzend wurden **11** Dokumente anderer Organisationen (AWMSG, NIHR – HSC, Bruno 2011, Szypowska 2011, Garg 2010, CADTH, IQWiG, Copeland 2013) zu möglichen Komparatoren identifiziert und eingeschlossen.

## Abkürzungen

ADA	American Diabetes Association
AMD	Associazione Medici Diabetologi;
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AWMSG	Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technolog in Health
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR - HSC	National Institute for Health Research – Horizon Scanning Center
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SDI	Società Italiana di Diabetologia
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## Teil 1: Diabetes mellitus Typ 1

### IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>IQWiG, 2009</b></p> <p>Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 Abschlussbericht (A08-01) [11]</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b></p> <p>Die Ziele der vorliegenden Untersuchung waren</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Insulin Aspart, Insulin Glulisin oder Insulin Lispro, jeweils im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin und</li><li>• die vergleichende Nutzenbewertung der 3 o. g. kurzwirksamen Insulinanaloga untereinander</li></ul> <p>jeweils bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.</p> <p>Über die Nutzenbewertung hinaus sollten Kurzzeiteffekte der zu untersuchenden Interventionen hinsichtlich der Zielgrößen des Berichts dargestellt werden.</p> <p>Der vorliegende Bericht soll den Nutzen einer Langzeitbehandlung kurzwirksamer Insulinanaloga sowohl im Vergleich zu Humaninsulin als auch untereinander darstellen. Bezüglich mikrovaskulärer Folgekomplikationen sind insbesondere mehrjährige Studien als relevant anzusehen. Hinsichtlich einer Beurteilung der Therapiequalität sind evtl. auch kürzere Studien aussagekräftig, sofern die Blutzucker senkende Wirkung über mehrere Monate hinreichend sicher beurteilt und einem möglichen Effekt auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. Hypoglykämien) gegenübergestellt werden kann. In die vorliegende Untersuchung gingen daher nur Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen ein, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- bzw. Umstellungsphase zu gewährleisten.</p> <p><b>Population:</b></p> <p>Eingeschlossen wurden Studien zu Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 (laut Studienangabe, z. B. nach Definition der WHO), die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses jünger als 18 Jahre waren.</p> <p>Für Insulin Glulisin ergab sich aus dem Zulassungsstatus darüber hinaus folgende zusätzliche Charakterisierung der Population: Insulin Glulisin ist laut Fachinformation nicht zugelassen bei Kindern unter 6 Jahren.</p> <p>Studien, in die auch Patienten unter 6 Jahren (Insulin Glulisin) oder Patienten ab 18 Jahren (alle Insulinanaloga) eingeschlossen waren, wurden berücksichtigt, sofern</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• der Anteil der relevanten Patienten (&lt; 18 Jahre; für Insulin Glulisin auch ≥ 6 Jahre) mindestens 80 % betrug oder</li><li>• entsprechende Subgruppenanalysen mit mindestens 10 Kindern / Jugendlichen in jeder Behandlungsgruppe vorla-</li></ul>
--	---

gen.

**Endpunkte:**

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Bewertung patienten-relevanter Therapieziele ermöglichen:

- Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)
- terminale Niereninsuffizienzen mit Dialysenotwendigkeit
- Amputationen (Minor- und Majoramputationen)
- ketoazidotische Komata
- Qualität der Blutzucker senkenden Therapie unter gemeinsamer Betrachtung des HbA1c-Werts und der Hypoglykämierate (schwere und nicht schwere Hypoglykämien)
- Gesamtmortalität
- kardiovaskuläre Morbidität
- kardiovaskuläre Mortalität
- zerebrovaskuläre Morbidität
- zerebrovaskuläre Mortalität
- gefäßbedingte nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre Morbidität
- gefäßbedingte nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre Mortalität
- körperliche Entwicklungsstörungen
- psychosoziale Entwicklungsstörungen
- stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
- durch Hyperglykämie bedingte Symptomatik
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Therapiezufriedenheit

**Ergebnis:**

4 relevante Studien:

- Lispro vs. Humaninsulin (Studie Z015 [Subgruppe]) n= 38
- Aspart vs. Humaninsulin (Studie 1507) n= 41
- Aspart vs. Humaninsulin vs. Lispro (Studie 2126) n=378
- Glulisin vs. Lispro (Studie D3001) n=572

Tabelle 2: Operationalisierung der Zielgrößen in den Einzelstudien

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien
Erblindung sowie deren Vorstufen	▪ keine relevanten Daten verfügbar
terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit	▪ keine relevanten Daten verfügbar
Amputationen (Minor- und Majoramputationen)	▪ keine relevanten Daten verfügbar
ketoazidotische Komata	▪ in den Studien lediglich im Rahmen der Sicherheitsauswertungen erfasst (auch Ketoazidosen ohne Angabe eines Komas)
Qualität der Blutzucker senkenden Therapie unter gemeinsamer Betrachtung des HbA1c-Werts und der Hypoglykämierate (schwere und nicht schwere Hypoglykämien)	▪ schwere (nächtliche) Hypoglykämien ▪ nicht schwere (nächtliche) Hypoglykämien ▪ HbA1c-Wert
Gesamtmortalität	▪ Todesfälle (lediglich im Rahmen der Sicherheitsauswertungen erfasst)
kardiovaskuläre Morbidität	▪ keine relevanten Daten verfügbar
kardiovaskuläre Mortalität	▪ keine relevanten Daten verfügbar
zerebrovaskuläre Morbidität	▪ keine relevanten Daten verfügbar
zerebrovaskuläre Mortalität	▪ keine relevanten Daten verfügbar
gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Morbidität	▪ keine relevanten Daten verfügbar
gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Mortalität	▪ keine relevanten Daten verfügbar
stationäre Behandlungen jeglicher Ursache	▪ keine relevanten Daten verfügbar
körperliche Entwicklungsstörungen	▪ keine relevanten Daten verfügbar
psychosoziale Entwicklungsstörungen	▪ keine relevanten Daten verfügbar
durch Hyperglykämie bedingte Symptomatik	▪ keine relevanten Daten verfügbar
unerwünschte Arzneimittelwirkungen	▪ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ▪ Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ▪ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ keine relevanten Daten verfügbar
Therapiezufriedenheit	▪ keine relevanten Daten verfügbar

#### Langfristige Folgekomplikationen

In der Gesamtschau ergab sich hinsichtlich des Auftretens langfristiger Folgekomplikationen kein Beleg für einen Zusatznutzen eines der 3 kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin oder untereinander.

#### Stationäre Behandlungen

Die Häufigkeit von stationären Behandlungen war in keiner Studie als primäre oder sekundäre Zielgröße definiert. Für alle Studien lagen aber im Rahmen der Auswertungen der unerwünschten Ereignisse Angaben zu stationären Behandlungen vor.

- Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Die Notwendigkeit, die Patienten stationär zu behandeln, trat in den Studien zum Vergleich der Insulinanaloga mit Humaninsulin selten auf. In keiner der Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

- Insulinanaloga im Direktvergleich:

Insgesamt ergab sich hinsichtlich der Häufigkeit stationärer Behandlungen kein Beleg für einen Unterschied zwischen Insulin Aspart bzw. Insulin Glulisin und Insulin Lispro.

#### Ketoazidosen und ketoazidotische Komata

- Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Insgesamt ergab sich hinsichtlich des Auftretens diabetischer Ketoazidosen kein Beleg für einen Unterschied zwischen Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro und Humaninsulin.

- Insulinanaloga im Direktvergleich

Insgesamt ergab sich hinsichtlich des Auftretens von diabetischen Ketoazidosen kein Beleg für einen Unterschied zwischen Insulin Aspart bzw. Insulin Glulisin und Insulin Lispro. Insgesamt waren allerdings nur wenige Daten für die Bewertung vorhanden.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellte lediglich in 1 Studie zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin (Z015) eine Zielgröße dar.[...]. Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich der Lebensqualität kein Beleg für einen Unterschied zwischen kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin.

- Insulinanaloga im Direktvergleich

Die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien 2126 und D3001 zum Vergleich der Insulinanaloga untereinander nicht untersucht. Es ergab sich somit hinsichtlich dieser Zielgröße kein Beleg für einen Un-

terschied zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga.

#### Therapiezufriedenheit

Insgesamt ergab sich somit hinsichtlich der Therapiezufriedenheit kein Beleg für einen Unterschied zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin sowie zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga untereinander.

#### Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts

- Insulinanaloga vs. Humaninsulin  
Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Werts kein Beleg für einen Unterschied zwischen Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro und Humaninsulin.
- Insulinanaloga im Direktvergleich  
Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Werts kein Beleg für einen Unterschied zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga.

#### Hypoglykämien

- Schwere (nächtliche) Hypoglykämien
  - Insulinanaloga vs. Humaninsulin  
Insgesamt ergab sich hinsichtlich der schweren und schweren nächtlichen Hypoglykämien kein Beleg für einen Unterschied zwischen den in den Studien untersuchten kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin.
  - Insulinanaloga im Direktvergleich  
Insgesamt ergab sich hinsichtlich der schweren und schweren nächtlichen Hypoglykämien kein Beleg für einen Unterschied zwischen den in den Studien untersuchten kurzwirksamen Insulinanaloga.
- Nicht schwere (nächtliche) Hypoglykämien  
Sämtliche Ergebnisse aus den 4 Studien sind [...] als nicht ausreichend messsicher anzusehen und daher ohne Aussagekraft.
- Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien
  - Insulinanaloga vs. Humaninsulin  
Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckeränderung und schweren Hypoglykämien (inklusive nächtlichen) ergab sich damit kein Beleg für einen Unterschied zwischen den untersuchten kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin.
  - Insulinanaloga im Direktvergleich  
Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckeränderung und schweren Hypoglykämien (inklusive nächtli-

	<p>chen) ergab sich insgesamt kein Beleg für einen Unterschied zwischen den untersuchten kurzwirksamen Insulinanaloga.</p> <p><u>Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Insulinanaloga vs. Humaninsulin</u> Insgesamt ergab sich hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie der Rate an Studienabbruchern wegen unerwünschter Ereignisse kein Beleg für einen Unterschied zwischen Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro und Humaninsulin.</li> <li>• <u>Insulinanaloga im Direktvergleich</u> Insgesamt ergab sich hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie der Rate an Studienabbruchern wegen unerwünschter Ereignisse kein Beleg für einen Unterschied zwischen Insulin Aspart bzw. Insulin Glulisin und Insulin Lispro.</li> </ul> <p><b>Fazit</b></p> <p>Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin oder im Direktvergleich untereinander. Auch gibt es keinen Beleg für einen höheren oder geringeren Schaden der kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin oder im Direktvergleich untereinander. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit kurzwirksamen Insulinanaloga lagen ausschließlich Studien mit einer maximalen Behandlungsdauer von 1 Jahr vor. In allen Studien wurden die kurzwirksamen Insulinanaloga im Rahmen einer Basis-Bolus-Therapie untersucht, wobei keine relevanten Studien zur Anwendung in der Pumpentherapie identifiziert wurden. Es lagen keine Langzeitstudien vor, die auf die Untersuchung von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen oder von körperlichen oder psychosozialen Entwicklungsstörungen ausgerichtet waren. Es fehlen zudem valide Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Therapiezufriedenheit.</p>
<p><b>IQWiG, 2010</b></p> <p>Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 [13]</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b></p> <p>Ziele der vorliegenden Untersuchung waren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin und</li> <li>• die vergleichende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga untereinander</li> </ul> <p>jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.</p> <p><b>Population:</b></p>

Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 laut Studienangabe, z. B. nach Definition der WHO.

