

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec (Tresiba®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.11.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Verzeichnis eigener Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.4.1 Übertragbarkeit von Insulinanaloga auf Humaninsulin	14
1.4.2 Anwendungsgebiet A – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	15
1.4.3 Anwendungsgebiet B – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.....	15
1.4.4 Anwendungsgebiet C – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.....	16
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	38
1.6.1 Charakterisierung der Patientengruppen	38
1.6.2 Therapeutischer Bedarf über die bestehenden Behandlungsmöglichkeiten hinaus.....	40
1.6.3 Zielpopulationen.....	44
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	45
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	46
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	47
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	47
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	48
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	49

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 1-A: Anwendungsgebiet A – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Meta-Analysen – Vergleich mit zVT.....	18
Tabelle 1-B: Anwendungsgebiet B – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Meta-Analysen – Vergleich mit zVT.....	21
Tabelle 1-C: Anwendungsgebiet C – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population) – Vergleich mit zVT.....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AWG	Anwendungsgebiet
ca.	circa
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CT	Konventionelle Insulintherapie
DEVOTE	Degludec Cardiovascular Outcomes Trial
EAC	Event Adjudication Committee (Endpunkt-Bewertungskomitee)
E	Einheit
EPAR	European Public Assessment Report
est.	estimated
h	Stunde(n)
HR	Hazard Ratio
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
HbA _{1c}	glykiertes Hämoglobin
ICT	Intensivierte Konventionelle Insulintherapie
IDeg	Insulin degludec
IDet	Insulin detemir
IGlar	Insulin glargin
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
Max	Maximum
Min	Minimum
min	Minute
mind.	mindestens

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
mL	Milliliter
MWD	Mittelwertdifferenz
NPH	Neutral-Protamin-Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum/Orale Antidiabetika
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
SF-36	Short Form-36
SoC	Standard of Care
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TRIM-D	Treatment Related Impact Measure for Diabetes
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novo Nordisk Pharma GmbH
Anschrift:	Brucknerstraße 1 D-55127 Mainz

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Katharina Thiele
Position:	Director Market Access & Public Affairs
Adresse:	Novo Nordisk Pharma GmbH Brucknerstraße 1 D-55127 Mainz
Telefon:	+49 6131 903 1872 +49 152 229 698 13
Fax:	+49 6131 903 3720
E-Mail:	KTTL@novonordisk.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novo Nordisk A/S
Anschrift:	Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Insulin degludec
Handelsname:	Tresiba®
ATC-Code:	A10AE06

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Tresiba® ist ein Basalinsulin mit langer Wirkdauer. Es wird 1x täglich tageszeitunabhängig subkutan angewendet, jedoch vorzugsweise zur gleichen Tageszeit. Wenn die Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ermöglicht Tresiba® eine flexible Anpassung des Zeitpunkts der Anwendung. Es müssen immer mindestens 8 Stunden (h) zwischen den Injektionen liegen.

Tresiba® enthält den Wirkstoff Insulin degludec (IDeg), der spezifisch an den Humaninsulinrezeptor bindet und zur selben pharmakologischen Wirkung führt wie Humaninsulin. Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin beruht auf der verstärkten Aufnahme von Glucose nach Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen und der gleichzeitigen Hemmung der Freisetzung von Glucose aus der Leber.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IDeg hat einen neuen Verzögerungsmechanismus, der auf der Bildung von löslichen Multihexameren in der Subkutis beruht. IDeg-Monomere lösen sich graduell von den Multihexameren ab, was zu einer langsamen und gleichmäßigen Abgabe von IDeg in den Blutkreislauf führt. Dieser Mechanismus resultiert in einer Dosis-unabhängigen Halbwertszeit von circa (ca.) 25 h und einer langsamen, gleichbleibenden Resorption, die ein flaches und stabiles Glucose-senkendes Wirkprofil über die Dauer von 24 h bietet. Die Wirkdauer von IDeg liegt über 42 h hinaus im therapeutischen Dosierungsbereich. Im Steady State zeigte IDeg über 24 h eine viermal niedrigere Tag-zu-Tag Variabilität für die blutzuckersenkende Wirkung im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/mL (Einheiten/Milliliter) (IGlar). Die Behandlung mit IDeg führte zu einer Senkung des HbA_{1c}-Wertes, die derjenigen von IGLar und Insulin detemir (IDet) nicht unterlegen war. Bei der Pharmakodynamik dieses Arzneimittels besteht kein klinisch relevanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten.

Die Bioäquivalenz von IDeg 100 E/mL und IDeg 200 E/mL wurde gezeigt.

In der kürzlich durchgeführten RCT (randomized controlled trial) DEVOTE (Degludec Cardiovascular Outcomes Trial, Studie EX1250-4080) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) wurde die Nichtunterlegenheit von IDeg bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit gegenüber IGLar gezeigt.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Anwendungsgebiet laut Fachinformation		
Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von einem Jahr ^b .	Erstzulassung: 21. Jan. 2013 Kinder und Jugendliche: 30. Jan. 2015	siehe unten
Aufteilung der Anwendungsgebiete gemäß G-BA-Beratung für dieses Dossier^c		
IDeg, zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Behandlung von Erwachsenen mit T2DM	siehe oben	-
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind 		A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind 		B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse 		C
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Hinweis:</p> <p>b: Die Indikationen „Jugendliche und Kinder (Diabetes mellitus Typ 1 und 2)“ sowie Diabetes mellitus Typ 1 Erwachsene“ sind nicht Gegenstand der vom G-BA veranlassten erneuten Nutzenbewertung von IDeg. Diese Indikationen sind daher nicht Teil des vorliegenden Dossiers.</p> <p>c: Die Unterteilung des Anwendungsgebiets „T2DM bei Erwachsenen“ in Insulin-naive (A) und -erfahrene Patienten (B) erfolgte gemäß G-BA Beratung. Anwendungsgebiet C bezieht sich entsprechend</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
der aktuellen Spruchpraxis des G-BA ausschließlich auf diejenige Patientenpopulation aus A und B, die zusätzlich ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweist.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres therapeutisches Anwendungsgebiet.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	T2DM: Erwachsene Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	Humaninsulin ^b + Metformin <i>oder</i> Humaninsulin ^b + Empagliflozin ^c <i>oder</i> Humaninsulin ^b + Liraglutid ^c <i>oder</i> Humaninsulin ^b , wenn Metformin und Empagliflozin ^c und Liraglutid ^c gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen T2DM nicht ausreichend wirksam sind
B	T2DM: Erwachsene Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	Optimierung des Humaninsulinregimes ^b (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^c oder Liraglutid ^c)
C	T2DM: Erwachsene Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse	Insulin + Standard of Care (SoC) SoC umfasst die antidiabetische Begleittherapie und die kardiovaskuläre Hintergrundtherapie gemäß lokalem Standard.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Gemäß G-BA „wird zum Nachweis eines Zusatznutzens auch Evidenz aus Studien berücksichtigt in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin gegeben ist. Die Übertragbarkeit ist im Dossier darzulegen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden“.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Für den Nachweis des Zusatznutzens werden Insulinanaloga herangezogen, beim Kostenvergleich werden gemäß G-BA-Beratung die Therapiekosten für Humaninsulin berücksichtigt. c: Empagliflozin bzw. Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

1.4.1 Übertragbarkeit von Insulinanaloga auf Humaninsulin

Gemäß der Niederschrift des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Beratungsgespräch „wird zum Nachweis eines Zusatznutzens auch Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin gegeben ist“.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von IDeg zieht Novo Nordisk Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bzw. als Komponente der zVT mit der folgenden Begründung heran:

Neben der Tatsache, dass Insulinanaloga weltweit in der Versorgung etablierte Wirkstoffe sind und Langzeitergebnisse ein vergleichbares Wirksamkeits- und Risikoprofil für Insulinanaloga zeigen, ist insbesondere aus dem vom G-BA festgestellten therapeutisch vergleichbaren Nutzen die Vergleichbarkeit von Humaninsulin und Insulinanaloga gegeben. Es liegen hierzu u.a. Nachweise der höchstmöglichen Evidenzstufe vor (Evidenzstufe 1a „Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib“), die die Angemessenheit der Übertragbarkeit von Studienergebnissen von Insulinanaloga auf Humaninsulin belegen.

