

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: 28.04.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.4.1 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Anwendungsgebiete A – C)	13
1.4.2 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 (Anwendungsgebiet D).....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.5.1 Medizinischer Nutzen.....	15
1.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	21
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	31
1.6.1 Charakterisierung der Patientengruppen	31
1.6.2 Therapeutischer Bedarf über die bestehenden Behandlungsmöglichkeiten hinaus.....	33
1.6.3 Zielpopulationen.....	35
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	37
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	42

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) (Angabe je Anwendungsgebiet)	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im Anwendungsgebiet B	24
Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im Anwendungsgebiet C	26
Tabelle 1-11: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im Anwendungsgebiet D.....	29
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	37
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	38
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	40
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BB	Basal Bolus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EPAR	European Public Assessment Report
FF	Fixed Flexible
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA _{1c}	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
IAsp	Insulin aspart
ICT	Intensified conventional (insulin) therapy
IDeg	Insulin degludec
IDet	Insulin detemir
IGlar	Insulin glargin
IMS	IMS HEALTH GmbH & Co. OHG Institut für medizinische Statistik
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MWD	Mittelwertdifferenz
NPG	Nüchternplasmaglucoese
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
OAD	Orale Antidiabetika
OD	Once daily
OR	Odds ratio
RCT	Randomized controlled trial(s)
RR	Rate Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SD	Standard Deviation
SF-36	Short-Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SU	Sulfonylharnstoff
SUE	Schwere(s) unerwünschte(s) Ereignis(sse)
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TZD	Thiazolidinedion
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(sse)
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 und Public Affairs
Adresse:	Novo Nordisk Pharma GmbH Brucknerstrasse 1 D-55127 Mainz
Telefon:	+49 6131 903 330 +49 152 229 698 13
Fax:	+49 6131 903 287
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 neues Basalinsulin mit langer Wirkdauer. Es wird 1x täglich tageszeitunabhängig subkutan angewendet, jedoch vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit.

Tresiba® enthält den Wirkstoff Insulin degludec (IDeg), der spezifisch an den Humaninsulinrezeptor bindet und zur selben pharmakologischen Wirkung führt wie Humaninsulin. Insulin degludec hat einen neuen Verzögerungsmechanismus, der auf der Bildung von löslichen Multihexameren beruht. Insulin degludec Monomere lösen sich graduell von den Multihexameren ab, was zu einer langsamen und gleichmäßigen Abgabe von Insulin degludec in den Blutkreislauf führt. Dieser Mechanismus resultiert in einer dosisunabhängigen Halbwertszeit von ca. 25 Stunden und einer langsamen, gleichbleibenden Resorption, die ein flaches und stabiles Glucose senkendes Wirkprofil über die Dauer von 24 Stunden bietet. Die Wirkdauer von Tresiba® liegt über 42 Stunden hinaus im therapeutischen Dosierungsbereich. Im Steady State zeigte Tresiba® über 24 Stunden eine viermal niedrigere tägliche Variabilität für die Blutzucker senkende Wirkung im Vergleich zu Insulin glargin (IGlar). Die Behandlung mit Tresiba® führte zu einer Senkung des HbA_{1c}-Wertes, diese war der von Insulin glargin und Insulin detemir (IDet) nicht unterlegen. In einer prospektiv geplanten Meta-Analyse mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) und Typ 2 (T2DM) war Tresiba® im Vergleich zu Insulin glargin (angewendet entsprechend der Zulassung) hinsichtlich der geringeren Anzahl von therapiebedingten bestätigten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hypoglykämischen Episoden (bedingt durch einen Vorteil bei T2DM) und bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden überlegen.