**Endpunkte:**

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)
- terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
- Amputation (Minor- und Majoramputation)
- ketoazidotisches Koma
- gemeinsame Betrachtung des HbA1c-Wertes und des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien\*
- Gesamtmortalität
- kardiale Morbidität und Mortalität
- zerebrale Morbidität und Mortalität
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- stationäre Behandlung jeglicher Ursache
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Therapiezufriedenheit
- Für Kinder und Jugendliche wurden zusätzlich folgende Zielgrößen verwendet:
  - körperliche Entwicklungsstörungen
  - psychosoziale Entwicklungsstörungen

\*Die beiden Zielgrößen HbA1c-Wert und Hypoglykämien können nicht unabhängig voneinander betrachtet werden, da sie in direktem Zusammenhang stehen. Der HbA1c-Wert wird dabei einerseits zur Interpretation der Ergebnisse zu Hypoglykämien herangezogen.

	<p>Andererseits gilt der HbA1c-Wert bei Diabetes mellitus Typ 1 als Surrogatendpunkt für das Auftreten von mikrovaskulären Komplikationen. Eine Interpretation ist sinnvoll unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Auftretens von Hypoglykämien.</p> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b></p> <p>Der Langzeitnutzen und -schaden der langwirksamen Insulinanaloga ist generell nicht ausreichend untersucht. Nur eine der relevanten Studien hatte eine Laufzeit von 24 Monaten, die übrigen Studien liefen nur ca. 6 bis 12 Monate. Ein Großteil der Studien zum Vergleich der Insulinanaloga mit NPH-Insulin war zudem nur eingeschränkt zu verwerfen, da das NPH-Insulin nicht optimiert eingesetzt wurde.</p> <p><b>Studien mit Kindern und Jugendlichen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Insulin Glargin vs. NPH-Insulin</u> Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.</li> <li>• <u>Insulin Detemir vs. NPH-Insulin</u> Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin. Unter Insulin Detemir zeigte sich eine geringere Gewichtszunahme, und zwar im Mittel von ca. 0,4 kg/m<sup>2</sup> (gemessen am BMI). Die Relevanz des Unterschieds ist unklar.</li> <li>• <u>Insulin Detemir vs. Insulin Glargin</u> Keine Studie evaluierte Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin bei Kindern und Jugendlichen. Daher gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen eines Insulinanalogons gegenüber dem jeweils anderen.</li> </ul>
<p><b>G-BA, 2014 [8]</b></p> <p>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</p>	<p>a) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></li> <li>• Humaninsulin</li> <li>• <b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin:</b></li> <li>• Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</li> </ul>

Siehe auch:

**IQWiG, 2014:**

Insulin degludec, Bewertungsmo-  
dul I, Diabetes mellitus Typ 1  
Nutzenbewertung ge-  
mäß § 35a SGB V [14]

### **Cochrane Reviews**

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews zum Anwendungsgebiet identifiziert.

### **Systematische Reviews**

Es konnten keine relevanten Systematische Reviews zum Anwendungsgebiet identifiziert.

## Leitlinien

<p><b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2010</b></p> <p>Management of diabetes. A national clinical guideline [20]</p>	<p><b>Fragestellung(en)</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. In people with type 1 diabetes, which of the following therapies are most beneficial in terms of glycaemic control, hypoglycaemia, diabetic ketoacidosis and quality of life (of patient/parents/carers)?<ul style="list-style-type: none"><li>• multiple injection therapy (<math>\geq 3</math> injections per day)</li><li>• insulin pump therapy.</li></ul></li><li>2. Which of the following insulin in people with type 1 diabetes is most beneficial in terms of glycaemic control (HbA1c), hypoglycaemia and quality of life?<ul style="list-style-type: none"><li>• analogue (glargine; detemir; aspart; lispro; glulisine)</li><li>• non-analogue.</li></ul></li></ol>
	<p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u> systematische Evidenzaufbereitung ohne formalisierte Konsensusprozesse - eigene Checklisten - eigenes Graduierungssystem - repräsentatives Gremium - Col-Erklärungen auf Anfrage einsehbar - öffentliche Konsultation und Expertenreview</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Suchzeitraum: 2003-2009</li><li>• Update der SIGN guideline on management of diabetes (SIGN 55) published in 2001</li><li>• Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:<ul style="list-style-type: none"><li>- Empfehlungen mit Literaturstellen verknüpft</li></ul></li></ul> <p><b>LoE/GoR:</b> Siehe Anhang 1 dieser Synopse</p> <p><b>Sonstige (methodische) Hinweise:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Informationen/Empfehlungen zu Kindern und Jugendlichen mit Typ II Diabetes liegen in der LL nicht vor.</li></ul>

Freitext / Empfehlungen / Hinweise

5.3.2 INSULIN REGIMEN

**Intensive insulin therapy should be delivered as part of a comprehensive support package. (GoR B)**

Evidence:

6. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The **Diabetes Control and Complications Trial Research Group**. N Engl J Med 1993;329(14):977-86. (LoE 1+)

194. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulindependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. **Diabetes Control and Complications Trial Research Group**. J Pediatr 1994;125(2):177-88. (LoE 1+)

- regarding the impact of an intensive insulin regimen upon long term control
- also involved a comprehensive patient support element (diet and exercise plans, monthly visits to the healthcare team etc)
- did not include children aged less than 13 years
- intensive insulin therapy (four injections or more per day or pump insulin) significantly improves glycaemic control over a sustained period compared with conventional insulin therapy (two injections per day)
- due to the study design, it is impossible to separate the benefits of intensive insulin therapy from intensive support

Rapid-acting/basal insulin analogues in children and adolescents

**Children and adolescents may use either insulin analogues (rapid-acting and basal), regular human insulin and NPH preparations or an appropriate combination of these. (GoR B)**

**The insulin regimen should be tailored to the individual child to achieve the best possible glycaemic control without disabling hypoglycaemia. (GoR C)**

Evidence:

195. Singh SR, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. Can Med Assoc J 2009;180(4):385-97. (LoE 1++)

196. Siebenhofer A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2006. London: Wiley. (LoE 1++)

203. Robertson KJ, et al. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2007;24(1):27-34.

	<p>(LoE 1+)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• one systematic review identified four studies in pre-pubertal children and one study involving adolescents <ul style="list-style-type: none"> <li>○ showed no difference in glycaemic control (HbA1c) between rapid-acting insulin analogues and regular human insulin,</li> <li>○ overall and nocturnal rates of hypoglycaemia with rapid-acting insulin analogues not significantly different from those using regular human insulin</li> <li>○ one study showed reduction in rates of both overall and nocturnal hypoglycaemia when using rapid-acting insulin analogues</li> </ul> </li> <li>• a meta-analysis reviewed the same studies as the systematic review with one additional RCT <ul style="list-style-type: none"> <li>○ also showed no significant difference between HbA1c or hypoglycaemia between rapid-acting analogues or regular human insulin</li> <li>○ compared with NHS insulins, neither of the basal insulin analogues, glargine nor detemir, was associated with a significant difference in HbA1c</li> </ul> </li> <li>• one trial comparing detemir with NPH in pre-pubertal children and adolescents <ul style="list-style-type: none"> <li>○ no difference in hypoglycaemia with glargine when compared with NPH insulin</li> <li>○ no differences in severe hypoglycaemia observed though minor reductions in nocturnal and overall hypoglycaemia</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>NICE, 2004</b></p> <p>Diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people [17]</p>	<p><b>Fragestellung(en)</b></p> <p>This guideline addresses the diagnosis and management of children and young people with type 1 diabetes. It has been developed with the aim of providing guidance on:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• initial management at diagnosis (including consideration of admission criteria and initial insulin regimens) [...]</li> </ul> <p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzaufbereitung und (fomalisierte) Konsensusprozesse - repräsentatives Gremium - Col-Erklärungen im Anhang einsehbar – „external review“</p>

- Update: „Review summary: Consultation on review proposal with stakeholders: **01 June 2011 - 14 June 2011**, Review decision date: **August 2011**, Review decision: **Following the recent review recommendation, an update of this guideline is in progress**“, **letzte Aktualisierungen in 2014**
- Suchzeitraum: bis 2003
- Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:
  - Empfehlungen sind indirekt über die Kapitelstruktur mit Literaturstellen verknüpft

**LoE:**

Ia	Systematic review or meta-analysis of randomised controlled trials
Ib	At least one randomised controlled trial
IIa	At least one well-designed controlled study without randomisation
IIb	At least one well-designed quasi-experimental study, such as a cohort study
III	Well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, case-control studies and case series
IV	Expert committee reports, opinions and/or clinical experience of respected authorities

**GoR:**

each recommendation graded according to the level of evidence upon which it was based using the established system (siehe oben). For issues of therapy or treatment, the best possible level of evidence (a systematic review or meta-analysis or an individual RCT) would equate to a grade A recommendation. For issues of prognosis, the best possible level of evidence (a cohort study) would equate to a grade B recommendation. However, this should not be interpreted as an inferior grade of recommendation because it represents the highest level of relevant evidence.

A	Based directly based on level I evidence
B	Based directly on level II evidence or extrapolated from level I evidence

C	Based directly on level III evidence or extrapolated from level I or level II evidence
D	Based directly on level IV evidence or extrapolated from level I, level II or level III evidence
GPP	Good practice point based on the view of the Guideline Development Group
NICE TA	Recommendation taken from a NICE Technology Appraisal

### **Freitext/Empfehlungen/Hinweise**

#### 4.2 Insulin regimens

Pre-school and primary school children with type 1 diabetes should be offered the most appropriate individualised regimens to optimise their glycaemic control. (GoR C)

Young people with type 1 diabetes should be offered multiple daily injection regimens to help optimise their glycaemic control. (GoR A)

Multiple daily injection regimens should be offered only as part of a package of care that involves continuing education, dietary management, instruction on the use of insulin delivery systems and blood glucose monitoring, emotional and behavioural support, and medical, nursing and dietetic expertise in paediatric diabetes, because this improves glycaemic control. (GoR C)

Children and young people using multiple daily injection regimens should be informed that they may experience an initial increase in the risk of hypoglycaemia and short-term weight gain. (GoR B)

Children and young people with type 1 diabetes and their families should be informed about strategies for the avoidance and management of hypoglycaemia. (GoR C)

Young people who do not achieve satisfactory glycaemic control with multiple daily injection regimens should be offered additional support and, if appropriate, alternative insulin therapy (once-, twice- or three-times daily mixed insulin regimens or continuous subcutaneous insulin infusion using an insulin pump). (GoR GPP)

Young people with type 1 diabetes who have difficulty adhering to multiple daily injection regimens should be offered twice-daily injection regimens. (GoR GPP).