Insgesamt sind Insulinanaloga daher als geeignete Komparatoren anzusehen und als zVT sowohl für kurzfristige als auch für langfristige Endpunkte anzuerkennen.

Der Festlegung des G-BA bzgl. der Bestandteile der zVT Metformin, Empagliflozin und Liraglutid wird ebenso gefolgt wie der zVT-Komponente Humaninsulin als Kostenkomparator.

1.4.2 Anwendungsgebiet A – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 21. Sep. 2017 stattgefunden (Vorgangsnummer: 2017-B-130/131). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der Niederschrift vom 29. Nov. 2017 festgehalten. Der G-BA hat folgende zVT für IDeg im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) bestimmt:

- „Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin¹ *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid¹ *oder*
- Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin¹ und Liraglutid¹ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen T2DM nicht ausreichend wirksam sind“².

1.4.3 Anwendungsgebiet B – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 21. Sep. 2017 stattgefunden (Vorgangsnummer: 2017-B-130/131). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der Niederschrift vom 29. Nov. 2017 festgehalten. Der G-BA hat folgende zVT für IDeg im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt:

„Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin¹ *oder* Liraglutid¹)“.

¹ „Empagliflozin bzw. Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

² In den nachfolgenden Abschnitten wird die zVT ggf. vereinfachend bezeichnet als „Humaninsulin + Metformin *oder* Empagliflozin *oder* Liraglutid; ggf. Humaninsulin“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Je nach unzureichender Insulintherapie im aktuellen Regime, kommen orientierend an der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) folgende Optimierungsmöglichkeiten in Betracht:

- Wechsel zu Basalinsulin \pm OAD³ \pm GLP-1⁴ Rezeptor-Agonisten
- Wechsel zur konventionellen Insulintherapie (CT) \pm OAD \pm GLP-1 Rezeptor-Agonisten
- Wechsel zur intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) \pm OAD \pm GLP-1 Rezeptor-Agonisten
- Wechsel des Insulins (Basal- und/oder Bolusinsulin) und/oder Erhöhung der Insulindosis

1.4.4 Anwendungsgebiet C – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Ein separates Beratungsgespräch mit dem G-BA für das AWG C (Erwachsene Patienten mit T2DM mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat nicht stattgefunden. Die Wahl der zVT für das AWG C erfolgte auf Grundlage der zVT, die im Rahmen der G-BA Beratung am 21. Sep. 2017 (Vorgangsnummer: 2017-B-130/131) festgelegt bzw. seitens des G-BA in der Niederschrift vom 29. Nov. 2017 festgehalten wurde.

Das vorliegende AWG C umfasst Patienten aus den beiden oben genannten Anwendungsgebieten A und B. Novo Nordisk Pharma GmbH folgt der Festlegung der zVT für diese Anwendungsgebiete durch den G-BA und betrachtet zudem den folgenden Aspekt:

In bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA zur Population „erwachsene Patienten mit T2DM mit einem hohen kardiovaskulären Risiko“ wurde eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des T2DM als auch makrovaskulärer Begleiterkrankungen, gemäß den entsprechenden Leitlinien als zVT anerkannt.

Novo Nordisk Pharma GmbH folgt bei der Festlegung der zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet C diesen bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA und berücksichtigt, dass sich die in diesem AWG betrachteten Patienten in einer antidiabetischen Therapiesituation befinden, die eine Insulintherapie erforderlich macht (Therapieoptionen wie in AWG A und AWG B).

Für den Nachweis des Zusatznutzens von IDeg für erwachsene Patienten mit T2DM mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wird den zuvor ausgeführten Gründen folgend die zVT als Insulin + SoC umgesetzt. SoC umfasst die antidiabetische Begleittherapie und die kardiovaskuläre Hintergrundtherapie gemäß lokalem Standard.

³ Orale Antidiabetikum/Orale Antidiabetika (OAD)

⁴ Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Dem Beschluss des G-BA vom 15. Feb. 2018 bzw. dem dort genannten Anwendungsgebiet „Behandlung des T2DM bei Erwachsenen“ folgend, soll die erneute Nutzenbewertung auf einer dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechenden Datenlage durchgeführt werden. Hierzu gehören auch die bereits für die frühe Nutzenbewertung aus dem Jahr 2014 eingereichten Studien des BEGIN-Studienprogramms. Sämtliche in der vorliegenden Form vorgelegten Daten stellen dahingehend neue Evidenz dar, als dass sich die Aufteilung der Anwendungsgebiete basierend auf dem G-BA Beratungsgespräch Ende 2017 zwischen der vorliegenden Nutzenbewertung (Insulin-Vorthérapie-bezogene Aufteilung der Anwendungsgebiete) und der frühen Nutzenbewertung aus dem Jahr 2014 (Regime-bezogene Aufteilung der Anwendungsgebiete) grundlegend geändert hat. Die Beantwortung der jeweiligen Fragestellung im Rahmen der aktuellen Nutzenbewertung von IDeg kann somit nur unter vollständiger Berücksichtigung aller relevanten vorliegenden und entsprechend hier dargestellten Studien erfolgen.

Anwendungsgebiet A – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Der medizinische Zusatznutzen von IDeg im Vergleich zur zVT (Humaninsulin + Metformin (für den Nachweis des Zusatznutzens zieht Novo Nordisk Insulinanaloga als Insulin-komponente der zVT heran)) wurde in Meta-Analysen geeigneter Patientenpopulationen der Studien NN1250-3579, NN1250-3587 und NN1250-3672 mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV nachgewiesen.

In Tabelle 1-A werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von IDeg gegenüber der zVT für die betrachteten Endpunkte dargestellt. In der Gesamtschau ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-A: Anwendungsgebiet A – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Meta-Analysen – Vergleich mit zVT

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta- Analyse aus NN1250-3579, NN1250-3672 (jeweils mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation), und NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)			
Anzahl der Todesfälle	RR: 0,18 [0,03;1,13]; p = 0,067	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)			
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität			
MACE ^a	RR: 1,18 [0,35;4,04]; p = 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Änderung des HbA _{1c} - Wertes	MWD: 0,07 [-0,02;0,17]; p = 0,117	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Gesundheitszustand mittels TRIM-D			
TRIM-D: Subscore Tägliches Leben	MWD: 0,33 [-1,55;2,21]; p = 0,730	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
TRIM-D: Subscore Psychologische Gesundheit	MWD: 1,18 [-0,54;2,89]; p = 0,178	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36			
SF-36: Summenscore psychisches Wohlbefinden	MWD: 0,31 [-0,69;1,31]; p = 0,541	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
SF-36: Summenscore körperliches Wohlbefinden	MWD^b: 0,88 [0,12;1,64]; p = 0,023	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verringerung von Nebenwirkungen			
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien			
tagsüber	RR: 0,93 [0,77;1,13]; p = 0,469 Rate Ratio ^c : 0,89 [0,69;1,14]; p = 0,351	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
nächtlich	RR: 0,65 [0,48;0,90]; p = 0,008 Rate Ratio^c: 0,52 [0,34;0,80]; p = 0,003	geringer Zusatznutzen	Beleg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta- Analyse aus NN1250-3579, NN1250-3672 (jeweils mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation), und NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
gesamt	RR: 0,89 [0,75;1,06]; p = 0,182 Rate Ratio^c: 0,75 [0,59;0,94]; p = 0,015	geringer Zusatznutzen	Beleg
Schwere Hypoglykämien (SUE) ^d	RR: 0,43 [0,09;2,12]; p = 0,299 Rate Ratio ^e und p-Wert der jeweiligen Studie: Not est.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0,98 [0,91;1,06]; p = 0,647	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,72 [0,48;1,08]; p = 0,114	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 1,17 [0,43;3,21]; p = 0,755	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Allergische Reaktion	RR: 1,22 [0,29;5,08]; p = 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 0,81 [0,49;1,35]; p = 0,423	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Lipodystrophie	RR: 0,79 [0,10;6,40]; p = 0,826	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Peripheres Ödem	RR: 0,75 [0,32;1,76]; p = 0,503	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Neoplasien	RR: 1,16 [0,50;2,71]; p = 0,728	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Medikationsfehler	RR: 1,80 [0,59;5,47]; p = 0,301	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Diabetische Retinopathie	RR: 0,67 [0,37;1,20]; p = 0,179	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Periphere Neuropathie	RR: 0,88 [0,47;1,67]; p = 0,696	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Hyperglykämie	RR: 1,16 [0,24;5,56]; p = 0,849	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
a: Kombiniertes Endpunkt mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Akutes Koronarsyndrom“.			
b: Die Meta-Analyse zu Hedges' g ist heterogen. Basierend auf dem Hedges' g der einzelnen Studien ergibt sich in der Gesamtschau kein klinisch relevanter Effekt.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3579, NN1250-3672 (jeweils mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation), und NN1250-3587 (mit mind. 2 OAD vorbehandelte Metformin-Subpopulation)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
<p>c: Um die Sicherheit zweier Insuline hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien vergleichen zu können, stehen je nach Patientenperspektive zwei unterschiedliche statistische Maße zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) <i>Relatives Risiko (RR)</i>: Betrachtung des Risikos für die Patienten, (mindestens) eine Hypoglykämie zu erleiden oder b) <i>Rate Ratio</i>: Betrachtung der Ereignisrate, die ausdrückt, wie häufig die Patienten Hypoglykämien im betrachteten Zeitraum erleben (wiederholt auftretende, rezidivierende Hypoglykämien). Das Verhältnis dieser Hypoglykämie-Ereignisraten der untersuchten Insuline wird durch das statistische Effektmaß „Rate Ratio“ ausgedrückt. <p>d: Auf eine Unterteilung des Endpunkts nach Tageszeit wurde aufgrund der geringen Ereigniszahl verzichtet. Um eine bestmögliche Annäherung an die laut G-BA notwendige medizinische Fremdhilfe als Kriterium für schwere Hypoglykämien zu ermöglichen, werden für die Studien NN1250-3579, NN1250-3672 und NN1250-3587 nur solche Ereignisse dargestellt, die das Kriterium „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ (SUE) erfüllen.</p> <p>Alle Ergebnisse bezeichnen IDeg (100 E/mL) (außer NN1250-3672: Insulin degludec 200 E/mL) vs. IGlär (100 E/mL); statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind fett hervorgehoben.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet B – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind

Der medizinische Zusatznutzen von IDeg im Vergleich zur zVT (Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin (für den Nachweis des Zusatznutzens zieht Novo Nordisk Insulinanaloge als Insulinkomponente der zVT heran)) wurde in Meta-Analysen geeigneter Patientenpopulationen der Studien NN1250-3582, NN1250-3668 und NN1250-3998 mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV nachgewiesen.

In Tabelle 1-B werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von IDeg gegenüber der zVT für die betrachteten Endpunkte dargestellt. In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-B: Anwendungsgebiet B – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Meta-Analysen – Vergleich mit zVT

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)			
Anzahl der Todesfälle	RR: 0,90 [0,23;3,56]; p = 0,881	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)			
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität			
MACE bzw. MACE-3 ^{a,b}	NN1250-3582: RR: 1,50 [0,51;4,40]; p = 0,6202 NN1250-3667: RR: 1,38 [0,61;3,12]; p = 0,5573 NN1250-3668: RR: Not est.; p = Not est. (0 % vs. 0 %) NN1250-3998: RR: 1,32 [0,30;5,84]; p = 1,0000	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	NN1250-3998: RR: Not est.; p = 0,1223 (0 % vs. 1,1 %)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	MWD: 0,05 [-0,04;0,13]; p = 0,257	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Gesundheitszustand mittels TRIM-D			
TRIM-D: Subscore Tägliches Leben	MWD: -0,21 [-2,74;2,32]; p = 0,872	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
TRIM-D: Subscore Psychologische Gesundheit	MWD: 0,02 [-2,29;2,33]; p = 0,986	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verbesserung der Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36			
SF-36: Summenscore psychisches Wohlbefinden	MWD: 0,77 [-0,23;1,77]; p = 0,131	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
SF-36: Summenscore körperliches Wohlbefinden	MWD: 0,20 [-0,58;0,98]; p = 0,612	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verringerung von Nebenwirkungen			
Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien			
tagsüber	RR: 0,97 [0,89;1,05]; p = 0,474 Rate Ratio^c: 0,77 [0,64;0,93]; p = 0,007	geringer Zusatznutzen	Beleg
nächtlich	RR: 0,78 [0,67;0,91]; p = 0,001 Rate Ratio^c: 0,76 [0,59;0,98]; p = 0,035	geringer Zusatznutzen	Beleg
gesamt	RR: 0,96 [0,89;1,04]; p = 0,289 Rate Ratio^c: 0,78 [0,65;0,93]; p = 0,005	geringer Zusatznutzen	Beleg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Schwere Hypoglykämien ^d			
SUE	NN1250-3582: RR: 2,11 [0,63;7,07]; p = 0,3185 Rate Ratio ^c : Not est.; p = Not est. NN1250-3667: RR: 2,22 [0,67;7,41]; p = 0,2278 Rate Ratio ^c : Not est.; p = Not est. NN1250-3668: RR: Not est.; p = Not est. (0 % vs. 0 %)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
ADA, EAC-bestätigt	NN1250-3998: RR: 0,19 [0,05;0,63]; p = 0,0021 Rate Ratio ^c : Not est.; p = Not est.	erheblicher Zusatznutzen	Hinweis
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	NN1250-3998: RR: 0,15 [0,03;0,67]; p = 0,0036 Rate Ratio ^c : Not est.; p = Not est.	erheblicher Zusatznutzen	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0,99 [0,93;1,06]; p = 0,780	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,83 [0,62;1,10]; p = 0,185	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,96 [0,48;1,91]; p = 0,900	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Allergische Reaktion	RR: 0,84 [0,24;2,98]; p = 0,788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 1,24 [0,61;2,52]; p = 0,545	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Lipodystrophie	RR: 1,99 [0,34;11,81]; p = 0,447	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Peripheres Ödem	RR: 1,03 [0,54;1,95]; p = 0,928	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Neoplasien	RR: 0,81 [0,43;1,52]; p = 0,508	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Medikationsfehler	RR: 1,50 [0,91;2,47]; p = 0,110	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Diabetische Retinopathie	RR: 0,67 [0,36;1,24]; p = 0,201	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Periphere Neuropathie	RR: 0,74 [0,44;1,25]; p = 0,259	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Hyperglykämie	RR: 3,34 [0,39;28,50]; p = 0,270	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
<p>a: Aufgrund von unterschiedlichen Operationalisierungen der Endpunkte „Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (MACE bzw. MACE-3)“ und „Schwere Hypoglykämien“ in den betrachteten Studien wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, daher werden zu den o.g. Endpunkten die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>b: Kombiniertes Endpunkt mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Akutes Koronarsyndrom“ (NN1250-3582/-3667/-3668) bzw. „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ (NN1250-3998).</p> <p>c: Um die Sicherheit zweier Insuline hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien vergleichen zu können, stehen je nach Patientenperspektive zwei unterschiedliche statistische Maße zur Verfügung:</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Relatives Risiko (RR)</i>: Betrachtung des Risikos für die Patienten, (mindestens) eine Hypoglykämie zu erleiden oder <i>Rate Ratio</i>: Betrachtung der Ereignisrate, die ausdrückt, wie häufig die Patienten Hypoglykämien im betrachteten Zeitraum erleben (wiederholt auftretende, rezidivierende Hypoglykämien). Das Verhältnis dieser Hypoglykämie-Ereignisraten der untersuchten Insuline wird durch das statistische Effektmaß „Rate Ratio“ ausgedrückt. <p>d: Auf eine Unterteilung des Endpunkts nach Tageszeit wurde aufgrund der geringen Ereigniszahl verzichtet. Um eine bestmögliche Annäherung an die laut G-BA notwendige medizinische Fremdhilfe als Kriterium für schwere Hypoglykämien zu ermöglichen, werden für die Studien NN1250-3582, NN1250-3667 und</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt und ggf. Operationalisierung	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert; IDeg vs. zVT; Meta-Analyse aus NN1250-3582 (CSR-Population), NN1250-3668 (Insulin-vorbehandelte Monotherapie-Metformin-Subpopulation) und NN1250-3998 (Monotherapie-Metformin-Subpopulation)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
<p>NN1250-3668 nur solche Ereignisse dargestellt, die das Kriterium „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ (SUE) erfüllen.</p> <p>In der Studie NN1250-3998 unterlagen schwere Hypoglykämien gemäß ADA-Definition der verblindeten Beurteilung durch ein EAC (Endpunkt-Bewertungskomitee). Das EAC war unabhängig, wies eine hohe medizinische Expertise auf und hatte Zugriff auf alle relevanten Studiendokumente. Sowohl aufgrund der leitlinienkonformen Operationalisierung als auch aufgrund der detaillierten, fachspezifischen Einzelprüfung jedes hypoglykämischen Ereignisses stellen die EAC-bewerteten Ereignisse, in Abgrenzung zu den Prüfarzt-bewerteten Ereignissen, eine in hohem Maße valide Grundlage für die statistischen Auswertungen dar. EAC-bewertete Ereignisse werden daher für die beiden primären Analysen „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ und „Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ im vorliegenden Dossier herangezogen. Die zweite Operationalisierung wurde gewählt, um die bekannten spezifischen Anforderungen des G-BA an schwere Hypoglykämien abzubilden.</p> <p>Alle Ergebnisse bezeichnen IDeg (100 E/mL) vs. IGlär (100 E/mL); statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind fett hervorgehoben. Darstellung von Hedges' g nur bei statistisch signifikanten Unterschieden.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet C – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Der medizinische Zusatznutzen von IDeg im Vergleich zur zVT (Insulin + SoC (für den Nachweis des Zusatznutzens zieht Novo Nordisk Insulinaloga als Insulinkomponente der zVT heran)) wurde in der Studie EX1250-4080 mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV nachgewiesen.