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
Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.		
Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba [®] sowohl allein, in Kombination mit oralen Antidiabetika, als auch in Kombination mit Bolusinsulin angewendet werden.	21.01.2013	A ¹ , B ² , C ³
Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba [®] mit kurz/schnell wirkendem Insulin kombiniert werden, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken.	21.01.2013	D
a: Angabe „A“ bis „Z“. ¹ Monotherapie, ² Kombination mit OAD, ³ Kombination mit Bolusinsulin		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 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 (ZVT) (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Diabetes mellitus Typ 2: Monotherapie	Insulin ^b
B	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (OAD)	Kombinationstherapie Insulin ^b +OAD ^c
C	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin (Bolusinsulin) mit oder ohne OAD	Kombinationstherapie Insulin ^b + Bolusinsulin+/-OAD ^c
D	Diabetes mellitus Typ 1: Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin (Bolusinsulin)	Insulin ^b +Bolusinsulin

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Gemäß der Niederschrift des 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. 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“. Im Folgenden wird die entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie als „Insulin“ bezeichnet.

c: OAD: Orale Antidiabetika; Nationale wie Internationale Leitlinien empfehlen bei Nichterreichen der Blutzuckerziele die zeitnahe und individualisierte Mehrfachkombination von verschiedenen Wirkstoffklassen. Dies beinhaltet die Initiierung der medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus mit Metformin als initiale Monotherapie. Liegt der HbA_{1c}-Wert nach initialer Monotherapie mit Metformin innerhalb von 3 Monaten oberhalb des festgelegten Therapieziels, soll eine Intensivierung in Betracht gezogen werden. Diese kann durch Gabe eines weiteren OAD (Sulfonylharnstoff, TZD, DPP-IV Inhibitor) oder durch GLP-1 oder Insulin erfolgen. Im nächsten Schritt wird unter anderem empfohlen, die Therapie mit zwei OAD durch Hinzunahme von Insulin zu intensivieren. Das ADA/EASD Consensus Statement betont eine zeitnahe und patientenindividuelle Kombinationstherapie mit den adäquaten Wirkstoffen. Darüber hinaus zeigt die Behandlungsrealität in Deutschland, dass die Kombination von Insulin mit verschiedenen OADs durchaus Standard ist.

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 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Anwendungsgebiete A – C)

Die Vergleichstherapie zur Therapie mit Insulin degludec (Tresiba®) alleine, in Kombination mit Oralen Antidiabetika (OAD) oder mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD in den vorliegenden Modulen 3 zu den Anwendungsgebieten A-C sind Insulinanaloga, die Novo Nordisk als ZVT betrachtet, und Humaninsulin, das der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch als ZVT bestimmt hat; die Vergleichstherapie in den Anwendungsgebieten A-C wird zusammenfassend als Insulin (Humaninsulin oder Insulinanalogon) bezeichnet.

Gemäß der Niederschrift des 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“.

Der ZVT Humaninsulin als Kostenkomparator wird gefolgt.

Als Vergleichstherapie für den Nutznachweis sieht Novo Nordisk Insulinanaloga als ZVT an. Insulinanaloga sind in der Versorgungsrealität etablierte Wirkstoffe und werden weltweit in der Behandlung von Patienten mit T2DM eingesetzt und in internationalen Leitlinien empfohlen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin in der Behandlung des T2DM bei Erwachsenen wurde im Rahmen der Nutzenbewertungen des IQWiG aus den Jahren 2006 und 2010 festgestellt und in zahlreichen vergleichenden Untersuchungen gezeigt. Aus diesem Grund fließen in die vorliegende Nutzenbewertung randomisierte klinische Studien (RCT) mit Insulinanaloga, die Novo Nordisk als ZVT betrachtet, als auch RCT mit Humaninsulin, die der G-BA als ZVT bestimmt hat, ein.