Continuous subcutaneous insulin infusion (or insulin pump therapy) is recommended as an option for people with type 1 diabetes provided that:

- multiple-dose insulin therapy (including, where appropriate, the use of insulin glargine) has failed;\* and
- those receiving the treatment have the commitment and competence to use the therapy effectively. (GoR NICE TA)

\*People for whom multiple-dose therapy has failed are considered to be those for whom it has been impossible to maintain an HbA1c level no greater than 7.5% (or 6.5% in the presence of microalbuminuria or adverse features of the metabolic syndrome) without disabling hypoglycaemia occurring, despite a high level of self care of their diabetes. 'Disabling hypoglycaemia', for the purpose of this guidance, means the repeated and unpredicted occurrence of hypoglycaemia requiring thirdparty assistance that results in continuing anxiety about recurrence and is associated with significant adverse effect on quality of life. (GoR NICE TA)

Continuous subcutaneous insulin infusion therapy should be initiated only by a trained specialist team, which should normally comprise a physician with a specialist interest in insulin pump therapy, a diabetes specialist nurse and a dietitian. (GoR NICE TA)

All individuals beginning continuous subcutaneous insulin infusion therapy should be provided with specific training in its use. Ongoing support from a specialist team should be available, particularly in the period immediately following the initiation of continuous subcutaneous insulin infusion. It is recommended that specialist teams should agree a common core of advice appropriate for continuous subcutaneous insulin infusion users. (GoR NICE TA)

Established users of continuous subcutaneous insulin infusion therapy should have their insulin management reviewed by their specialist team so that a decision can be made about whether a trial or a switch to multiple-dose insulin incorporating insulin glargine would be appropriate. (GoR NICE TA)

#### 4.3 Insulin preparations

Children and young people with type 1 diabetes should be offered the most appropriate insulin preparations (rapid-acting insulin analogues, short-acting insulins, intermediate-acting insulins, long-acting insulin analogues or biphasic insulins) according to their individual needs and the instructions in the patient information leaflet supplied with the product with the aim of obtaining an HbA1c level of less than 7.5% without frequent disabling hypoglycaemia and maximising quality of life. (LoE GPP)

Children and young people with type 1 diabetes using multiple daily insulin regimens should be informed that injection of rapid-acting insulin analogues before eating (rather than after eating) reduces postprandial blood glucose levels and thus helps to optimise blood glucose control. (LoE B)

For pre-school children with type 1 diabetes it may be appropriate to use rapid-acting insulin analogues shortly after eating (rather than before eating) because food intake can be unpredictable. (LoE GPP)

Children and young people with type 1 diabetes who use insulin preparations containing intermediate-acting insulin should be informed that these preparations should be mixed before use according to the instructions in the patient information leaflet supplied with the product. (LoE GPP)

#### 4.5 Non-insulin agents (oral antidiabetic drugs)

Children and young people with type 1 diabetes should not be offered acarbose or sulphonylureas (glibenclamide, gliclazide, glipizide, tolazamide or glyburide) in combination with insulin because they may increase the risk of hypoglycaemia without improving glycaemic control. (LoE A)

Metformin in combination with insulin is suitable for use only within research studies because the effectiveness of this combined treatment in improving glycaemic control is uncertain. (LoE A)

<p><b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). 2012</b></p> <p>Insulin detemir (Levemir®) 100 U/ml solution for injection [2]</p>	<p><u>Recommendation of AWMSG</u></p> <p>Insulin detemir (Levemir®) is recommended as an option for use within NHS Wales for the treatment of diabetes mellitus in children aged 2–5 years.</p> <p><u>Additional notes:</u></p> <p>AWMSG is of the opinion that insulin detemir (Levemir®) may be appropriate for use within NHS Wales prescribed under specialist recommendation for the indication under consideration.</p> <p>Please refer to the Summary of Product Characteristics for the full licensed indication.</p> <p>In reaching the above recommendation AWMSG has taken account of the AWMSG Secretariat Assessment Report (ASAR), the preliminary appraisal recommendation (PAR) and the applicant company’s response to the PAR, clinical expert opinion (where available), the views of patients/patient carers (where available) and the lay member perspective.</p> <p>This recommendation was ratified by the Minister for Health and Social Services in December 2012 and will be considered for review in December 2015.</p>
<p><b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). 2013</b></p> <p>Insulin glargine (Lantus®) 100 units/ml solution for injection [3]</p>	<p><u>Statement of Advice</u></p> <p>In the absence of a submission from the holder of the marketing authorisation, insulin glargine (Abasria®) cannot be endorsed for use within NHS Wales for the treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 2 years and above.</p> <p><u>Advice context:</u></p> <p>The All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) takes into account the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) future work programme when considering whether a product will be appraised. To avoid duplication of effort, AWMSG would not normally consider undertaking an appraisal if NICE intend to publish final technology appraisal advice for the same product within twelve months of the projected Form B submission date. AWMSG advice is interim to that of NICE, should NICE subsequently publish guidance.</p>

	<p>The above medicine cannot be endorsed for use within NHS Wales as a technology appraisal by NICE or AWMSG has not been undertaken. The medicine should NOT be prescribed routinely within NHS Wales for the indication stated above.</p> <p>In the absence of guidance issued by NICE or AWMSG, clinicians should continue to exercise their clinical judgement when providing care for an individual patient. This should be in consultation with the patient and/or guardian or carer, based on the best available evidence.</p> <p>This statement will be removed on receipt of a submission (i.e. the full submission [Forms A and B] or limited submission [Forms A and C]) or when final technology appraisal advice from NICE becomes available.</p>
<p><b>NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). 2011</b></p> <p>Insulin degludec/insulin aspart (DegludecPlus) for type 1 diabetes mellitus [18]</p>	<p><u>Target group: Type 1 diabetes mellitus.</u></p> <p>Innovation and/or advantages: If licensed, insulin degludec may provide an additional long-acting treatment option for this patient group who require insulin replacement therapy.</p> <p>NHS or Government priority area: This topic is relevant to The National Service Framework for Children, Young People and Maternity Services (2004) and The National Service Framework for Diabetes (2007).</p> <p>Claimed or potential impact – speculative: Reduction in associated morbidity or Improved quality of life for patients and/or carers</p>
<p><b>NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). 2011</b></p> <p>Insulin degludec/insulin aspart (DegludecPlus) for type 1 diabetes mellitus [19]</p>	<p><u>Target group: Type 1 diabetes mellitus.</u></p> <p>Innovation and/or advantages: If licensed, insulin degludec/insulin aspart may provide an additional treatment option for this patient group, combining long-acting and short-duration insulin analogues in a single injectable product.</p> <p>NHS or Government priority area: This topic is relevant to The National Service Framework for Children, Young People and Maternity Services (2004) and The National Service Framework for Diabetes (2007).</p> <p>Claimed or potential impact – speculative: Reduction in associated morbidity or Improved quality of life for patients and/or carers</p>
<p><b>Bruno, 2011</b></p>	<p>The Italian Standards for the Treatment of Diabetes Mellitus proposed herein have been drafted by two Italian scientific diabetes societies (AMD and SID) to provide clinicians, patients, researchers and those in-</p>

<p>Highlights from “Italian Standards of Care for Diabetes Mellitus 2009 - 2010” [4]</p>	<p>involved in diabetes care with recommendations for the diagnosis and treatment of diabetes and its complications. The Italian Standards for the Treatment of Diabetes Mellitus can be deemed as a scientific reference for diabetes disease</p>
	<p><b>Methodik:</b></p> <p>There are many international guidelines for diabetes mellitus: specifically, the Standards of Medical Care published by the American Diabetes Association (ADA) has long been a reference for diabetologists due to its pragmatic nature and systematic updates, together with evidence levels for each recommendation. However, not always treatment standards, which suit other populations and social and healthcare setting, can be applied to the Italian reality; moreover, it is appropriate to provide a national position when differences of opinion circulate in the international diabetes community. [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Update: Revised document (The document will be revised every two years by a specially appointed Committee.)</li> <li>- Suchzeitraum: Keine Angaben</li> <li>- systematische Recherche: keine Angaben</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The project was commissioned by AMD and SID National Steering Committees. They requested a revision of the previous document, which was drafted by experts and discussed by a multidisciplinary panel, and confirmed as official document on the position of scientific societies.</li> <li>• The Editorial Team, composed of 25 diabetologists and a Coordinating Committee of four diabetologists, was responsible for updating or revising specific topics of the text, as well as adding some emerging issues not addressed in the previous version.</li> <li>• A highly interdisciplinary panel of diabetologists and members of other healthcare professions dedicated to diabetes care and lay members was created to guarantee the implementation of the document.</li> <li>• The first draft of the updated text was published online for 20 days, on the AMD and SID websites with an email address made available to members of both societies and anyone who wanted to raise criticism, make comments or suggest additions. The suggestions and criticisms of about 30 persons were received, evaluated and largely integrated to those provided by panel members. AMD and SID wish to thank these people for their valuable contribution and suggestions. The Editorial Team analytically and</li> </ul>

critically evaluated the new contributions within the writing group, and eventually edited the technical version of the final document.

- Lastly, the document was approved by AMD and SID National Steering Committees.

**LoE und GoR:**

Evidence level	
Type of evidence	
I	Evidence obtained from controlled randomized clinical trials and/or systematic reviews of randomized trials.
II	Evidence obtained from one well-conducted and adequately powered randomized controlled trial.
III	Evidence obtained from non-randomized cohort studies with either concurrent or historical controls or their metaanalyses.
IV	Evidence obtained from either retrospective case-control studies or their metaanalyses.
V	Evidence obtained from case studies ("series of cases") without a control group.
VI	Expert consensus, as specified in both the guidelines and consensus conferences, or opinions of team members that drafted these guidelines.
Strength of recommendations	
Strength	
A	The performance of a special procedure or diagnostic investigation is highly recommended. This level of strength indicates a special recommendation based upon scientific evidence of good quality, though not necessarily type I or II.
B	There is doubt that the procedure or intervention in question must always be recommended, but it is deemed that its performance must be carefully considered.
C	There is a basic uncertainty either for or against the recommendation to perform the procedure or intervention.
D	Implementation of this procedures is not recommended
E	The implementation of this procedure is strongly advised against.

**Sonstige methodische Hinweise:**

- Kein systematischer Review

**Freitext/Empfehlungen/Hinweise**

Diabetes care in children and adolescents - Type 1 Diabetes

Empfehlung 1:

- As with other age groups, the treatment plan of choice for children and adolescents is basal-bolus insulin. In children aged 3 years and less the insulin treatment plan must be customized.  
*(Evidence level IV, Recommendation strength B)*

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulin analogs, rapid and long-acting, can be significantly effective in reducing the frequency of nocturnal hypoglycemia and improving post-prandial glycemetic control with benefits on the quality of life. <i>(Evidence level VI, Recommendation strength B)</i></li> <li>• In selected individuals who, despite an optimal basal-bolus regimen, show poor glycemetic control, marked metabolic instability with recurrent hypoglycemia, insulin resistance or reduced insulin requirements, the use of a pump may be indicated. <i>(Evidence level I, Recommendation strength B)</i></li> </ul>
<p><b>Szypowska, 2011</b></p> <p>Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes [21]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>The aim of the study was to compare the effect of treatment with detemir insulin vs. NPH insulin on metabolic control, hypoglycemic episodes, and body weight gain in patients with type 1 diabetes by means of a systematic review and a meta-analysis.</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>The systematic review and meta-analysis were performed according to Cochrane Collaboration standards.</p> <p>Studies included in the review had to be randomized controlled trials (RCTs) with a duration of at least 12 weeks, [...]</p> <p>In all trials, basal insulin was combined with prandial insulin (human or short-acting analogue). Studies with different prandial insulins (human regular insulin and short-acting analogue) in treatment arms were excluded. Trials which were a follow-up of a previous study, without new randomization, were also excluded.</p> <p><b>Population:</b></p> <p>Patients with type 1 diabetes. All patients had a history of type 1 diabetes <math>\geq 1</math> year. (Studies with a shorter disease duration were excluded due to there being no relevant information regarding HbA1c values, [...])</p> <p><b>Intervention:</b></p> <p>basal-bolus therapy with long-acting insulin analogue detemir</p> <p><b>Komparator:</b></p> <p>basal-bolus therapy with NPH human insulin</p> <p><b>Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• principle outcome variable used in assessing improvement in diabetes control: HbA1c:</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The secondary outcome measures were: <ul style="list-style-type: none"> <li>- changes in fasting plasma glucose (FPG),</li> <li>- weight, severe hypoglycemic episodes (as defined by the investigators),</li> <li>- all-day hypoglycemic episodes</li> <li>- nocturnal and severe nocturnal hypoglycemic episodes.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis November 2010</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 10 (n=3825; 3048 adults and 777 children) – Es liegen keine Subgruppenanalysen für Kinder vor.</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> We examined the use of the following strategies associated with a good quality trial:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) generation of allocation scheme;</li> <li>b) allocation concealment;</li> <li>c) blinding of participants, outcome assessors and data analysis (yes/no/not reported);</li> <li>d) intention-to-treat analysis (yes/no);</li> <li>e) comprehensive follow-up.</li> </ul> <p>Allocation concealment was regarded as adequate when the randomization method used did not allow the investigator or the participant to identify or influence the intervention group before the entry of eligible participants into the study. When randomization was used, but no information about the method of randomization was available, the quality of allocation concealment was considered as unclear, and inadequate when inappropriate methods of randomization (e.g., alternate medical record numbers, unsealed envelopes, coin tossing) were used. In intention-to-treat (ITT) analysis, a “yes” response means that the authors had specifically reported undertaking this type of analysis and/or that our own study confirmed this finding. Conversely, “no” means that the authors did not report the use of ITT analysis and/or that we could not confirm its use in the study assessment. The patient follow-up completeness was assessed by determining the percentage of participants excluded or lost in follow-up. Only studies with &gt;80% follow-up were included.</p> <p>All trials contained a sufficient proportion (≥80%) of participants in the final analysis. The duration of the intervention ranged from 4 to 24 months. All included studies were multicenter. One study was crossover, the remainder had a parallel-group design. All studies were open-label, as detemir and NPH are visually</p>
--	--

distinguishable and patients self-administered insulin. A double-dummy technique was considered unnecessary. There was considerable clinical heterogeneity among the trials with regard to the baseline FPG, hypoglycemic episodes (all), nocturnal hypoglycemic episodes (all), and nocturnal hypoglycemic episodes (severe). In all studies except one, aspart insulin was used as prandial insulin. There was unclear allocation concealment in 1 full-length article and in all 3 unpublished studies. In 7 papers, the authors used ITT analysis of categorical data. In 2 other studies the analysis of continuous data was based on the available case analysis. Per protocol analysis was performed in 1 clinical trial. In all unpublished studies, there was no description of randomization. Withdrawals and dropouts were described adequately in all full-length studies, but there was no description of withdrawals in the clinical trial reports.