In Tabelle 1-C werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von IDeg gegenüber der zVT für die betrachteten Endpunkte dargestellt. In der Gesamtschau ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Tabelle 1-C: Anwendungsgebiet C – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population) – Vergleich mit zVT

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert für IDeg vs. zVT aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)			
Gesamtmortalität	HR: 0,91 [0,75;1,11]; p = 0,3516	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidität)			
Kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität			
MACE-3 ^a	HR: 0,91 [0,78;1,06]; p = 0,2091	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris	HR: 0,95 [0,68;1,31]; p = 0,7369	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	HR: 0,91 [0,78;1,07]; p = 0,2510	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Änderung des HbA _{1c} - Wertes	MWD: 0,01 [-0,05;0,07]; p = 0,7788	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Veränderung der Nierenfunktion	MWD: 0,32 [-0,54;1,17]; p = 0,4697	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Verringerung von Nebenwirkungen			
Schwere Hypoglykämien ^c tagsüber			
ADA, EAC-bestätigt	RR: 0,74 [0,60;0,91]; p = 0,0052 Rate Ratio^b: 0,62 [0,48;0,80]; p = 0,0002	beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	RR: 0,74 [0,59;0,94]; p = 0,0133 Rate Ratio^b: 0,72 [0,55;0,95]; p = 0,0185	geringer Zusatznutzen	Beleg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert für IDeg vs. zVT aus Studie EX1250-4080 (CSR-Population)	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Schwere Hypoglykämien ^c nächtlich			
ADA, EAC-bestätigt	RR: 0,52 [0,35;0,77]; p = 0,0011 Rate Ratio^b: 0,47 [0,31;0,73]; p = 0,0008	beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	RR: 0,56 [0,36; 0,87]; p = 0,0112 Rate Ratio^b: 0,51 [0,31; 0,84]; p = 0,0076	beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Schwere Hypoglykämien ^c gesamt			
ADA, EAC-bestätigt	RR: 0,74 [0,62;0,89]; p = 0,0016 Rate Ratio^b: 0,60 [0,48;0,76]; p < 0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome	RR: 0,75 [0,61;0,92]; p = 0,0053 Rate Ratio^b: 0,70 [0,55;0,89]; p = 0,0042	beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,97 [0,92;1,03]; p = 0,3134	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,90 [0,75;1,09]; p = 0,2929	Zusatznutzen nicht nachgewiesen	n.a.
<p>a: Kombiniertes Endpunkt (MACE-3) mit den Komponenten „Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Nicht-tödlicher Schlaganfall“ und „Nicht-tödlicher Myokardinfarkt“.</p> <p>b: Um die Sicherheit zweier Insuline hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien vergleichen zu können, stehen je nach Patientenperspektive zwei unterschiedliche statistische Maße zur Verfügung:</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Relatives Risiko (RR)</i>: Betrachtung des Risikos für die Patienten, (mindestens) eine Hypoglykämie zu erleiden oder <i>Rate Ratio</i>: Betrachtung der Ereignisrate, die ausdrückt, wie häufig die Patienten Hypoglykämien im betrachteten Zeitraum erleben (wiederholt auftretende, rezidivierende Hypoglykämien). Das Verhältnis dieser Hypoglykämie-Ereignisraten der untersuchten Insuline wird durch das statistische Effektmaß „Rate Ratio“ ausgedrückt. <p>c: In der Studie EX1250-4080 unterlagen schwere Hypoglykämien gemäß ADA-Definition der verblindeten Beurteilung durch ein EAC (Endpunkt-Bewertungskomitee). Das EAC war unabhängig, wies eine hohe medizinische Expertise auf und hatte Zugriff auf alle relevanten Studiendokumente. Sowohl aufgrund der leitlinienkonformen Operationalisierung als auch aufgrund der detaillierten, fachspezifischen Einzelprüfung jedes hypoglykämischen Ereignisses stellen die EAC-bewerteten Ereignisse, in Abgrenzung zu den Prüfarzt-bewerteten Ereignissen, eine in hohem Maße valide Grundlage für die statistischen Auswertungen dar. EAC-bewertete Ereignisse werden daher für die beiden primären Analysen „Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt)“ und „Schwere Hypoglykämien (SUE; i. v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome)“ im vorliegenden Dossier herangezogen. Die zweite Operationalisierung wurde gewählt, um die bekannten spezifischen Anforderungen des G-BA an schwere Hypoglykämien abzubilden.</p> <p>Alle Ergebnisse bezeichnen IDeg (100 E/mL) vs. IGlär (100 E/mL); statistisch signifikante Ergebnisse (p < 0,05) sind fett hervorgehoben. Darstellung von Hedges' g nur bei statistisch signifikanten Unterschieden.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	T2DM: Erwachsene Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	ja
B	T2DM: Erwachsene Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	ja
C	T2DM: Erwachsene Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Die in der Meta-Analyse, basierend auf geeigneten Populationen der Studien NN1250-3579, NN1250-3587 und NN1250-3672 bei erwachsenen Patienten mit T2DM im Anwendungsgebiet A, betrachteten Endpunkte sind durchweg valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch, da die Meta-Analyse der höchstmöglichen Evidenzstufe 1a gemäß Verfahrensordnung des G-BA entspricht. Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von IDeg im Vergleich zur zVT (Humaninsulin + Metformin (für den Nachweis des Zusatznutzens zieht Novo Nordisk Insulinanaloga als Insulinkomponente der zVT heran)) bei diesen Patienten sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

▪ Beleg für einen geringen Zusatznutzen von IDeg durch eine Verringerung von Nebenwirkungen

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von IDeg gegenüber der zVT bei folgenden Endpunkten:

- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich – Meta-Analyse: RR: 0,65 [0,48;0,90]; p = 0,008 bzw. Rate Ratio: 0,52 [0,34;0,80]; p = 0,003
- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt – Meta-Analyse: Rate Ratio: 0,75 [0,59;0,94]; p = 0,015
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 (Summenscore der Domäne körperliches Wohlbefinden): Mittelwertdifferenz: 0,88 [0,12;1,64], p = 0,023. Die Meta-Analyse zu Hedges' g ist heterogen. Basierend auf dem Hedges' g der einzelnen Studien ergibt sich in der Gesamtschau kein klinisch relevanter Effekt.