Nationale wie internationale Leitlinien empfehlen bei Nichterreichen der Blutzuckerziele die zeitnahe und individualisierte Mehrfachkombination von Wirkstoffen verschiedener Klassen. Dies beinhaltet die Initiierung der medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus mit Metformin als initiale Monotherapie. Besteht eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Metformin, stehen eine Reihe alternativer Wirkstoffe zur Verfügung. Von Bedeutung im Versorgungsalltag in Deutschland sind hier insbesondere die Sulfonylharnstoffe (SU) und DPP-IV-Inhibitoren (DPP-IV). Liegt der HbA_{1c}-Wert nach initialer Monotherapie mit Metformin innerhalb von drei Monaten oberhalb des festgelegten Therapieziels, soll eine schrittweise Intensivierung in Betracht gezogen werden. Diese kann durch Gabe weiterer OAD (SU, Thiazolidindion, DPP-IV-Inhibitor), durch Glucagon-like

Peptide-1 (GLP-1) Rezeptor-Agonisten oder Insulin bzw. im Weiteren durch die Kombination von Insulin mit 2 OAD erfolgen.

Aus diesen Empfehlungen ergibt sich eine Auswahl von zahlreichen möglichen Kombinationen von Insulin mit oralen Antidiabetika. Daher kann Metformin allein nicht für alle Patienten in Verbindung mit Insulin eine zweckmäßige Therapie darstellen. Vielmehr besteht ein Bedarf, andere bzw. mehrere OAD aus verschiedenen Wirkstoffklassen mit Insulin zu kombinieren, um eine optimale und patientenindividuelle Versorgung zu gewährleisten. Dies zeigen auch die Daten aus der Versorgungsrealität. Aus diesem Grund betrachtet Novo Nordisk im Anwendungsgebiet B und C Insulin mit OAD als ZVT.

1.4.2 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 (Anwendungsgebiet D)

Die Vergleichstherapie zur Kombinationstherapie von Insulin degludec (Tresiba®) mit Bolusinsulin im vorliegenden Modul 3 zum Anwendungsgebiet D sind Insulinanaloga, die Novo Nordisk als ZVT betrachtet, und Humaninsulin, das der G-BA im Beratungsgespräch als ZVT bestimmt hat; die Vergleichstherapie in Anwendungsgebiet D wird zusammenfassend als Insulin (Humaninsulin oder Insulinanalogon) bezeichnet.

Gemäß der Niederschrift des 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“.

Der ZVT Humaninsulin als Kostenkomparator wird gefolgt.

Als Vergleichstherapie für den Nutznachweis sieht Novo Nordisk Insulinanaloga als ZVT an. Insulinanaloga sind in der Versorgungsrealität etablierte Wirkstoffe und werden weltweit in der Behandlung von Patienten mit T1DM eingesetzt und in internationalen Leitlinien empfohlen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin in der Behandlung des T1DM bei Erwachsenen wurde im Rahmen der Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus den Jahren 2006 und 2010 festgestellt und in zahlreichen vergleichenden Untersuchungen gezeigt. Aus diesem Grund fließen in die vorliegende Nutzenbewertung RCT mit Insulinanaloga, die Novo Nordisk als ZVT betrachtet, als auch RCT mit Humaninsulin, die der G-BA als ZVT bestimmt hat, ein.

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)

1.5.1 Medizinischer Nutzen

Insulin degludec (Tresiba[®]) wurde mit der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt. Der Wirkstoff hat ein bislang in dieser Form nicht bekanntes, flaches pharmakokinetisches Profil. Insulin degludec ist den anderen Basalinsulinanaloga bezüglich der glykämischen Kontrolle vergleichbar und hat deutliche Vorteile im Hinblick auf die Hypoglykämievermeidung und die Lebensqualität.

Insulin degludec führte sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Antidiabetika (OAD und/oder kurz wirkendes Insulin) zu einer Senkung des HbA_{1c}-Wertes. Die Mehrheit der beobachteten unerwünschten Ereignisse (UE) waren von leichter bis moderater Intensität und nicht therapiebezogen. Hypoglykämie wurde als häufigstes therapiebezogenes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) beobachtet. Insgesamt war das beobachtete Nebenwirkungsprofil von Insulin degludec als Monotherapie und in Kombination mit anderen Antidiabetika im Einklang mit dem Sicherheitsprofil anderer Insulinanaloga.