Statistical methods:

[...] The weighted mean difference (WMD) between the treatment and control groups was selected to represent the difference in continuous outcomes. For the dichotomous measures, the relative risk (RR) between the experimental and the control groups with 95% confidence intervals (CIs) was calculated. The weights given to each study are based on the inverse of the variance. For each total, the extent of inconsistency among the results ( $I^2$ ) was given. In these cases, when significant heterogeneity ( $I^2 > 50\%$ ) was observed, a random-effects model was used and the sensitivity analysis was conducted.

### **3. Ergebnisdarstellung:**

#### HbA1c

In 5 studies, detemir was significantly better than NPH insulin, and in 5 studies it was not inferior to NPH insulin, in terms of HbA1c improvement. A meta-analysis of data from 3758 participants showed a significant reduction in HbA1c levels (WMD  $-0.073$ , 95% CI  $-0.135$  to  $-0.011$ ,  $P = 0.021$ ) for patients managed with insulin detemir compared with patients treated with NPH insulin. The included studies were homogenous ( $I^2 = 0\%$ ). Statistically significant effect was noticed in adults (7 RCTs; WMD  $-0.084$ , 95% CI  $-0.150$  to  $-0.019$ ,  $P = 0.011$ ), but not in children (3 RCTs;  $P = 0.792$ ): in patients with baseline HbA1c  $\geq 8$  mg% (7 RCTs; WMD  $-0.102$ , 95% CI  $-0.172$  to  $-0.032$ ,  $P = 0.004$ ), but not in patients with a better baseline glyce-mic control (3 RCTs;  $P = 0.684$ ); in studies lasting not more than 6 months (7 RCTs; WMD  $-0.076$ , 95% CI  $-0.148$  to  $-0.004$ ,  $P = 0.037$ ), but not in longer studies (3 RCTs,  $P = 0.603$ ).

#### Fasting plasma glucose

In 7 studies FPG was significantly lower in the detemir group, in 3 other trials treatment with insulin detemir

was no inferior to NPH insulin. Meta-analysis of 10 studies (n = 3748) showed a statistically significant reduction of FPG in the detemir group compared with the NPH group (WMD  $-0.977$  mmol/l, 95% CI  $-1.395$  to  $-0.558$ ,  $P < 0.001$ ). The included trials were significantly heterogeneous ( $I^2 = 66.5\%$ ) and the data were pooled in a random-effects model. We have searched for reasons of heterogeneity between studies, but were not able to identify them.

#### Hypoglycemic episodes

All of the studies except 2 reported the number of patients with all-day hypoglycemic episodes and nocturnal hypoglycemic episodes. Meta-analysis of data from 3096 participants showed significant reduction of the number of patients with all-day hypoglycemic episodes in the detemir group compared with the NPH group (RR 0.978, 95% CI 0.961–0.996,  $P = 0.016$ ), with an estimated risk difference (RD) of  $-0.02$  (95% CI  $-0.037$ – $-0.003$ ,  $P = 0.02$ ). Pooled results from 3304 patients showed that lower number of participants managed with detemir had nocturnal hypoglycemic episodes, compared with participants treated with NPH (RR 0.877, 95% CI 0.816–0.942,  $P < 0.001$ ), with an estimated RD of  $-0.076$  (95% CI  $-0.116$  to  $-0.036$ ,  $P < 0.001$ ).

#### Severe hypoglycemic episodes:

Data regarding hypoglycemic episodes (24 hours/diurnal) requiring assistance from another person was available from 8 studies. A meta-analysis of data from 3149 participants showed 34% relative risk reduction of severe hypoglycemic episodes inpatients managed with detemir compared with patients treated with NPH (RR 0.665, 95% CI 0.547–0.810,  $P < 0.001$ ), with an estimated RD of  $-0.028$  (95% CI  $-0.049$  to  $-0.007$ ,  $P = 0.008$ ).

Data for severe nocturnal hypoglycemia were available from 7 studies and included 2642 participants. Results regarding severe nocturnal hypoglycemic episodes in 1 study were not consistent with the outcomes from other studies, which resulted in significant heterogeneity ( $I^2 = 52\%$ ). Changing the data model from fixed (RR 0.617, 95% CI 0.430–0.883,  $P = 0.008$ ) to random effect resulted in a statistically nonsignificant result (RR 0.687, 95% CI 0.392–1.204,  $P = 0.189$ ).

#### Body weight:

Pooled results from 6 trials including 2599 participants showed significantly lower weight gain in the detemir group compared with the NPH group (WMD  $-0.779$  kg, 95% CI  $-0.992$  to  $-0.567$ ,  $P < 0.001$ );).

#### **4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

	<p>In conclusion, compared with NPH insulin, the long-acting insulin analogue detemir used as basal insulin in basal-bolus therapy, provides a minor benefit in terms of the HbA1c value and significantly reduces FPG in patients with type 1 diabetes. Moreover, treatment with detemir insulin decreases the risk of all-day, nocturnal, and severe hypoglycemic episodes, and also reduces weight gain.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde keine Subgruppenanalyse für Kinder durchgeführt.</li> </ul>
<p><b>Garg, 2010</b> Clinical Experience with Insulin Glargine in Type 1 Diabetes [7]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b> The aim of this review is to provide a descriptive summary of the overall clinical experience with insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in adults or children and adolescents with type 1 diabetes as part of a multiple daily injection (MDI) regimen.</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b> limited to randomized controlled trials</p> <p><b>Population:</b> Adult and pediatric populations utilizing once-daily insulin glargine for a minimum of 12 weeks.</p> <p><b>Intervention:</b> insulin glargine</p> <p><b>Komparator</b> NPH insulin; ultralente insulin</p> <p><b>Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Change from baseline in glycosylated hemoglobin (A1C),</li> <li>- fasting BG (FBG) or fasting plasma glucose,</li> <li>- 2-h postprandial BG (for rapid-acting insulins)</li> </ul> <p><b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> Cutoff date of February 15, 2010 inclusive</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> x (n=dddd)</p> <p>Six studies compared insulin glargine with NPH insulin/lente insulin in children and adolescents (Table 2:</p>

	<p>siehe Anhang 2 dieser Synopse); one of these studies was excluded because the duration of treatment was &lt;12 weeks.</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Keine Angaben</p>
	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p>The literature search identified six studies (seven publications) in children, ranging in duration from 9 weeks to 32 weeks (Table 2). However, the small sample size (&lt;50 patients) in most of these studies limits their validity. The other two studies enrolled 349 and 175 patients and compared insulin glargine with either NPH insulin (once or twice daily) or NPH insulin/lente insulin. In the study by Schober et al. with children and adolescents 5–16 years of age, insulin glargine was associated with significantly greater improvements in FBG, although this did not translate into improvements in A1C. In the study by Chase et al. in adolescents and teenagers 9–17 years of age, there were no differences in the magnitude of improvement in A1C. However, after adjusting for baseline A1C, the change in A1C was significantly greater with insulin glargine than with NPH insulin/lente insulin. In terms of hypoglycemia, the study by Schober et al. revealed no difference in the rate of hypoglycemia, whereas the study by Chase et al. revealed higher rates of confirmed hypoglycemia with BG &lt;70 mg/dL (116 vs. 94 events/ patient-year, P=0.0298).</p>
	<p><b>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>In conclusion, basal–bolus insulin regimens or CSII should be considered a treatment of choice for type 1 diabetes. The use of long- and short-acting insulin analogs within these regimens offers significant clinical advantages over intermediate- and short-acting human insulins that may enable more patients to reach glycaemic targets and reduce the considerable burden of complications associated with poor control in patients with type 1 diabetes.</p> <p><b>5. Hinweise durch FB Med:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein systematischer Review.</li> </ul>

## **Primärstudien**

Eine systematische Suche nach relevanten Primärstudien im Anwendungsgebiet wurde bisher nicht in Auftrag gegeben.

**Teil 2: Diabetes mellitus Typ 2**  
**IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse**

<p><b>G-BA, 2014</b></p> <p>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 [8]</p> <p>Siehe auch:</p> <p><b>IQWiG, 2014:</b></p> <p>Insulin degludec, Bewertungsmodul II, Diabetes mellitus Typ 2 Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [14]</p>	<p>Insulin degludec (Tresiba®) ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.</p> <p>a) Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin</li> <li>• <b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</li> </ul> <p>b) Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i></li> <li>• <b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</li> </ul> <p>c) Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (mit oder ohne einem oder mehreren oralen Antidiabetika) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Humaninsulin plus ggf. Metformin <i>(Hinweis: In der Kombination mit Bolusinsulin (ohne orales Antidiabetikum) im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)</i></li> <li>• <b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin (plus ggf. Metformin):</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</li> </ul>
<p><b>G-BA, 2014 [9]</b></p>	<p>Insulin degludec (Tresiba®) ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.</p>

<p>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 An- wendungsgebiet)</p>	<p>a) <i>Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet [...], d. h. <u>auf die Kombination von Insulin degludec mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen.</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombination mit einem oder mehreren anderen Antidiabetika (außer Insulin) ist:  <u>Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist oder gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)</u></li> <li>• <b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin plus Humaninsulin:</b> Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</li> </ul>
--	--

## **Cochrane Reviews**

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews zum Anwendungsgebiet identifiziert.

## Systematische Reviews

<b>Al-Shareef, 2012</b> Clinical effect of metformin in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [1]	<b>1. Fragestellung</b> This systematic review was carried out to assess the clinical effectiveness of metformin as mono-therapy versus other treatments for T2DM in children and adolescents.
	<b>2. Methodik</b> <b>Population</b> Children (2 to 12 years) and adolescents (12 to 18 years) with T2DM, according to the established diagnosis using valid standard criteria, such as WHO 1999 criteria, or the American Diabetes Association (ADA) criteria. Exclusion criteria were: any evidence of one or more positive immune markers for type 1 diabetes mellitus (T1DM) and age above 18 years. <b>Intervention</b> Metformin (extended release or immediate release) <b>Komparator</b> other treatments of T2DM in children such as diet, exercise, insulin, or other oral hypoglycaemic agent were accepted. <b>Endpunkt:</b> <u>Primary outcomes</u> I. Glycaemic control (as measured by glycosylated haemoglobin A1c (HBA1c)). II. Diabetes related complications. III. Adverse effects such as lactic acidosis, hypoglycaemia, hyperglycaemia, withdrawal due to adverse effects, and gastrointestinal side effect. <u>Secondary outcomes</u> All-cause mortality, compliance, health-related quality of life: physical activity/participation in physical activity, psychological factors/psychological wellbeing, including self-esteem, quality of life, diabetes knowledge, psychosocial factors, school participation/absence. <b><u>Hinweis:</u></b>

Studies using combined drugs treatment in the intervention group and studies with less than four weeks of exposure to treatments (to allow the stabilization of glycaemic control) were excluded.