Alle betrachteten Ergebnisse mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gelten sowohl für alle Patientengruppen gleichermaßen als auch für den deutschen Versorgungskontext.

- Keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede zwischen IDeg und der zVT bei den sonstigen betrachteten Endpunkten, insbesondere mit Hinblick auf die Senkung des HbA_{1c}-Wertes.

Benötigen Patienten mit T2DM aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin, um eine adäquate Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung von diabetischen Folgekomplikationen zu erreichen, ist diese Insulintherapie alternativlos. Eine adäquate Blutzuckereinstellung zur Vermeidung von Folgeerkrankungen bei einem gleichzeitig möglichst geringen Risiko für Hypoglykämien zu erreichen, ist eine der größten Herausforderungen bei der Insulinbehandlung von Patienten mit T2DM.

Im klinischen Versorgungsalltag trägt jede, auch nicht-schwere, Hypoglykämie zu einer weiteren Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit T2DM bei. Das kann unter anderem auf das Auftreten von Arrhythmien, die durch Hypoglykämien begünstigt werden, zurückgeführt werden. **Rezidivierende Hypoglykämien** (statistisch ausgedrückt durch die Ereignisrate, Rate Ratio) stellen ein erhöhtes Risiko für den Patienten dar: Das wiederholte Auftreten von nicht-schweren Hypoglykämien ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Progression zu schweren Hypoglykämien und für die Entwicklung von Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen, durch die sich das Risiko, in Zukunft weitere Hypoglykämien zu erleiden, um ein Vielfaches erhöht.

Nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien stellen ein separat zu betrachtendes patientenrelevantes Ereignis dar. Tritt eine Hypoglykämie tagsüber auf, kann dieser in der Regel mit Gegenmaßnahmen begegnet werden. Dies steht im Gegensatz zu nächtlich auftretenden Hypoglykämien, bei denen der Patient einer Hypoglykämie praktisch ausgeliefert ist und keine Möglichkeit hat, angemessen zu reagieren. Im Rahmen des Diabetesmanagements nehmen nächtliche Hypoglykämien daher einen besonderen Stellenwert ein. Bei einer gleichzeitig vorliegenden gestörten physiologischen Gegenreaktion kann zudem der Aufwachreiz beeinträchtigt sein. Demzufolge ist der Patient einer nächtlichen Hypoglykämie umso länger ausgesetzt. Hypoglykämien sind per se bereits mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert, wobei dies noch ausgeprägter auf nächtliche Hypoglykämien zutrifft. Vor allem nachts erhöhen asymptotische Hypoglykämien bei Patienten mit T2DM die Arrhythmie-Raten, insbesondere ventrikuläre Rhythmusstörungen. Zwei wichtige Faktoren für die Entstehung von nächtlichen Hypoglykämien sind der physiologische circadiane Insulinbedarf und die Variabilität der Insulinwirkung. In der Nacht sind Schwankungen des Insulinbedarfs ausgeprägter als tagsüber und auch die Variabilität des Wirkmaximums des Basalinsulins kann zu nächtlichen Hypoglykämien beitragen. Um die Sicherheit eines langwirksamen Basalinsulins mit Hinblick auf die Nebenwirkung „Hypoglykämie“ zu untersuchen, ist daher das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien besonders zu berücksichtigen (für Details siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.2).

Aufgrund der oben beschriebenen Gefahren, mit denen Hypoglykämien einhergehen, sieht die NVL das Vermeiden von Hypoglykämien als oberstes Ziel einer antidiabetischen Therapie an: „Jede Hypoglykämie ist potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld [...]. Daher muss das oberste Therapieziel einer antidiabetischen Therapie die Vermeidung von Hypoglykämien sein“.

Die Reduktion „nicht-schwerer symptomatischer, bestätigter (rezidivierender) Hypoglykämien (nächtlich und gesamt)“ bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung in der auf den primären Subpopulationen basierenden Meta-Analyse stellt gemäß AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen dar.

Somit ergibt sich aufgrund der in Anwendungsgebiet A durchgeführten Meta-Analyse ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von IDeg gegenüber der zVT bezüglich der Endpunkte **„nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich und gesamt“, bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung**.

Dem konsistent in der Nutzendimension Nebenwirkungen gezeigten Zusatznutzen steht in keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein Nachteil oder Schaden gegenüber.

In der **Gesamtschau** ergibt sich für IDeg bei Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind (Anwendungsgebiet A), ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT.

Anwendungsgebiet B – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind

Die in der Meta-Analyse, basierend auf geeigneten Populationen der Studien NN1250-3582, NN1250-3668 und NN1250-3998 bei erwachsenen Patienten mit T2DM im Anwendungsgebiet B, betrachteten Endpunkte sind durchweg valide und patientenrelevant. Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von IDeg im Vergleich zur zVT (Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin (für den Nachweis des Zusatznutzens zieht Novo Nordisk Insulinanaloga als Insulinkomponente der zVT heran)) bei diesen Patienten sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

▪ Zusatznutzen von IDeg durch eine Verringerung von Nebenwirkungen

Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von IDeg gegenüber der zVT bei folgenden Endpunkten:

- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber – Meta-Analyse:
Rate Ratio: 0,77 [0,64;0,93]; p = 0,007
- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien nächtlich – Meta-Analyse:
RR: 0,78 [0,67;0,91]; p = 0,001 bzw. Rate Ratio: 0,76 [0,59;0,98]; p = 0,035
- Nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien gesamt – Meta-Analyse:
Rate Ratio: 0,78 [0,65;0,93]; p = 0,005

Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von IDeg gegenüber der zVT (Studie NN1250-3998) bei folgenden Endpunkten:

- Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt):
RR: 0,19 [0,05;0,63]; p = 0,0021
- Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome):
RR: 0,15 [0,03;0,67]; p = 0,0036

Alle betrachteten Ergebnisse mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gelten sowohl für alle Patientengruppen gleichermaßen als auch für den deutschen Versorgungskontext.

- Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen IDeg und der zVT bei den sonstigen betrachteten Endpunkten, insbesondere mit Hinblick auf die Senkung des HbA_{1c}-Wertes.

Benötigen Patienten mit T2DM aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin, um eine adäquate Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung diabetischer Folgekomplikationen zu erreichen, ist diese Insulintherapie alternativlos. Eine adäquate Blutzuckereinstellung zur Vermeidung von Folgeerkrankungen bei einem gleichzeitig möglichst geringen Risiko für Hypoglykämien zu erreichen, ist eine der größten Herausforderungen bei der Insulinbehandlung von Patienten mit T2DM.

Im klinischen Versorgungsalltag trägt jede, auch nicht-schwere, Hypoglykämie zu einer weiteren Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit T2DM bei. Das kann unter anderem auf das Auftreten von Arrhythmien, die durch Hypoglykämien begünstigt werden, zurückgeführt werden.

Rezidivierende Hypoglykämien stellen ein erhöhtes Risiko für den Patienten dar: Das wiederholte Auftreten von nicht-schweren Hypoglykämien ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Progression zu schweren Hypoglykämien und für die Entwicklung von Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen, durch die sich das Risiko, in Zukunft weitere Hypoglykämien zu erleiden, um ein Vielfaches erhöht.

Nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien stellen ein separat zu betrachtendes patientenrelevantes Ereignis dar. Tritt eine Hypoglykämie tagsüber auf, kann dieser in der Regel mit Gegenmaßnahmen begegnet werden. Dies steht im Gegensatz zu nächtlich auftretenden Hypoglykämien, bei denen der Patient einer Hypoglykämie praktisch ausgeliefert ist und keine Möglichkeit hat, angemessen zu reagieren. Im Rahmen des Diabetesmanagements nehmen nächtliche Hypoglykämien daher einen besonderen Stellenwert ein. Bei einer gleichzeitig vorliegenden gestörten physiologischen Gegenreaktion kann zudem der Aufwachreiz beeinträchtigt sein. Demzufolge ist der Patient einer nächtlichen Hypoglykämie umso länger ausgesetzt. Hypoglykämien sind per se bereits mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert, wobei dies noch ausgeprägter auf nächtliche Hypoglykämien zutrifft. Vor allem nachts erhöhen asymptotische Hypoglykämien bei Patienten mit T2DM die Arrhythmie-Raten, insbesondere ventrikuläre Rhythmusstörungen. Zwei wichtige Faktoren für die Entstehung von nächtlichen Hypoglykämien sind der physiologische circadiane Insulinbedarf und die Variabilität der Insulinwirkung. In der Nacht sind Schwankungen des Insulinbedarfs ausgeprägter als tagsüber und auch die Variabilität des Wirkmaximums des Basalinsulins kann zu nächtlichen Hypoglykämien beitragen. Um die Sicherheit eines langwirksamen Basalinsulins mit Hinblick auf die Nebenwirkung „Hypoglykämie“ zu untersuchen, ist daher das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien besonders zu berücksichtigen (für Details siehe Modul 3B, Abschnitt 3.2.2).