In einer prospektiv geplanten Meta-Analyse an Patienten mit T1DM und T2DM war Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin (angewendet entsprechend der Zulassung) hinsichtlich der geringeren Anzahl therapiebedingter bestätigter hypoglykämischer Episoden (bedingt durch einen Vorteil bei T2DM) und bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden überlegen. In einer *post-hoc* Meta-Analyse über fünf Studien beim T2DM wurde darüber hinaus gezeigt, dass ein größerer Anteil an Patienten das Nüchternplasmaglukose (NPG)-Ziel ohne nächtliche bestätigte Hypoglykämien unter Therapie mit Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin erreichte. Die Wahrscheinlichkeit, das NPG-Ziel ohne bestätigte nächtliche Hypoglykämie zu erreichen, war unter Insulin degludec signifikant höher (geschätzte OR IDeg/IGlar 1,82 [1,49; 2,22] 95% KI). Demnach haben mit Insulin degludec behandelte Patienten eine 82% höhere Wahrscheinlichkeit, das NPG-Ziel ohne nächtliche bestätigte Hypoglykämien zu erreichen.

Erste klinische Erfahrungen:

In einer Befragung von fünf Schweizer diabetologischen Schwerpunktpraxen wurde von den klinischen Erfahrungen mit Insulin degludec bei über 300 Patienten mit T1DM und T2DM berichtet. Übereinstimmend wurde eine gute glykämische Kontrolle betont, besonders bei Patienten, die unter nicht erklärbaren Glucoseschwankungen, insbesondere einem Blutzuckeranstieg in den frühen Morgenstunden, litten. Die Patienten beschrieben eine Steigerung ihrer Lebensqualität durch größere Unabhängigkeit bei der flexiblen Wahl des Injektionszeitpunktes sowie ein besseres Schlafverhalten, u.a. bedingt durch ihre gesunkene Angst vor nächtlichen Hypoglykämien. Mehrheitlich waren gegenüber den vorher verwendeten Basalinsulinen Dosisreduzierungen um etwa 25% möglich, wobei die Dosisenkungen bei Patienten mit hohem Insulinbedarf deutlicher ausfielen (Fallbeschreibungen). Novo Nordisk stellt zurzeit weitere Erfahrungen der Diabetesbehandlung mit Insulin degludec aus EU-Ländern, in denen das Präparat bereits in der Routinebehandlung verwendet wird, zusammen.

1.5.1.1 Anwendungsgebiet A –Monotherapie bei Diabetes mellitus Typ 2

Für das Anwendungsgebiet Insulin degludec in Monotherapie findet sich eine passende, direkt mit der ZVT (lang wirkendes Insulin) vergleichende Studie (RCT NN1250-3668 [BEGIN® FLEX T2D]). Darin entsprachen lediglich 21 von 687 Patienten der Zielpopulation, sprich Patienten, die Insulin in Monotherapie erhalten haben (8 Patienten im Arm Insulin degludec, 7 Patienten im Arm Insulin degludec Fixed Flexible [FF]¹, 6 Patienten im Arm Insulin glargin). Die Stichprobengröße von insgesamt 21 Patienten ist zu gering, um statistisch relevante Effekte zwischen zwei Behandlungsarmen zu identifizieren. Demzufolge wurden keine Ergebnisse zum medizinischen Nutzen im Anwendungsgebiet A dargestellt.

1.5.1.2 Anwendungsgebiet B –Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (OAD) bei Diabetes mellitus Typ 2

Die Nutzenbewertung von Insulin degludec zur Behandlung des T2DM erfolgte im Rahmen der vier randomisierten kontrollierten Phase III-Studien NN1250-3579 (BEGIN® Once Long), NN1250-3586 (BEGIN® Once Asia), NN1250-3668 (BEGIN® FLEX T2D), NN1250-3672 (BEGIN® LOW VOLUME) gegenüber der ZVT Insulin glargin.