**Suchzeitraum**

bis Mai 2008

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

2 (n=347)

**Qualitätsbewertung der Studien:**

The methodological quality of each randomized controlled trials (RCTs) was assessed independently by two authors using the National Health System Centre for Reviews and Dissemination (NHS CRD) checklist. [...] The quality of the included trials was poor. [...] In both trial the word 'randomisation' was used, but without any explanation. Concealment was not mentioned in either trial. Blinding was not mentioned in both trails, probably because the outcomes measured were objective. [...] The two groups in the trials seemed to be treated similarly during the follow-up period. But in the placebo trial more than 50% of the patients in the placebo arm converted to the metformin arm, due to the failure of treatment. Most of them converted before week 6 but their results were analysed according to Intention to treat (ITT) analysis. The glimepiride trial was not conducted according to the ITT analysis.

**Assessment of heterogeneity:**

Heterogeneity was identified by visual inspection of the forest plots by using a standard  $\chi^2$ -test and a significance level of  $\alpha = 0.1$ ,  $P < 0.1$  in view of the low power of such tests. Heterogeneity will also be examined with  $I^2$ , where  $I^2$  values of 50% and more indicate a substantial level of heterogeneity. When heterogeneity is found, we attempted to determine possible reasons by examining each study characteristics. The main method of synthesis of results was quantitative using Review Manager Software version 5. Both fixed-effect and random-effect analysis were used, however, because of the heterogeneity only the result of random-effect analysis will be reported.

**Heterogeneity between the results of the trials:**

From the start and based on a detailed analysis of the characteristics of the placebo trail and glimepiride trail, the authors did not consider that it would be reasonable to get a combined summary estimate. This was mainly because the comparator in the placebo trail was a placebo, which is very different from the comparator in the

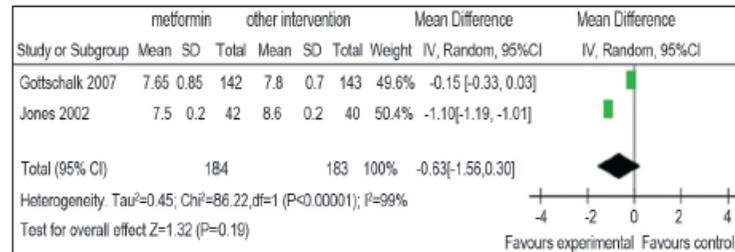
glimepiride trial which was glimepiride.

### 3. Ergebnisdarstellung

#### Glycaemic control

#### Change in HGA1c:

Figure 2 shows that in the glimepiride trial, there were significant reductions of mean change of HBA1c from baseline in both arms; it reduced by -0.71% (P = 0.0002) in the metformin group and by -0.54% (P = 0.001) in the other. In addition, more patients (48.1%) in the metformin group had achieved good glycaemic control (<7%) at week 24. In the placebo trial, the metformin group achieved significant improvements in glycaemic control and there was significant reduction in the adjusted mean HBA1c, from baseline 7.5 vs. 8.6 for metformin and placebo, respectively. The mean difference was -1.10 (95%CI of -1.19 to -1.01) which was significant and precise. When the reviewers recalculated the result using the ITT analysis principle and then repeated the meta-analysis for the glimepiride trial, a similar result was attained with same heterogeneity Chi2 = 86.22, I2 = 99% and P value <0.00001.



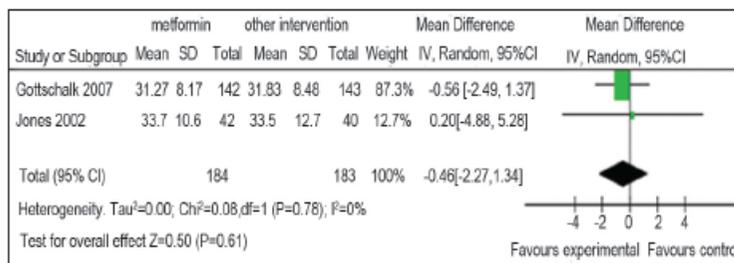
**Figure 2:** Forest plot of comparison: HBA1C, outcome: mean change in HBA1C from baseline with ITT

#### Fasting plasma glucose:

In the glimepiride trial, the mean changes in fasting plasma glucose (FPG) from baseline were not significantly different in the glimepiride group; -14.6% and 15.1 % for week 18 and week 24 respectively. In the placebo trial, there was a significant reduction in the adjusted mean of FPG from baseline in the metformin group while there was an increase in the placebo group; -42.9 mg/dl vs. +21.4mg/dl (P value <0.001) with mean difference of - 64.80 in favour of the metformin group. Glycaemic control

### Weight Change (BMI):

In the glimepiride trial, significant differences at week 12 were 0.07 kg<sup>2</sup> vs. 0.55 kg<sup>2</sup> for metformin and glimepiride respectively (P value < 0.001). These significant differences were also observed at week 24. But, when adjusted, the two groups were comparable. The mean difference was -0.56 with 95%CI of -2.57 to 1.45, which is not significant. In the placebo trial, there was no significant difference between the two groups; the mean difference was -0.2 with 95%CI of -2.33 to 1.44, which is wide and not significant [Figure 3]. After recalculating the result of the glimepiride trial with ITT analysis, the same mean difference was observed, but with a slight change in 95% CI. Overall, there was no significance in the result.



**Figure 3:** Forest plot of comparison: BMI, outcome: mean change in BMI from baseline with ITT

### Lipid profile:

In the glimepiride trial there was no significant difference seen between metformin and glimepiride. In the placebo trial Total Cholesterol decreased from the baseline level in the metformin patients with a slight increase in the placebo group. There was significant decrease in LDL levels in the metformin group. No significant changes were found in the other lipid parameters after adjusting. After recalculating the results using the ITT principle, no change in the results could be detected. The results are heterogeneous, as expected, and at this stage there are not sufficient grounds for using a summary effect estimate obtained by combining the results of the two trails. There was no subgroup analysis in either of trials.

### Adverse events

The two trails were of short duration; lasted only from 16 weeks to 24 weeks, therefore it was difficult to assess the adverse events of metformin and the chronic complications of T2DM in children. [...] In our included trials there was no death related to the treatment or to the T2DM. In the glimepiride trial, there were two serious ad-

verse events, one in each arm. The incidence of clinical hypoglycaemia was between 10.6% and 8.5%, which is not significant, while in the placebo trial there were five severe adverse events, two in the metformin group and three in the placebo group. None linked to the interventions. In the glimepiride trial there was 57.7% of adverse events in the metformin group compared with 59.2% in the glimepiride group. The risk ratio was 0.98 with 95%CI of 0.81 to 1.20, which is a non significant value. In the placebo trial there was 70% of adverse events in the metformin group and 60% in the placebo group. The risk ratio was 1.15 with 95% CI of 0.83 to 1.59, which means that there were 15% more adverse events in the metformin group, but this is still not significant because it can be translated as 17% fewer adverse events in the metformin group compared with as many as 59% more adverse events in the metformin group [Figure 4].

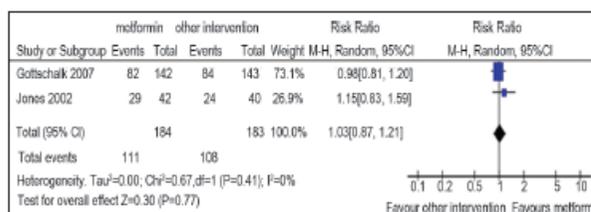


Figure 4: Forest plot of comparison of total adverse events in both trails

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

There was limited but not convincing evidence to suggest that metformin can improve the glycaemic control in children and adolescent with type 2 diabetes compared with other interventions. The limited number, poor quality and short duration of the included trials are among limitations of this review.

## Leitlinien

<p><b>NICE, 2014</b></p> <p>The management of type 2 diabetes [16] [15]</p>	<p><b>Fragestellung(en)</b></p> <p>Is metformin as monotherapy or in combination with oral antidiabetic drugs effective in the control of blood glucose in people with Type 2 diabetes compared to other oral antidiabetic drugs regimens or placebo?</p> <p>Are the biphasic insulin preparations (premixes) effective in the control of blood glucose compared to NPH in people with Type 2 diabetes?</p> <p>Are the biphasic human insulin preparations effective in the control of blood glucose compared to biphasic analogue preparations in people with Type 2 diabetes?</p> <p>Are multiple analogue insulin injection regimens effective (meal time and basal insulin) compared to basal insulin or biphasic insulin regimes?</p> <p>Are long acting insulin analogues (insulin glargine (LantusR) effective in the control of blood glucose compared to NPH insulin, biphasic insulins or multiple daily injections?</p> <p>Is insulin in combination with oral antidiabetic drugs effective in the control of blood glucose compared to insulin alone in people with Type 2 diabetes?</p> <hr/> <p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzaufbereitung und formalisierte Konsensusprozesse - GoR schlagen sich in den Formulierungen wider "“To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.“ - repräsentatives Gremium - Col-Erklärungen im Anhang einsehbar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Update: „Review summary: Consultation on review proposal with stakeholders: <b>01 June 2011 - 14 June 2011</b>, Review decision date: <b>August 2011</b>, Review decision: <b>Following the recent review recommendation, an update of this guideline is in progress“</b>, <b>letzte Aktualisierungen in 2014</b></li> <li>• Suchzeitraum: 2001-2007</li> <li>• Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</li> </ul>
---	---

- Empfehlungen sind indirekt über die Kapitelstruktur mit Literaturstellen verknüpft

**LoE:**

nach SIGN (siehe Anhang dieser Synopse)

**GoR:**

siehe oben

**Sonstige (methodische) Hinweise:**

The application of the guideline to children has not been excluded. However, we were not able to specifically search for paediatric literature due to the volume of work involved. Healthcare professionals need to use their clinical judgement when applying this guideline to children.

**Freitext/Empfehlungen/Hinweise**

1.5.1 Metformin

1.5.1.1 Start metformin treatment in a person who is overweight or obese (tailoring the assessment of body-weight-associated risk according to ethnic group[4]) and whose blood glucose is inadequately controlled by lifestyle interventions (nutrition and exercise) alone.

[4] See Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children (NICE clinical guideline 43).

1.5.1.2 Consider metformin as an option for first-line glucose-lowering therapy for a person who is not overweight.

1.5.1.3 Continue with metformin if blood glucose control remains or becomes inadequate and another oral glucose-lowering medication (usually a sulfonylurea) is added.

1.5.1.4 Step up metformin therapy gradually over weeks to minimise risk of gastrointestinal (GI) side effects. Consider a trial of extended-absorption metformin tablets where GI tolerability prevents continuation of metformin therapy.

1.5.1.5 Review the dose of metformin if the serum creatinine exceeds 130 micromol/ litre or the estimated glomerular filtration rate (eGFR) is below 45 ml/minute/1.73-m<sup>2</sup>.

- Stop the metformin if the serum creatinine exceeds 150 micromol/litre or the eGFR is below 30

ml/minute/1.73-m<sup>2</sup>.

- Prescribe metformin with caution for those at risk of a sudden deterioration in kidney function and those at risk of eGFR falling below 45 ml/minute/1.73-m<sup>2</sup>.

1.5.1.6 The benefits of metformin therapy should be discussed with a person with mild to moderate liver dysfunction or cardiac impairment so that:

- due consideration can be given to the cardiovascular-protective effects of the drug
- an informed decision can be made on whether to continue or stop the metformin.

#### 1.7.1 Oral agent combination therapy with insulin

1.7.1.1 When starting basal insulin therapy:

- continue with metformin and the sulfonylurea (and acarbose, if used)
- review the use of the sulfonylurea if hypoglycaemia occurs.