Schwere Hypoglykämien sind für betroffene Patienten besonders gefährlich: Schlimmstenfalls können sie zu bleibenden Hirnschäden, Koma und Tod führen. Schwere Hypoglykämien erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie das allgemeine Mortalitätsrisiko und können mit muskuloskelettalen Verletzungen nach Krämpfen oder Stürzen einhergehen. Sie sind mit einem erhöhten Sturzrisiko sowie mit Angst und Depressionen assoziiert. Ältere Patienten mit T2DM zeigen bei multiplen schweren Hypoglykämien einen schrittweisen Anstieg des Demenzrisikos. Schwere Hypoglykämien gelten aus Patientensicht als besonders angstausslösend, da sie mit einem Verlust der Selbstkontrolle einhergehen und nicht ohne die Hilfe Dritter behandelbar sind (für Details siehe Modul 3B, Abschnitt 3.2.2).

Aufgrund der oben beschriebenen Gefahren, mit denen Hypoglykämien einhergehen, sieht die NVL das Vermeiden von Hypoglykämien als oberstes Ziel einer antidiabetischen Therapie an: „Jede Hypoglykämie ist potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld [...]. Daher muss das oberste Therapieziel einer antidiabetischen Therapie die Vermeidung von Hypoglykämien sein“.

Die **Reduktion „nicht-schwerer symptomatischer, bestätigter (rezidivierender) Hypoglykämien (tagsüber, nächtlich und gesamt)“ bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung** in der Meta-Analyse stellt gemäß AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Die **Reduktion schwerer Hypoglykämien bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung** in den betrachteten Studien stellt gemäß AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen dar.

Aufgrund der in Anwendungsgebiet B durchgeführten Meta-Analyse ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von IDeg gegenüber der zVT bezüglich der Endpunkte „nicht-schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien tagsüber, nächtlich und gesamt“. Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien ergibt sich auf Basis von NN1250-3998 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**. Diese Vorteile zeigen sich jeweils bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung.

Somit ergibt sich in der **Gesamtschau** für Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind (Anwendungsgebiet B), ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für IDeg gegenüber der zVT.

Anwendungsgebiet C – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Die in Studie EX1250-4080 bei erwachsenen Patienten mit T2DM mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse betrachteten Endpunkte sind durchweg valide und patienten-relevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch. Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von IDeg im Vergleich zur zVT (Insulin + SoC (für den Nachweis des Zusatznutzens zieht Novo Nordisk Insulinanaloge als Insulinkomponente der zVT heran)) bei diesen Patienten sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

▪ Zusatznutzen von IDeg durch eine Verringerung von Nebenwirkungen

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von IDeg gegenüber der zVT bei folgenden Endpunkten:

- Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) tagsüber:
RR: 0,74 [0,60;0,91]; p = 0,0052 bzw. Rate Ratio: 0,62 [0,48;0,80]; p = 0,0002
- Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) nächtlich:
RR: 0,52 [0,35;0,77]; p = 0,0011 bzw. Rate Ratio: 0,47 [0,31;0,73]; p = 0,0008
- Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) nächtlich:
RR: 0,56 [0,36;0,87]; p = 0,0112 bzw. Rate Ratio: 0,51 [0,31;0,84]; p = 0,0076
- Schwere Hypoglykämien (ADA, EAC-bestätigt) gesamt:
RR: 0,74 [0,62;0,89]; p = 0,0016 bzw. Rate Ratio: 0,60 [0,48;0,76]; p < 0,0001
- Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) gesamt:
RR: 0,75 [0,61;0,92]; p = 0,0053 bzw. Rate Ratio: 0,70 [0,55;0,89]; p = 0,0042

Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von IDeg gegenüber der zVT bei folgendem Endpunkt:

- Schwere Hypoglykämien (SUE; i.v. Glucose/Glukagon; schwere neuroglykopenische Symptome) tagsüber:
RR: 0,74 [0,59;0,94]; p = 0,0133 bzw. Rate Ratio: 0,72 [0,55;0,95]; p = 0,0185

Alle betrachteten Ergebnisse mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gelten sowohl für alle Patientengruppen gleichermaßen als auch für den deutschen Versorgungskontext.

- Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen IDeg und zVT bei den sonstigen betrachteten Endpunkten, insbesondere mit Hinblick auf die Senkung des HbA_{1c}-Wertes.

Benötigen Patienten mit T2DM aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin, um eine adäquate Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung diabetischer Folgekomplikationen zu erreichen, ist diese Insulintherapie alternativlos. Eine adäquate Blutzuckereinstellung bei einem gleichzeitig möglichst geringen Risiko für Hypoglykämien zu erreichen, ist eine der größten Herausforderungen bei der Insulinbehandlung von Patienten mit T2DM. Dabei sind schwere Hypoglykämien für betroffene Patienten besonders gefährlich: Schlimmstenfalls können sie zu bleibenden Hirnschäden, Koma und Tod führen. Schwere Hypoglykämien erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie das allgemeine Mortalitätsrisiko. Grundsätzlich schwächt jede stattgefundene Hypoglykämie die physiologische Gegenregulation und kann in der Folge zu einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung führen, durch die sich das Risiko, in Zukunft weitere Hypoglykämien zu erleiden, um ein Vielfaches erhöht. Schwere Hypoglykämien gelten aus der Patientensicht als besonders angstausslösend, da sie mit einem Verlust der Selbstkontrolle einhergehen und nicht ohne die Hilfe Dritter behandelbar sind (für Details siehe Modul 3C, Abschnitt 3.2.2).

Unter IDeg wurden bei Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in der Studie EX1250-4080 sowohl das Risiko, mindestens eine **schwere Hypoglykämie** zu erleiden (Relatives Risiko, RR), als auch die Ereignisrate für **rezidivierende schwere Hypoglykämien** (Rate Ratio) im Vergleich zur zVT statistisch signifikant verringert. Dieser positive Effekt von IDeg zeigte sich für alle Ereignisse unabhängig von der Tageszeit („Schwere Hypoglykämien gesamt“, „Schwere Hypoglykämien tagsüber“ und „Schwere Hypoglykämien nächtlich“). Besonders wichtig ist dabei die Reduktion von **nächtlichen schweren Hypoglykämien**. Tritt eine Hypoglykämie tagsüber auf, kann dieser in der Regel mit Gegenmaßnahmen begegnet werden, die einen Übergang in eine schwere Hypoglykämie verhindern. Im Gegensatz dazu ist der Patient bei einer nächtlich auftretenden Hypoglykämie dieser praktisch ausgeliefert und hat keine Möglichkeit, angemessen zu reagieren. Im Rahmen des Diabetesmanagements nehmen nächtliche Hypoglykämien daher einen besonderen Stellenwert ein. Bei einer gleichzeitig vorliegenden gestörten physiologischen Gegenreaktion kann zudem der Aufwachreiz beeinträchtigt sein. Demzufolge ist der Patient einer nächtlichen Hypoglykämie umso länger ausgesetzt. Schwere nächtliche Hypoglykämien können in Folge von Herzrhythmusstörungen zum Tod führen. Vor allem nachts erhöhen auch asymptomatische Hypoglykämien bei Patienten mit T2DM die Arrhythmie-Raten, insbesondere ventrikuläre Rhythmusstörungen (für Details siehe Modul 3C, Abschnitt 3.2.2). Zwei wichtige Faktoren für die Entstehung von nächtlichen Hypoglykämien sind der physiologische circadiane Insulinbedarf und die Variabilität der Insulinwirkung. In der Nacht sind Schwankungen des Insulinbedarfs ausgeprägter als tagsüber und auch die Variabilität des Wirkmaximums des Basalinsulins kann zu nächtlichen Hypoglykämien beitragen. Um die Sicherheit eines langwirksamen Basalinsulins mit Hinblick auf die Nebenwirkung „Hypoglykämie“ zu untersuchen, ist daher das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien besonders zu berücksichtigen (für Details siehe Modul 3C, Abschnitt 3.2.2).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund der oben beschriebenen Gefahren, mit denen Hypoglykämien einhergehen, sieht die NVL das Vermeiden von Hypoglykämien als oberstes Ziel einer antidiabetischen Therapie an: „Jede Hypoglykämie ist potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld [...]. Daher muss das oberste Therapieziel einer antidiabetischen Therapie die Vermeidung von Hypoglykämien sein“.