Die zu prüfende Intervention war Insulin degludec (IDeg; 1x täglich) in Kombination mit OAD; bei der ZVT handelte es sich um das lang wirkende Insulin glargin (IGlar) in

¹ IDeg Flex/IDeg Fixed Flexible: Insulin degludec mit flexiblem Injektionszeitpunkt; IDeg OD: Insulin degludec mit festem Injektionszeitpunkt einmal täglich; IGlar OD: Insulin glargin mit festem Injektionszeitpunkt einmal täglich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombination mit OAD. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem T2DM betrachtet,

Für die Gesamtpopulation in den Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668, NN1250-3672 sowie in der prä-spezifizierten Meta-Analyse zeigte Insulin degludec statistisch signifikante Vorteile gegenüber der ZVT Insulin glargin:

- Primärer Wirksamkeitsendpunkt HbA_{1c}: Insulin degludec und Insulin glargin senkten den HbA_{1c}-Wert von Beginn bis zum Ende der Studien und keine der beiden Behandlungen war unterlegen. Damit wurde das primäre Ziel aller Studien erreicht. Alle vier Studien waren als Treat-to-Target-Design geplant worden. Aufgrund dieses Studiendesigns war nicht mit einem Unterschied für den HbA_{1c}-Wert zwischen den Behandlungsgruppen zu rechnen.
- Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte mit signifikanten Vorteilen von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin sind:
 - Lebensqualität: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Short Form Health Survey-36 (SF 36) erhoben.

Die Domäne „körperliches Wohlbefinden“ zeigte in der Studie NN1250-3579 einen statistisch signifikanten Vorteil für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (MWD [95%-KI]: 1,0 [0,1; 2,0]), der sich auch im Subscore körperliche Funktionsfähigkeit (MWD [95%-KI]: 1,4 [0,3; 2,4]) widerspiegelte. Ein weiterer statistisch signifikanter Vorteil für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin ergab sich im Subscore körperliche Schmerzen (MWD [95%-KI]: 1,6 [0,1;3,2]) in der Studie NN1250-3672.

Für den Subscore Vitalität in der Domäne „psychisches Wohlbefinden“ zeigte sich in der Studie NN1250-3672 ein statistisch signifikanter Vorteil für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (MWD [95%-KI]: 1,5 [0,1;3,0]).

- Bestätigte Hypoglykämien: Die prä-spezifizierte Meta-Analyse zeigte, dass unter Insulin degludec signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht) pro 100 Patientenjahre (RR² [95%-KI]: 0,83 [0,70; 0,98] bzw. 17% geringeres Risiko) auftraten. In der Erhaltungsphase (*Maintenance period*³) wuchs dieser Vorteil von Insulin degludec auf ein um 28% statistisch signifikant reduziertes Risiko gegenüber Insulin glargin an (RR [95%-KI]: 0,72 [0,58; 0,88]). In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, -3586 und -3672 war die Rate der bestätigten Hypoglykämien im Insulin degludec-Arm jeweils numerisch geringer als im Insulin glargin-Arm. In der dreiarmigen Studie NN1250-3668 zeigte das RR [95%-KI] keine Unterschiede

² RR: Rate ratio

³ *Maintenance period*: Erhaltungsphase – ab Woche 16 bis zum Ende der Behandlung (Phase bei stabilem Blutzucker und stabiler Insulindosis nach Titration)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen den Behandlungsarmen IDeg Flex und IDeg OD sowie zwischen IDeg Flex und IGLar OD.