1.7.1.2 When starting pre-mixed insulin therapy (or mealtime plus basal insulin regimens):

- continue with metformin
- continue the sulfonylurea initially, but review and discontinue if hypoglycaemia occurs.

#### 1.7.2 Insulin therapy

1.7.2.1 Discuss the benefits and risks of insulin therapy when control of blood glucose remains or becomes inadequate (HbA1c  $\geq$  7.5% or other higher level agreed with the individual) with other measures. Start insulin therapy if the person agrees. [new 2009]

1.7.2.2 For a person on dual therapy who is markedly hyperglycaemic, consider starting insulin therapy in preference to adding other drugs to control blood glucose unless there is strong justification[7] not to. [new 2009]

[7] The recommendations in this section replace 'Guidance on the use of glitazones for the treatment of type 2 diabetes' (NICE technology appraisal guidance 63).

1.7.2.3 When starting insulin therapy, use a structured programme employing active insulin dose titration that encompasses:

- structured education
- continuing telephone support
- frequent self-monitoring
- dose titration to target
- dietary understanding
- management of hypoglycaemia
- management of acute changes in plasma glucose control
- support from an appropriately trained and experienced healthcare professional.

1.7.2.4 Initiate insulin therapy from a choice of a number of insulin types and regimens.

- Begin with human NPH insulin injected at bed-time or twice daily according to need.
- Consider, as an alternative, using a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) if:
  - the person needs assistance from a carer or healthcare professional to inject insulin, and use of a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) would reduce the frequency of injections from twice to once daily, or
  - the person's lifestyle is restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes, or
  - the person would otherwise need twice-daily NPH insulin injections in combination with oral glucose-lowering drugs, or
  - the person cannot use the device to inject NPH insulin.
- Consider twice-daily pre-mixed (biphasic) human insulin (particularly if HbA1c  $\geq$  9.0%). A once-daily regimen may be an option.
- Consider pre-mixed preparations that include short-acting insulin analogues, rather than pre-mixed preparations that include short-acting human insulin preparations, if:
  - a person prefers injecting insulin immediately before a meal, or

- hypoglycaemia is a problem, or
- blood glucose levels rise markedly after meals. [new 2009]

1.7.2.5 Consider switching to a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) from NPH insulin in people:

- who do not reach their target HbA1c because of significant hypoglycaemia, or
- who experience significant hypoglycaemia on NPH insulin irrespective of the level of HbA1c reached, or
- who cannot use the device needed to inject NPH insulin but who could administer their own insulin safely and accurately if a switch to a long-acting insulin analogue were made, or
- who need help from a carer or healthcare professional to administer insulin injections and for whom switching to a long-acting insulin analogue would reduce the number of daily injections. [new 2009]

1.7.2.6 Monitor a person on a basal insulin regimen (NPH insulin or a long-acting insulin analogue [insulin detemir, insulin glargine]) for the need for short-acting insulin before meals (or a pre-mixed insulin preparation). [new 2009]

1.7.2.7 Monitor a person who is using pre-mixed insulin once or twice daily for the need for a further injection of short-acting insulin before meals or for a change to a regimen of mealtime plus basal insulin, based on NPH insulin or longacting insulin analogues (insulin detemir, insulin glargine), if blood glucose control remains inadequate. [new 2009]

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2010</b></p> <p>Second-line therapy for patients with diabetes inadequately controlled on metformin: a systematic review and cost-effectiveness analysis [5]</p>	<p><u>5 RESEARCH QUESTIONS</u></p> <p>1. What is the comparative efficacy and safety of second-line antidiabetes drugs in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy?</p> <p>The populations of interest for this review were adults and children with type 2 diabetes inadequately controlled or intolerant to metformin monotherapy, and requiring a second antidiabetic drug.</p> <p>6.2.2 study characteristics</p> <p>There was insufficient evidence to conduct the sub-group analyses specified in the project protocol (e.g., patients <math>\geq 65</math> years old, First Nations people, and ethnic minorities), <u>nor was there any evidence for children (&lt; 18 years of age) with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy.</u></p>
<p><b>IQWiG, 2006</b></p> <p>Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [10]</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b></p> <p>Ziele der vorliegenden Untersuchung sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem kurzwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin und</li> <li>• die vergleichende Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga untereinander</li> </ul> <p>jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.</p> <p>Unter kurzwirksamen Insulinanaloga sind dabei alle derzeit in Deutschland zugelassenen und erhältlichen Präparate zu verstehen. Dies sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulin Aspart</li> <li>• Insulin Glulisin</li> <li>• Insulin Lispro</li> </ul> <p><b>Population:</b></p>

	<p>Eingeschlossen wurden Studien zu Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe, z.B. nach Definition der WHO.</p> <p><b>Endpunkte:</b>  Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion der Gesamtmortalität</li> <li>• Reduktion kardialer Morbidität und Mortalität</li> <li>• Reduktion zerebraler Morbidität und Mortalität</li> <li>• Reduktion gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität und Mortalität</li> <li>• Reduktion der Erblindungsrate</li> <li>• Reduktion der Rate terminaler Niereninsuffizienzen mit Dialysenotwendigkeit</li> <li>• Reduktion der Amputationsrate (Minor- und Majoramputationen)</li> <li>• Reduktion der Rate stationärer Behandlungen jeglicher Ursache</li> <li>• Reduktion der Rate hyperosmolarer bzw. ketoazidotischer Komata</li> <li>• Reduktion der durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik</li> <li>• Reduktion der Rate an Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien</li> <li>• Reduktion sonstiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen</li> <li>• Erhalt bzw. Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und der Therapiezufriedenheit</li> </ul> <p>Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Therapieziele, insbesondere auch bzgl. des Auftretens von Hypoglykämien, dargestellt.</p> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b>  Es existieren keine überzeugenden Belege für eine Überlegenheit kurzwirksamer Insulinanaloga gegenüber</p>
--	--

	<p>Humaninsulin hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus. Hinsichtlich ihrer langfristigen, potenziellen, nützlichen und schädlichen Effekte, sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht ausreichend untersucht.</p>
<p><b>IQWiG, 2009</b> Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [12]</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b> Ziele der vorliegenden Untersuchung waren die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon (Insulin Glargin oder Insulin Detemir) im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Zubereitung eines auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulins und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die vergleichende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga untereinander</li> </ul> <p>jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.</p> <p><b>Population:</b> Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe, z. B. nach Definition der WHO.</p> <p><b>Endpunkte:</b> Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtmortalität</li> <li>• kardiale Morbidität und Mortalität</li> <li>• zerebrale Morbidität und Mortalität</li> <li>• gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität</li> <li>• Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)</li> <li>• terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit</li> <li>• Amputation (Minor- und Majoramputationen)</li> <li>• stationäre Behandlung jeglicher Ursache</li> <li>• hyperosmolares bzw. ketoazidotisches Koma</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie</li> <li>• Hypoglykämie, insbesondere schwere Hypoglykämie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes</li> <li>• unerwünschte Arzneimittelwirkungen</li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)</li> <li>• Therapiezufriedenheit</li> </ul> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Insulin Glargin vs. NPH-Insulin</u> Für die Behandlung im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin</li> <li>• <u>Insulin Detemir vs. NPH-Insulin</u> Für die Behandlung im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.</li> <li>• <u>Insulin Detemir vs. Insulin Glargin</u> Weder für die Behandlung im Rahmen einer basalunterstützten Therapie mit oralen Antidiabetika noch im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen eines der Insulinanaloga gegenüber dem jeweils anderen.</li> </ul>
<p><b>Copeland, 2013</b></p> <p>Management of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in Children and Adolescents [6]</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>Specific clinical questions addressed in the evidence review were as follows:</p> <p>(1) the effectiveness of treatment modalities for T2DM in children and adolescents,</p> <p>(2) the efficacy of pharmaceutical therapies for treatment of children and adolescents with T2DM,</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p>Gundlage: Systematischer Review und (formalisierter) Konsensusprozess. Gremium: American Academy of Pediatrics (AAP) with the support of the American Diabetes Association, the Pediatric Endocrine Society (PES), the American Academy of Family Physician (AAFP), and the Academy of Nutrition and Dietetics. Conflict of inte-</p>

rest – Erklärung im Anhang einsehbar.

**Suchzeitraum:**

Januar 1990 bis Juni 2008

**Population:**

Children between the ages of 120 and 215 months with an established diagnosis of T2DM.

Studies in adults were considered for inclusion if >10% of the study population was 45 years of age or younger.

**Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:**

- systematische Recherche in Medline, Cochrane Collaboration and Embase

**LoE:**

Evidence Quality	Preponderance of Benefit or Harm	Balance of Benefit and Harm
A. Well-designed RCTs <sup>^</sup> or diagnostic studies on relevant population	Strong Recommendation	Option
B. RCTs or diagnostic studies with minor limitations;overwhelmingly consistent evidence from observational studies	Recommendation	
C. Observational studies (case-control and cohort design)	Option	No Rec
D. Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Option	No Rec
X. Exceptional situations where validating studies cannot be performed and there is a clear preponderance of benefit or harm	Strong Recommendation	
	Recommendation	

**FIGURE 1**

Evidence quality. Integrating evidence quality appraisal with an assessment of the anticipated balance between benefits and harms if a policy is carried out leads to designation of a policy as a strong recommendation, recommendation, option, or no recommendation.<sup>32</sup> RCT, randomized controlled trial; Rec, recommendation.

**GoR:**

Statement	Definition	Implication
<b>Strong recommendation</b>	A strong recommendation in favor of a particular action is made when the anticipated benefits of the recommended intervention clearly exceed the harms (as a strong recommendation against an action is made when the anticipated harms clearly exceed the benefits) and the quality of the supporting evidence is excellent. In some clearly identified circumstances, strong recommendations may be made when high-quality evidence is impossible to obtain and the anticipated benefits strongly outweigh the harms.	Clinicians should follow a strong recommendation unless a clear and compelling rationale for an alternative approach is present.
<b>Recommendation</b>	A recommendation in favor of a particular action is made when the anticipated benefits exceed the harms but the quality of evidence is not as strong. Again, in some clearly identified circumstances, recommendations may be made when high quality evidence is impossible to obtain but the anticipated benefits outweigh the harms.	Clinicians would be prudent to follow a recommendation but should remain alert to new information and sensitive to patient preferences.
<b>Option</b>	Options define courses that may be taken when either the quality of evidence is suspect or carefully performed studies have shown little clear advantage to 1 approach over another.	Clinicians should consider the option in their decision-making, and patient preference may have a substantial role.
<b>No recommendation</b>	No recommendation indicates that there is a lack of pertinent published evidence and that the anticipated balance of benefits and harms is presently unclear.	Clinicians should be alert to new published evidence that clarifies the balance of benefit versus harm.

It should be noted that, because childhood T2DM is a relatively recent medical phenomenon, there is a paucity of evidence for many or most of the recommendations provided. In some cases, supporting references for a specific recommendation are provided that do not deal specifically with childhood T2DM, such as T1DM, childhood obesity, or childhood "prediabetes," or that were not included in the original comprehensive search. Committee members have made every effort to identify those references that did not affect or alter the level of evidence for specific recommendations.

**Freitext/Empfehlungen/Hinweise:**

Key Action Statement 1

Clinicians must ensure that insulin therapy is initiated for children and adolescents with T2DM who are ketotic or in diabetic ketoacidosis and in whom the distinction between T1DM and T2DM is unclear; and, in usual cases, should initiate insulin therapy for patients:

- a) who have random venous or plasma BG concentrations  $\geq 250$  mg/dL; or
- b) whose HbA1c is  $>9\%$ .

(Strong Recommendation: evidence quality X, validating studies cannot be performed, and C, observational studies and expert opinion; preponderance of benefit over harm.)