Die **Reduktion schwerer (rezidivierender) Hypoglykämien (tagsüber, nächtlich und gesamt) bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung** in der Studie EX1250-4080 stellt gemäß AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen dar. Diese für IDeg im Vergleich zur zVT vorteilhaften Hypoglykämie-Ergebnisse bei Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zeigen sich konsistent für alle zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Operationalisierungen und alle betrachteten Effektmaße.

Dem konsistent in der Nutzenkategorie Nebenwirkungen gezeigten Zusatznutzen steht in keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein Nachteil oder Schaden gegenüber.

Somit ergibt sich in der **Gesamtschau** aufgrund der besonderen Güte der zugrunde gelegten Studie EX1250-4080 für Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Anwendungsgebiet C) ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für IDeg gegenüber der zVT.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

1.6.1 Charakterisierung der Patientengruppen

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß **Zulassung** wird IDeg zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr angewendet. Bei Patienten mit T2DM kann IDeg allein oder in einer Kombination mit OAD, GLP-1-Rezeptor-Agonisten und/oder Bolusinsulin angewendet werden. IDeg ist nicht für die Insulinpumpentherapie geeignet.

Auf Basis der Zulassung von IDeg kommen die unten beschriebenen Patientengruppen in den Anwendungsgebieten A (Abschnitt 1.6.1.1), B (Abschnitt 1.6.1.2) sowie C (Abschnitt 1.6.1.3) infrage.

1.6.1.1 Anwendungsgebiet A – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Patienten mit T2DM unter einer Monotherapie mit IDeg bzw. unter einer Kombinationstherapie aus IDeg und OAD, GLP-1-Rezeptor-Agonisten und/oder Bolusinsulin gemäß Zulassung (Abschnitt 1.6.1) in Anwendungsgebiet A haben im Verlauf ihrer Erkrankung ein fortgeschrittenes Stadium erreicht, in welchem die Therapieziele mit anderen Maßnahmen (Lebensstiländerungen, und/oder OAD und GLP-1-Rezeptor-Agonisten bzw. Kombinationen hiervon außer Insulin) nicht mehr zu erreichen sind.

Im Anwendungsgebiet A umfasst die Zielpopulation somit erwachsene (≥ 18 Jahre) Menschen mit T2DM, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind und daher für die Therapie mit IDeg allein oder in einer Kombination mit OAD, GLP-1-Rezeptor-Agonisten und/oder Bolusinsulin infrage kommen.

1.6.1.2 Anwendungsgebiet B – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind

Patienten mit T2DM unter einer Monotherapie mit IDeg bzw. unter einer Kombinationstherapie aus IDeg und OAD, GLP-1-Rezeptor-Agonisten und/oder Bolusinsulin gemäß Zulassung (Abschnitt 1.6.1) in Anwendungsgebiet B haben im Verlauf ihrer Erkrankung ein fortgeschrittenes Stadium erreicht, in dem die Therapieziele mit anderen Maßnahmen (Lebensstiländerungen, und/oder OAD und GLP-1-Rezeptor-Agonisten sowie eine erste Insulintherapie) nicht mehr zu erreichen sind.

Im Anwendungsgebiet B umfasst die Zielpopulation somit erwachsene (≥ 18 Jahre) Menschen mit T2DM, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind und daher für die Therapie mit IDeg allein oder in einer Kombination mit OAD, GLP-1-Rezeptor-Agonisten und/oder Bolusinsulin infrage kommen.

1.6.1.3 Anwendungsgebiet C – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Anwendungsgebiet C bezieht sich auf Patienten der Anwendungsgebiete A und B, fokussiert sich aber auf diejenige Patientenpopulation, die zusätzlich ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweist. Somit umfasst die Zielpopulation im Anwendungsgebiet C Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit T2DM mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, die entsprechend für eine Therapie mit IDeg allein oder in einer Kombination mit OAD, GLP-1-Rezeptor-Agonisten und/oder Bolusinsulin infrage kommen.

Zur Bewertung des kardiovaskulären Risikos einer antidiabetischen Therapie empfehlen Zulassungsbehörden eine dementsprechende Patientenpopulation bei der Studienplanung zu berücksichtigen. Dementsprechend wurde in der Studie EX1250-4080, einer Langzeitstudie zur Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit von IDeg in Vergleich zu IGLar (DEVOTE), dieses Patientenkollektiv wie folgt definiert:

- Alter ≥ 50 Jahre und eine vorangegangene kardiovaskuläre Erkrankung⁵ oder moderate Niereninsuffizienz⁶ oder
- Alter ≥ 60 Jahre und mindestens einer der folgenden Punkte: Mikroalbuminurie oder Proteinurie; Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie gemäß Elektrokardiogramm oder Bildgebung; linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion gemäß Bildgebung; Knöchel-Arm-Index $< 0,9$.

1.6.2 Therapeutischer Bedarf über die bestehenden Behandlungsmöglichkeiten hinaus

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

⁵ Vorangegangener Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke; Revaskularisation der Koronararterien, der Karotisarterie oder der peripheren Arterien; >50 %-ige Stenose der Koronararterien, der Karotisarterie oder der Arterien der unteren Extremitäten gemäß Angiographie oder anderer bildgebender Verfahren; Symptomatische koronare Herzkrankheit in der Anamnese gemäß dokumentiertem positivem Belastungstest oder kardialer Bildgebung, oder instabile Angina pectoris mit Veränderungen im Elektrokardiogramm; Asymptomatische kardiale Ischämie gemäß positiver nuklearmedizinischer Bildgebung oder Belastungstest oder Dobutamin-Stress-Echokardiographie; Chronische Herzinsuffizienz gemäß New York Heart Association Klasse II-III

⁶ Glomeruläre Filtrationsrate von 30-59 mL/min/1,73m² nach CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology)

1.6.2.1 Anwendungsgebiet A – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Mit IDeg steht eine wirksame Therapieoption für Patienten mit T2DM zur Verfügung, die aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin benötigen. Eine Insulintherapie ist zum Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle und damit zur Vermeidung diabetischer Folgeerkrankungen für diese Patienten alternativlos, ungeachtet der bekannten möglichen Komplikationen einer Insulintherapie wie Hypoglykämien. Durch die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von IDeg können die Barrieren für das Erreichen einer normnahen Blutzuckerkontrolle, nämlich die Angst vor Hypoglykämien als häufige Komplikation einer Insulintherapie, unflexible Injektionszeitpunkte und folglich mangelnde Therapieadhärenz, abgebaut werden. Somit unterstützt IDeg ein erfolgreiches Diabetesmanagement zur Vermeidung diabetischer Folgekomplikationen und trägt zudem zum Erhalt der Lebensqualität der Patienten mit T2DM bei.