- Nächtliche bestätigte Hypoglykämien: Die prä-spezifizierte Meta-Analyse zeigte, dass unter Insulin degludec signifikant weniger nächtliche bestätigte Hypoglykämien (RR [95%-KI]: 0,64 [0,48; 0,86], 36% geringeres Risiko) auftraten. In der Erhaltungsphase wuchs dieser Vorteil von Insulin degludec auf ein um 49% statistisch signifikant reduziertes Risiko (RR [95%-KI]: 0,51 [0,36; 0,72]) gegenüber Insulin glargin an. Die Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien war in der zweiarmigen Studie NN1250-3579, im Insulin degludec-Arm ebenfalls signifikant geringer als im Insulin glargin-Arm (RR [95%-KI]: 0,64 [0,42; 0,98], 36% geringeres Risiko). Die Studien NN1250-3668, -3586 und -3672 zeigten der Studie NN1250-3579 ähnliche, geringere Raten an nächtlichen bestätigten Hypoglykämien; diese waren allerdings nicht signifikant.
- Schwere Hypoglykämien: Die prä-spezifizierte Meta-Analyse zeigte, dass unter Insulin degludec signifikant weniger schwere Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,14 [0,03; 0,70] bzw. 86% geringeres Risiko) als unter Insulin glargin auftraten.
- Gemeinsame Betrachtung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien: Die Blutzuckersenkung unter den Behandlungen Insulin degludec und Insulin glargin war in allen Studien im Anwendungsgebiet vergleichbar. Bei demnach vergleichbarer Blutzuckersenkung traten unter Insulin degludec, gemessen anhand des RR [95%-KI], signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht), weniger nächtliche bestätigte Hypoglykämien, als auch weniger schwere Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (0,83 [0,70; 0,98]; 0,64 [0,48; 0,86] bzw. 0,14 [0,03; 0,70]) als unter Insulin glargin auf. In der gemeinsamen Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien ergab sich somit ein Vorteil durch die Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin glargin.
- Für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), Gesamtrate UE, SUE sowie Therapieabbruch aufgrund von UE fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin.

In der BEGIN® FLEX T2D Studie (NN1250-3668) zeigte sich, dass die flexible Anwendung selbst mit extremen zeitlichen Abständen (Dosierungsintervalle von 8 bis 40 Stunden), nicht mit einer Verschlechterung der glykämischen Kontrolle (HbA_{1c} und Nüchternblutzucker) einherging, sondern vielmehr sogar noch mit einer numerisch geringeren Rate von bestätigten nächtlichen Hypoglykämien assoziiert war.

Der Einsatz von Insulin degludec ermöglicht damit ohne Einschränkungen in der metabolischen Kontrolle des Diabetes mellitus eine bei Bedarf tageszeitlich flexible Anwendung des Basalinsulins und kann damit wesentlich zur Therapieadhärenz beitragen und die Lebensqualität von Patienten mit T2DM verbessern.

1.5.1.3 Anwendungsgebiet C – Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin (Bolusinsulin) mit oder ohne OAD bei Diabetes mellitus Typ 2

Die Nutzenbewertung von Insulin degludec zur Behandlung des T2DM erfolgte im Rahmen der randomisierten kontrollierten Phase III-Studie NN1250-3582 (BEGIN[®] BB), gegenüber der ZVT Insulin glargin.

Die zu prüfende Intervention war Insulin degludec (IDeg; 1x täglich) in Kombination mit Insulin aspart mit oder ohne OAD; bei der ZVT handelte es sich um das lang wirkende Insulin glargin (IGlar) in Kombination mit kurz wirkendem Insulin mit oder ohne OAD. Es wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit manifestem T2DM betrachtet.

Für die Population in der Studie NN1250-3582 zeigt Insulin degludec statistisch signifikante Vorteile gegenüber der ZVT Insulin glargin:

- Primärer Wirksamkeitsendpunkt HbA_{1c}: Insulin degludec und Insulin glargin senkten den HbA_{1c}-Wert von Beginn bis zum Ende der Studie und keine der beiden Behandlungen war unterlegen. Damit wurde das primäre Ziel der Studie erreicht. Die Studie war als Treat-to-Target-Design geplant worden. Aufgrund dieses Studiendesigns war nicht mit einem Unterschied für den HbA_{1c}-Wert zwischen den Behandlungsgruppen zu rechnen
- Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte mit signifikanten Vorteilen von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin sind:
 - Lebensqualität: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie NN1250-3582 anhand des Short Form Health Survey 36 (SF 36) erhoben. Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zwischen Insulin degludec und Insulin glargin bezüglich des Subscores „Körperliche Schmerzen“ (MWD [95%-KI]: 1,41 [0,12;2,69]; p=0,0320). Das Gesamtergebnis der Domänen „psychisches Wohlbefinden“ und „körperliches Wohlbefinden“ zeigte vergleichbare Ergebnisse zwischen beiden Insulinen.
 - Bestätigte Hypoglykämien: Die Rate der bestätigten Hypoglykämien war unter der Insulin degludec-Therapie statistisch signifikant niedriger (18% geringeres Risiko) als unter der Insulin glargin-Therapie (RR [95%-KI]: 0,82 [0,69;0,99]; p=0,0359).
 - Nächtliche bestätigte Hypoglykämien: Die Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien war unter Insulin degludec-Therapie statistisch signifikant niedriger (25% geringeres Risiko) als unter Insulin glargin-Therapie (RR [95% KI]: 0,75 [0,58;0,99]; p=0,0399).
 - Schwere Hypoglykämien: Die Rate der schweren Hypoglykämien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI]: 1,12 [0,53;2,34]; p=0,7698).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Gemeinsame Betrachtung von Änderung des HbA_{1c}-Wertes und Hypoglykämien: Bei einer mit Insulin glargin vergleichbaren Blutzuckersenkung traten unter Insulin degludec signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht) (RR [95%-KI]: 0,82 [0,69;0,99]; p=0,0359) als auch weniger nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) (RR [95%-KI]: 0,75 [0,58;0,99]; p=0,0399) auf. In der gemeinsamen Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien ergab sich somit ein Vorteil durch die Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin glargin.
- Für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), Gesamtrate UE, SUE sowie Therapieabbruch aufgrund von UE fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin.

1.5.1.4 Anwendungsgebiet D – Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin bei Diabetes mellitus Typ 1

Der Nutzenbewertung von Insulin degludec zur Behandlung des T1DM erfolgte im Rahmen der beiden randomisierten kontrollierten Phase III-Studien NN1250-3583 (BEGIN[®] BB T1D) und NN1250-3770 (BEGIN[®] FORCED-FLEX T1D) gegenüber der ZVT Insulin glargin.

Die zu prüfende Intervention war Insulin degludec (IDeg; 1x täglich) in Kombination mit Insulin aspart (IAsp), bei der ZVT handelte es sich um das lang wirkende Insulin glargin (IGlar) in Kombination mit Insulin aspart (IAsp). Es wurden erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit manifestem T1DM betrachtet.

Für die Gesamtpopulation in den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 sowie in der prä-spezifizierten Meta-Analyse zeigte Insulin degludec statistisch signifikante Vorteile gegenüber der ZVT Insulin glargin:

- Primärer Wirksamkeitsendpunkt HbA_{1c}: Insulin degludec und Insulin glargin senkten den HbA_{1c}-Wert von Beginn bis zum Ende der Studien und keine der beiden Behandlungen war unterlegen. Damit wurde das primäre Ziel aller Studien erreicht. Beide Studien waren als Treat-to-Target-Design geplant worden. Aufgrund dieses Studiendesigns war nicht mit einem Unterschied für den HbA_{1c}-Wert zwischen den Behandlungsgruppen zu rechnen.
- Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte mit signifikanten Vorteilen von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin sind:
 - Nächtliche bestätigte Hypoglykämien: Beide Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 signalisieren einen statistisch signifikanten Vorteil (NN1250-3583: -25%, RR [95%-KI]: 0,75 [0,59;0,96]; p=0,0211; NN1250-3770 IDeg Flex: -40%, RR [95%-KI]: 0,60 [0,44;0,82]; p=0,0028) von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, für nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr inkl.). In der Meta-Analyse beider Studien war die Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) über den gesamten Behandlungszeitraum mit Insulin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

degludec um 17% geringer (nicht signifikant) verglichen mit Insulin glargin (RR [95%-KI]: 0,83 [0,69;1,00]). Für die Erhaltungsphase zeigte sich unter einer Behandlung mit Insulin degludec eine um 25% signifikant geringere Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (RR [95%-KI]: 0,75 [0,60;0,94]).