*Action Statement Profile KAS 1*

---

Aggregate evidence quality	X (validating studies cannot be performed)
Benefits	Avoidance of progression of diabetic ketoacidosis (DKA) and worsening metabolic acidosis; resolution of acidosis and hyperglycemia; avoidance of coma and/or death. Quicker restoration of glycemic control, potentially allowing islet $\beta$ cells to "rest and recover," increasing long-term adherence to treatment; avoiding progression to DKA if T1DM. Avoiding hospitalization. Avoidance of potential risks associated with the use of other agents (eg, abdominal discomfort, bloating, loose stools with metformin; possible cardiovascular risks with sulfonylureas).
Harms/risks/cost	Potential for hypoglycemia, insulin-induced weight gain, cost, patient discomfort from injection, necessity for BG testing, more time required by the health care team for patient training.
Benefits-harms assessment	Preponderance of benefit over harm.
Value judgments	Extensive clinical experience of the expert panel was relied on in making this recommendation.
Role of patient preferences	Minimal.
Exclusions	None.
Intentional vagueness	None.
Strength	Strong recommendation.

---

Key Action Statement 2

In all other instances, clinicians should initiate a lifestyle modification program, including nutrition and physical activity, and start metformin as first-line therapy for children and adolescents at the time of diagnosis of T2DM.

(Strong recommendation: evidence quality B; 1 RCT showing improved outcomes with metformin versus lifestyle; preponderance of benefits over harms.)

*Action Statement Promise KAS 2*

Aggregate evidence quality	B (1 randomized controlled trial showing improved outcomes with metformin versus lifestyle combined with expert opinion).
Benefit	Lower HbA1c, target HbA1c sustained longer, less early deterioration of BG, less chance of weight gain, improved insulin sensitivity, improved lipid profile.
Harm (of using metformin)	Gastrointestinal adverse effects or potential for lactic acidosis and vitamin B <sub>12</sub> deficiency, cost of medications, cost to administer, need for additional instruction about medication, self-monitoring blood glucose (SMBG), perceived difficulty of insulin use, possible metabolic deterioration if T1DM is misdiagnosed and treated as T2DM, potential risk of lactic acidosis in the setting of ketosis or significant dehydration. It should be noted that there have been no cases reported of vitamin B <sub>12</sub> deficiency or lactic acidosis with the use of metformin in children.
Benefits-harms assessment	Preponderance of benefit over harm.
Value judgments	Committee members valued faster achievement of BG control over not medicating children.
Role of patient preferences	Moderate; precise implementation recommendations likely will be dictated by patient preferences regarding healthy nutrition, potential medication adverse reaction, exercise, and physical activity.
Exclusions	Although the recommendation to start metformin applies to all, certain children and adolescents with T2DM will not be able to tolerate metformin. In addition, certain older or more debilitated patients with T2DM may be restricted in the amount of moderate-to-vigorous exercise they can perform safely. Nevertheless, this recommendation applies to the vast majority of children and adolescents with T2DM.
Intentional vagueness	None.
Policy level	Strong recommendation.

## **Primärstudien**

Eine systematische Suche nach relevanten Primärstudien im Anwendungsgebiet wurde bisher nicht in Auftrag gegeben.

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 26.02.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees
2	diabet* mellitus*:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees
5	MeSH descriptor: [Child] explode all trees
6	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
7	#3 or #4 or #5
8	(child* or infant* or adolescent*):ti,ab,kw
9	#7 or #8
10	#3 and #9
11	#10 from 2010 to 2015

**SR, HTAs in Medline (PubMed) am 25.02.2015**

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus[MeSH]
2	((diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract])) OR diabetes[Title/Abstract] OR DM[Title/Abstract]
3	(#1) OR #2
4	Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby*OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR school-child* OR schoolchild OR school child[Title/Abstract] OR school child*[Title/Abstract] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[MeSH] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[Title/Abstract] OR school*[Title/Abstract] OR prematur* OR preterm*
5	(#3) AND #4
6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
7	(#5) AND (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pub-med[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract]) OR (sys-

	tematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))
8	(#6) OR #7
9	(#8) AND ("2010/02/01"[PDAT] : "2015/02/25"[PDAT])

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.02.2015

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus[MeSH]
2	(((diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract])) OR diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]
3	(#1) OR #2
4	Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby*OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR school-child* OR schoolchild OR school child[Title/Abstract] OR school child*[Title/Abstract] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[MeSH] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[Title/Abstract] OR school*[Title/Abstract] OR prematur* OR preterm*
5	(#3) AND #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])
7	(#6) AND ("2010/02/01"[PDAT] : "2015/02/25"[PDAT])

## Literatur:

1. **Al-Shareef MA, Sanneh AF, Aljoudi AS.** Clinical effect of Metformin in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. J Family Community Med 2012; 19 (2): 68-73.
2. **All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG).** Insulin detemir (Levemir®) 100 U/ml solution for injection. Penarth (UK): AWMSG 2012; (1): (Reference No. 1427). <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=315>, Zugriff am 27.02.2015.
3. **All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG).** Insulin glargine (Lantus®) 100 units/ml solution for injection. Penarth (UK): AWMSG 2013; (1): <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2307>, Zugriff am 27.02.2015.
4. **Bruno G, De MA, Frontoni S, Monge L.** Highlights from "Italian Standards of care for Diabetes Mellitus 2009-2010". Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011; 21 (4): 302-14.
5. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Second-line therapy for patients with diabetes inadequately controlled on metformin: a systematic review and cost-effectiveness analysis (Structured abstract). Ottawa (CAN): CADTH 2010; (1): [http://www.cadth.ca/media/pdf/C1110\\_SR\\_Report\\_final\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/C1110_SR_Report_final_e.pdf), Zugriff am 27.02.2015.
6. **Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, Springer SC, Thaker VV, Anderson M, Spann SJ, Flinn SK.** Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. Pediatrics 2013; 131 (2): 364-82.
7. **Garg S, Moser E, Dain MP, Rodionova A.** Clinical experience with insulin glargine in type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2010; 12 (11): 835-46.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 16.10.2014. Berlin (GER): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2119/2014-12-04\\_AM-RL-XII\\_Insulin-degludec\\_nAWG\\_2014-06-15-D-118\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2119/2014-12-04_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG_2014-06-15-D-118_BAnz.pdf), Zugriff am 25.02.2015.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 4. Dezember 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2119/2014-12-04\\_AM-RL-XII\\_Insulin-degludec\\_nAWG\\_2014-06-15-D-118\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2119/2014-12-04_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG_2014-06-15-D-118_BAnz.pdf), Zugriff am 27.02.2015.

10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (A05-04). Köln (GER): IQWiG 2006; (1): [https://www.iqwig.de/download/A05-04\\_Abschlussbericht\\_Kurzwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Typ\\_2\\_Diabetes\\_mellitus.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf), Zugriff am 26.02.2015.
11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 - Nachfolgeauftrag (A08-01). Köln (GER): IQWiG 2009; [https://www.iqwig.de/download/A08-01\\_Abschlussbericht\\_Kurzwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Kindern\\_und\\_Jugendlichen.pdf](https://www.iqwig.de/download/A08-01_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Kindern_und_Jugendlichen.pdf), Zugriff am 26.02.2015.
12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (A05-03). Köln (GER): IQWiG 2009; [https://www.iqwig.de/download/A05-03\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2\\_V1.1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf), Zugriff am 26.02.2015.
13. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 (A05-01). Köln (GER): IQWiG 2010; [https://www.iqwig.de/download/A05-01\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf), Zugriff am 26.02.2015.
14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Insulin degludec - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-13). Köln (GER): IQWiG 2014; (1): [https://www.iqwig.de/download/A14-13\\_Insulin-degludec\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 26.02.2015.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes (CG87). Appendix A: Clinical questions and search strategies. London (UK): NICE 2014; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg87#>, Zugriff am 26.02.2015.
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes (CG87). Fullguideline. London (UK): NICE 2014; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg87#>, Zugriff am 26.02.2015.
17. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Women's and Children's Health**. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people (CG15). London (UK): NICE 2004; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg15/evidence/cg15-type-1-diabetes-in-children-and-young-people-full-guideline-2>, Zugriff am 26.02.2015.
18. **NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC)**. Insulin degludec for type 1 diabetes mellitus. Birmingham (UK): NIHR HSC 2011; <http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/1269/1774.7391517bd2e48472213f352075c8159e.pdf>, Zugriff am 27.02.2015.
19. **NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC)**. Insulin degludec/insulin aspart (DegludecPlus) for type 1 diabetes mellitus. Birmingham (UK): NIHR HSC 2011; (1): <http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/1271/1776.f95bf97224c67ebdef46a0f4eb5dc792.pdf>, Zugriff am 27.02.2015.

20. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**. Management of diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh (UK): SIGN 2010; (SIGN publication; no. 116).<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>, Zugriff am 26.02.2015.
21. **Szypowska A, Golicki D, Groele L, Pankowska E**. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Pol Arch Med Wewn 2011; 121 (7-8): 237-46.

## Anhang 1

**Tabelle 1: aus SIGN, 2010**

<b>LoE</b>	
<b>1++</b>	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
<b>1+</b>	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
<b>1 -</b>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
<b>2++</b>	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
<b>2+</b>	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
<b>2 -</b>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
<b>3</b>	Non-analytic studies, eg case reports, case series
<b>4</b>	Expert opinion
<b>GoR</b>	
<b>A</b>	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
<b>B</b>	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
<b>C</b>	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
<b>D</b>	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
<b>GOOD PRACTICE POINTS</b>	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

## Anhang 2

TABLE 2. RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS IN CHILDREN/ADOLESCENTS COMPARING INSULIN GLARGINE WITH NPH INSULIN, ULTRALENTE AND CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION

Reference	Design	No. Pts	Trial Duration	Treatments	Change from baseline		Frequency of hypoglycaemia (episodes/pt-month, % patients)		Comments
					A1C (%)	FBG (mmol/L)	Symptomatic	Nocturnal	
Schober 2002 <sup>66</sup> (Study 3001)	Multicenter, open-label, parallel group in children/adolescents aged 5–16 years	349	24 weeks	Bedtime Glargine NPH (od or bd)	+0.28% (baseline NR) +0.27% (baseline NR) P=0.93	-1.29 mmol/L -0.68 mmol/L P=0.02	Severe: 23% Severe: 29% P=0.22	Severe: 13% Severe: 18% P=0.19	Once-daily glargine provides effective glycaemic control and is well tolerated in children and adolescents
Murphy 2003 <sup>64</sup>	Open-label, cross-over study	28	32 weeks	Glargine (pre-bedtime) + lispro	-0.6% (baseline 9.3%)	FBG 8.0 2-h post breakfast 8.1	NR	32% nights	Glargine + lispro reduced nocturnal hypoglycemia and was at least as effective as NPH + RHI in maintaining glycemic control in adolescents on multiple injection regimens.
				NPH (pre-bedtime) + RHI	-0.2% (baseline 9.3%)	FBG 9.0, 2-h post breakfast 10.7	NR	56% nights	
Mianowska 2007 <sup>68</sup>	Prospective cross-over study in children aged 6–12 years	14	6 months	Glargine	P=0.13 At 4 months: -0.6% (baseline 7.7%)	Both P < 0.0005 -1.8 (baseline 9.8)	NR	P < 0.05 No severe hypoglycaemia	Glargine provides better early morning and good glycaemic control, no increase in risk of severe hypoglycaemia.
				NPH	At 4 months: 0.0% (baseline 7.7%) P=0.007	-0.5 (baseline 9.8)	NR	NR	
Chase 2008 <sup>62</sup> (Study 4030)	Open-label, multicenter parallel group	175	4 week run in period, 24 weeks	Glargine (od) + lispro (n=85)	-0.25% ± 0.14% (baseline 7.8%)	P=0.077 Fasting SMBG: -3.3 mg/dL	Severe: 0.20 events per patient year	Confirmed BG < 70 mg/dL <sup>b</sup>  116 events per patient per year	Glargine is well tolerated for pediatric patients and may be more efficacious than NPH/lente in those with elevated A1C
				NPH/lente (bd) (n=90)	-0.05% ± 0.13% (baseline 8.0%) P=0.1725 <sup>a</sup>	Fasting SMBG: +1.1 mg/dL P=0.6962	Severe: 0.09 events per patient year P=0.1814	94 events per patient per year P=0.0298	
Hassan 2008 <sup>67</sup>	Single center, parallel group study	42	3 months	Glargine (bd) + rapid acting insulin mixed in same syringe	-0.1% (baseline 6.8%)	6.0	0 events	NR	Glycemic control with glargine mixed with rapid-acting insulin analog bd was better than standard NPH therapy in newly diagnosed T1DM.
				NPH (bd) + rapid acting insulin	+0.7% (baseline 6.9%) P < 0.029	10.3 P < 0.008	7 events	NR	

<sup>a</sup>Analysis of covariance, adjusting for baseline A1C, revealed a strong study arm effect on the slopes of the regression lines, indicating that the reduction in HbA1c was significantly greater with insulin glargine in those patients with higher baseline A1C values; <sup>b</sup>no differences in the occurrence of glucose levels <50 mg/dL (P=0.82) or <36 mg/dL (P=0.32) were found between the 2 groups. FBG=fasting blood glucose; NS=not significant; NR=not reported; FAA=fast-acting analogue; RHI=regular human insulin; BG=blood glucose; SMBG=self-monitored blood glucose; od=once-daily; bd=twice-daily; NR=not reported; NPH=neutral protamine Hagedorn insulin; glargine=insulin glargine.