In klinischen Studien (siehe Modul 2 und Module 4) wurde gezeigt, dass

- IDeg hinsichtlich seiner blutzuckersenkenden Wirkung so effektiv ist wie IGLar,
- IDeg im Vergleich zu IGLar mit einem geringeren Hypoglykämierisiko für nicht-schwere, vor allem für nächtliche und rezidivierende Hypoglykämien, assoziiert ist,
- IDeg im Vergleich zu IGLar mit geringeren Blutzuckerschwankungen (Tag-zu-Tag-Variabilität) assoziiert ist und somit zur Reduktion des Risikos für akute als auch längerfristige Diabetes-Komplikationen beitragen kann,
- IDeg ein flaches und stabiles Wirkprofil hat und somit bei Bedarf flexiblere Injektionszeitpunkte und eine Anpassung der Insulintherapie an individuelle tägliche Gegebenheiten (z.B. im Rahmen ambulanter Pflege, Reisetätigkeit, Schichtdienst) erlaubt.

1.6.2.2 Anwendungsgebiet B – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind

Mit IDeg steht eine wirksame Therapieoption für Patienten mit T2DM zur Verfügung, die aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin benötigen. Eine Insulintherapie ist zum Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle und damit zur Vermeidung diabetischer Folgeerkrankungen für diese Patienten alternativlos, ungeachtet der bekannten möglichen Komplikationen einer Insulintherapie wie Hypoglykämien. Durch die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von IDeg können die Barrieren für das Erreichen einer normnahen Blutzuckerkontrolle, nämlich die Angst vor Hypoglykämien als häufige Komplikation einer Insulintherapie, unflexible Injektionszeitpunkte und folglich mangelnde Therapieadhärenz, abgebaut werden. Somit unterstützt IDeg ein erfolgreiches Diabetesmanagement zur Vermeidung diabetischer Folgekomplikationen und trägt zudem zum Erhalt der Lebensqualität der Patienten mit T2DM bei.

In klinischen Studien (siehe Modul 2 und Module 4) wurde gezeigt, dass

- IDeg hinsichtlich seiner blutzuckersenkenden Wirkung so effektiv ist wie IGLar,
- IDeg im Vergleich zu IGLar mit einem geringeren Hypoglykämierisiko sowohl für schwere, als auch für nicht-schwere, vor allem für nächtliche und rezidivierende Hypoglykämien, assoziiert ist,
- IDeg im Vergleich zu IGLar mit geringeren Blutzuckerschwankungen (Tag-zu-Tag-Variabilität) assoziiert ist und somit zur Reduktion des Risikos für akute als auch längerfristige Diabetes-Komplikationen beitragen kann,
- IDeg ein flaches und stabiles Wirkprofil hat und somit bei Bedarf flexiblere Injektionszeitpunkte und eine Anpassung der Insulintherapie an individuelle tägliche Gegebenheiten (z.B. im Rahmen ambulanter Pflege, Reisetätigkeit, Schichtdienst) erlaubt.

1.6.2.3 Anwendungsgebiet C – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Mit IDeg steht eine wirksame Therapieoption für Patienten mit T2DM zur Verfügung, die aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin benötigen. Eine Insulintherapie ist zum Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle und damit zur Vermeidung diabetischer Folgeerkrankungen für diese Patienten alternativlos, ungeachtet der bekannten möglichen Komplikationen einer Insulintherapie wie Hypoglykämien. Durch die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von IDeg können die Barrieren für das Erreichen einer normnahen Blutzuckerkontrolle, nämlich die Angst vor Hypoglykämien als häufige Komplikation einer Insulintherapie, unflexible Injektionszeitpunkte und folglich mangelnde Therapieadhärenz, abgebaut werden. Somit unterstützt IDeg ein erfolgreiches Diabetesmanagement zur Vermeidung diabetischer Folgekomplikationen und trägt zudem zum Erhalt der Lebensqualität der Patienten mit T2DM bei.

In klinischen Studien (siehe Modul 2 und Module 4) wurde gezeigt, dass

- IDeg hinsichtlich seiner blutzuckersenkenden Wirkung so effektiv ist wie IGLar,
- IDeg im Vergleich zu IGLar mit einem geringeren Hypoglykämierisiko sowohl für schwere, als auch für nicht-schwere, vor allem für nächtliche und rezidivierende Hypoglykämien, assoziiert ist,
- IDeg im Vergleich zu IGLar mit geringeren Blutzuckerschwankungen (Tag-zu-Tag-Variabilität) assoziiert ist und somit zur Reduktion des Risikos für akute als auch längerfristige Diabetes-Komplikationen beitragen kann,
- IDeg ein flaches und stabiles Wirkprofil hat und somit bei Bedarf flexiblere Injektionszeitpunkte und eine Anpassung der Insulintherapie an individuelle tägliche Gegebenheiten (z.B. im Rahmen ambulanter Pflege, Reisetätigkeit, Schichtdienst) erlaubt,
- IDeg gegenüber IGLar bei der kardiovaskulären Sicherheit nicht unterlegen ist, wodurch die kardiovaskuläre Sicherheit von IDeg bestätigt wurde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.6.3 Zielpopulationen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	99.387
B	Erwachsene Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	1.004.913
C	Erwachsene Patienten mit T2DM mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse	552.150

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	Gesamte Zielpopulation	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	99.387
B	Erwachsene Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	Gesamte Zielpopulation	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.004.913
C	Erwachsene Patienten mit T2DM mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse	Gesamte Zielpopulation	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	552.150
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	986,88 - 2.299,19 Min: IDeg + Metformin Max: IDeg + Dulaglutid	98.083.013 - 228.509.398 Min: IDeg + Metformin Max: IDeg + Dulaglutid
B	Erwachsene Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	948,45 - 2.256,44 Min: IDeg + Bolusinsulin Max: IDeg + Dulaglutid	953.105.706 - 2.267.522.269 Min: IDeg + Bolusinsulin Max: IDeg + Dulaglutid
C	Erwachsene Patienten mit T2DM mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse	1.000,59 - 2.299,19 Min: IDeg + Bolusinsulin Max: IDeg + Dulaglutid	552.475.272 - 1.269.496.654 Min: IDeg + Bolusinsulin Max: IDeg + Dulaglutid
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Auf ganze Zahlen gerundete Werte.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.603.663.991 bis 3.765.528.321

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	Gesamte Zielpopulation		
		Min: IDeg + Metformin	986,88	98.083.013
		Max: IDeg + Dulaglutid	- 2.299,19	- 228.509.398
B	Erwachsene Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	Gesamte Zielpopulation		
		Min: IDeg + Bolusinsulin	948,45	953.105.706
		Max: IDeg + Dulaglutid	- 2.256,44	- 2.267.522.269

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Erwachsene Patienten mit T2DM mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse	Gesamte Zielpopulation Min: IDeg + Bolusinsulin Max: IDeg + Dulaglutid	1.000,59 - 2.299,19	552.475.272 - 1.269.496.654
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Auf ganze Zahlen gerundete Werte.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.603.663.991 bis 3.765.528.321

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	Humaninsulin + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid; ggf. Humaninsulin	Gesamte Zielpopulation Min: Humaninsulin (NPH-Insulin) Max: Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid	1.161,65 - 3.186,60	115.452.809 - 316.706.217
B	Erwachsene Patienten mit T2DM, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid)	Gesamte Zielpopulation Min: Humaninsulin (NPH-Insulin) Max: Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid	1.161,65 - 3.186,60	1.167.356.182 - 3.202.251.746
C	Erwachsene Patienten mit T2DM mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse	Insulin + SoC ^c	Gesamte Zielpopulation Min: Humaninsulin (NPH-Insulin) Max: Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid	1.161,65 - 3.186,60	641.404.495 - 1.759.478.981
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Auf ganze Zahlen gerundete Werte.</p> <p>c: SoC umfasst die antidiabetische Begleittherapie und die kardiovaskuläre Hintergrundtherapie gemäß lokalem Standard.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anwendungsgebiet A – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Es bestehen keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über diejenigen hinausgehen, die in der Fachinformation, der Etikettierung, der Patienteninformation, dem Risk Management Plan (RMP) oder dem Annex des European Public Assessment Report (EPAR) beschrieben sind.

Anwendungsgebiet B – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind

Es bestehen keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über diejenigen hinausgehen, die in der Fachinformation, der Etikettierung, der Patienteninformation, dem RMP oder dem Annex des EPAR beschrieben sind.

Anwendungsgebiet C – Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Es bestehen keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über diejenigen hinausgehen, die in der Fachinformation, der Etikettierung, der Patienteninformation, dem RMP oder dem Annex des EPAR beschrieben sind.