### 3. Addendum des IQWiG



IQWiG-Berichte – Nr. 315

## **Insulin degludec (Addendum zum Auftrag A15-10)**

### **Addendum**

Auftrag: A15-26  
Version: 1.1  
Stand: 07.08.2015

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Insulin degludec  
(Addendum zum Auftrag A15-10)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

13.07.2015

**Interne Auftragsnummer:**

A15-26

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Ulrike Seay
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser

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

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

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Änderungen in Version 1.1</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Daten</b> .....	<b>2</b>
<b>3 Literatur</b> .....	<b>6</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Ergebnisse zu symptomatischen Hyperglykämien – RCT, direkter Vergleich: Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart.....	3
Tabelle 2: Messung von Ketonkörpern in der Studie NN1250-3561.....	5

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.07.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-10 (Insulin degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) beauftragt.

In seinem Dossier [1] hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) zum Endpunkt Hyperglykämien aus der Studie NN1250-3561 lediglich solche Auswertungen vorgelegt, in die sowohl symptomatische als auch nicht symptomatische Hyperglykämien eingegangen sind. Für den patientenrelevanten Endpunkt symptomatische Hyperglykämien lagen daher für die Dossierbewertung A15-10 keine verwertbaren Daten vor.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU Daten zu symptomatischen Hyperglykämien nachgereicht [2]. Diese waren nicht interpretierbar, da die Daten nicht für die Gesamtpopulation vorgelegt wurden. Nach der mündlichen Anhörung zu Insulin degludec hat der pU erneut Daten zu symptomatischen Hyperglykämien [3,4] eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser Daten beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 1.1 Änderungen in Version 1.1

Die vorliegende Version 1.1 vom 07.08.2015 ersetzt Version 1.0 des Addendums vom 29.07.2015. Folgende Änderung ist in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten: Auf der Seite 4 wurde in dem Satz „In der folgenden Tabelle 2 ist die gesamte Anzahl der Hyperglykämien der Anzahl symptomatischer Hyperglykämien mit fehlender Ketonkörpermessung gegenübergestellt“ das Wort „symptomatischer“ gestrichen. In Tabelle 2 wurde bei der Angabe „symptomatische Hyperglykämien“ das Wort „symptomatische“ gestrichen.

Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung nicht beeinflusst.

## **2 Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Daten**

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Insulin degludec hat der pU Daten zu symptomatischen Hyperglykämien aus der Studie NN1250-3561 vorgelegt. Neben symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert > 250 mg/dl hat der pU auch eine gesonderte Auswertung für eine Untermenge dieser symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert > 250 mg/dl vorgelegt, nämlich solche Ereignisse, bei denen zusätzlich Ketonkörper im Blut nachgewiesen wurden (> 1,5 mmol/l). In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die vom pU vorgelegten Daten dargestellt. Zusätzlich sind die Ergebnisse zu Ketoazidosen dargestellt, da Ketoazidosen eine schwerwiegende Komplikation symptomatischer Hyperglykämien darstellen. Die Ergebnisse zu Ketoazidosen lagen bereits für die Dossierbewertung A15-10 vor.

Tabelle 1: Ergebnisse zu symptomatischen Hyperglykämien – RCT, direkter Vergleich:  
Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Insulin degludec + Insulin aspart			Insulin detemir + Insulin aspart			Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart Effektschätzer: RR [95 %-KI]; p-Wert / Rate Ratio [95 %-KI]
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Ereignisse n	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Ereignisse n	
<b>NN1250-3561</b>							
<b>Morbidität</b>							
symptomatische Hyperglykämien							
Plasmaglukose > 250 mg/dl							
26 Wochen	174	116 (66,7)		175	117 (66,9)		1,00 [0,86; 1,16] <sup>a</sup> ; > 0,999 <sup>b</sup>
			2612			3335	0,79 [0,52; 1,21]
52 Wochen	174	132 (75,9)		175	129 (73,7)		1,03 [0,91; 1,16] <sup>a</sup> ; 0,683 <sup>b</sup>
			4886			5788	0,78 [0,52; 1,18]
Plasmaglukose > 200 mg/dl <sup>c</sup>							
26 Wochen	174	k. A.	k. A.	175	k. A.	k. A.	k. A.
52 Wochen	174	k. A.	k. A.	175	k. A.	k. A.	k. A.
<i>ergänzend: symptomatische Hyperglykämien (Plasmaglukose &gt; 250 mg/dl) mit Ketose (Ketonkörper &gt; 1,5 mmol/l)</i>							
26 Wochen	174	8 (4,6)		175	15 (8,6)		0,54 [0,23; 1,24]; 0,141 <sup>b</sup>
			11			32	0,28 [0,09; 0,81]
52 Wochen	174	13 (7,5)		175	19 (10,9)		0,69 [0,35; 1,36]; 0,288 <sup>b</sup>
			28			65	0,21 [0,08; 0,55]
Ketoazidosen							
26 Wochen	174	0 (0)		175	0 (0)		n. b.; > 0,999
			0			0	k. A.
52 Wochen	174	2 (1,1)		175	0 (0)		5,03 [0,24; 103,99] <sup>a, d</sup> ; 0,169 <sup>b</sup>
			2			0	k. A.
a: eigene Berechnung (asymptotisch)							
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode [5])							
c: Im Dossier hatte der pU auch Auswertungen zu Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert > 200 mg/dl vorgelegt. Zu symptomatischen Hyperglykämien hat der pU im Stellungnahmeverfahren keine Auswertungen mit diesem Grenzwert vorgelegt.							
d: Korrekturfaktor 0,5							
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: absolute Anzahl; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko vs.: versus							

### Symptomatische Hyperglykämien

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien sowohl in der Haupt- als auch in der Verlängerungsstudie aufgrund der subjektiven Komponente bei offenem Studiendesign als hoch eingeschätzt.

Für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert > 250 mg/dl zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert > 200 mg/dl lagen keine Auswertungen vor.

Es ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien nicht belegt.

In den vom pU zusätzlich vorgelegten Daten zu Subgruppen zeigten sich keine über 26 und 52 Wochen hinweg konstanten Ergebnisse zu Effektmodifikationen.

#### **Ergänzend dargestellter Endpunkt: symptomatische Hyperglykämien mit Ketose**

Der pU hat neben Auswertungen zu allen symptomatischen Hyperglykämien auch Auswertungen zur Untermenge symptomatischer Hyperglykämien mit Nachweis von Ketonkörpern vorgelegt. Der pU argumentiert, dass diese Ereignisse von besonderer Relevanz seien, da aufgrund des Nachweises von Ketonkörpern in diesen Fällen das Risiko für eine Ketoazidose erhöht sei. Dem widerspricht allerdings das Ergebnis der Studie NN1250-3561 selbst, in der zwar bei numerisch weniger Patienten unter Insulin degludec eine symptomatische Hyperglykämie mit Ketose festgestellt wurde, jedoch numerisch häufiger tatsächlich Ketoazidosen aufgetreten sind. Es fehlt insgesamt der Nachweis, dass die vom pU vorgelegte Operationalisierung zu symptomatischen Hyperglykämien mit Ketose dafür geeignet ist, Ereignisse von besonderer Relevanz abzugrenzen.

Davon unabhängig sind die Ergebnisse zu symptomatischen Hyperglykämien mit Ketose der Studie NN1250-3561 nicht abschließend interpretierbar. In der Studie NN1250-3561 sollten Patienten bei jeder Hyperglykämie mit einem Plasmaglukosewert von > 250 mg/dl die Ketonkörper im Blut messen. In der folgenden Tabelle 2 ist die gesamte Anzahl der Hyperglykämien der Anzahl Hyperglykämien mit fehlender Ketonkörpermessung gegenübergestellt.

Tabelle 2: Messung von Ketonkörpern in der Studie NN1250-3561

Studie	Hyperglykämien		
	N	Anzahl Ereignisse (gesamt) n	Anzahl Ereignisse (ohne Ketonkörpermessung) n (%)
<b>NN1250-3561</b>			
26 Wochen			
Insulin degludec <sup>a</sup>	174	18 209	3125 (17,2)
Insulin detemir <sup>a</sup>	175	17 698	3252 (18,4)
52 Wochen			
Insulin degludec <sup>a</sup>	174	33 689	5541 (16,4)
Insulin detemir <sup>a</sup>	174	29 627	4847 (16,3)
a: jeweils plus Insulin aspart n: Anzahl Ereignisse; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;			

In der Studie NN1250-3561 traten insgesamt 63 316 Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert > 250 mg/dl auf. Bei mehr als 10 000 Ereignissen (5541 unter Insulin degludec und 4847 unter Insulin detemir, jeweils gut 16 %) wurden diese Messungen trotz der Protokollvorgabe nicht durchgeführt. Dem stehen lediglich 93 symptomatische Ereignisse mit Nachweis von Ketonkörpern gegenüber (28 unter Insulin degludec und 65 unter Insulin detemir) (siehe Tabelle 1). Angesichts dessen und des ohnehin schon hohen Verzerrungspotenzials (Endpunkt mit subjektiver Komponente bei offener Studiendurchführung) sind die Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Hyperglykämien mit Ketose nicht abschließend interpretierbar.

### Zusammenfassung

Aus den vom pU nachgereichten Daten zu symptomatischen Hyperglykämien ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insgesamt ändern die nachgereichten Daten die Einschätzung der Nutzenbewertung A15-10 [6] nicht: Für Mädchen mit Diabetes mellitus Typ 1 ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Jungen mit Diabetes mellitus Typ 1 ist der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

### 3 Literatur

1. Novo Nordisk. Insulin degludec (Tresiba): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 E; zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 26.02.2015 [Zugriff: 22.07.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-797/2015-02-26\\_Modul4E\\_Insulin%20degludec\\_final.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-797/2015-02-26_Modul4E_Insulin%20degludec_final.pdf).
2. Novo Nordisk. NN1250-exploratory: clinical trial report [unveröffentlicht]. 19.06.2015.
3. Novo Nordisk. NN1250-exploratory: clinical trial report [unveröffentlicht]. 08.07.2015.
4. Novo Nordisk. Nachtrag zur mündlichen Anhörung vom 07. Juli 2015 zur Nutzenbewertung von Insulin degludec 2015-03-01-D-158 [unveröffentlicht]. 2015.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-10 [online]. 28.05.2015 [Zugriff: 03.06.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 306). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-10\\_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-10_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).