- Gemeinsame Betrachtung von HbA_{1c}-Wert und Hypoglykämien: Bei einer mit Insulin glargin vergleichbaren Blutzuckersenkung (HbA_{1c}: MWD [95%-KI]: -0,0150% [-0,1437;0,1138]; p=0,8192) traten unter Insulin degludec in der Studie NN1250-3583 signifikant weniger (-25%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien auf. In dem Arm mit der tageszeitlich flexiblen Anwendung der Studie NN1250-3770 traten bei einer vergleichbaren Blutzuckersenkung (MWD (SD) IDeg: -0,41 (0,7) vs. IGlar: -0,58 (0,7)) unter Insulin degludec ebenfalls signifikant weniger (-40%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien auf. In der gemeinsamen Betrachtung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien ergab sich somit ein Vorteil durch die Behandlung mit Insulin degludec gegenüber der Vergleichstherapie.
- Für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), Lebensqualität, bestätigte Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien, Gesamtrate UE, SUE sowie Therapieabbruch aufgrund von UE fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Insulinen.

1.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Diabetes mellitus Typ 2: Monotherapie	nein
B	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (OAD)	ja
C	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin (Bolusinsulin) mit oder ohne OAD	ja
D	Diabetes mellitus Typ 1: Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin (Bolusinsulin)	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)

1.5.2.1 Anwendungsgebiet A – Monotherapie bei Diabetes mellitus Typ 2

Zum zu bewertenden Arzneimittel Insulin degludec liegt im Anwendungsgebiet A, Monotherapie, eine Studie vor (NN1250-3668), in der 21 von 687 Patienten der Zielpopulation (Patienten, die Insulin in Monotherapie erhalten) entsprechen. Aufgrund der geringen Patientenzahl ist die statistische Aussagekraft zu gering, um relevante Effekte nachweisen zu können.

Für das Anwendungsgebiet A (Insulin degludec in Monotherapie) ist daher ein Zusatznutzen gegenüber Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga in Monotherapie) nicht belegbar.

1.5.2.2 Anwendungsgebiet B –Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (OAD) bei Diabetes mellitus Typ 2

Die in den vier eingeschlossenen Studien betrachteten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft ist für alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte hoch. Gemäß den vom IQWiG angewandten Methoden ergibt sich somit bei den signifikanten Ergebnissen für die Endpunkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeres Risiko.

Bezüglich der Gesamtmortalität zeigen die Ergebnisse der vier eingeschlossenen Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin. Für den Endpunkt **Gesamtmortalität** ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Für den Endpunkt **kardiovaskuläre Ereignisse** (MACE) zeigten sich für Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbare, niedrige Ereignisraten (keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen). Für diesen Endpunkt ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** (gemessen mittels SF-36) zeigte sich in einer Studie ein statistisch signifikanter Vorteil in der Kategorie „Vitalität“. Darüber hinaus zeigte eine Studie einen statistisch signifikanten Vorteil in der Gesamtkategorie „körperliches Wohlbefinden“, der sich in den Kategorien „körperliche Funktionsfähigkeit“ und „körperliche Schmerzen“ widerspiegelte. Für diesen Endpunkt wird daher ein **geringer Zusatznutzen** von Insulin degludec festgestellt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Unter Insulin degludec traten signifikant weniger **bestätigte Hypoglykämien** (Tag und Nacht) sowie signifikant weniger **nächtliche bestätigte Hypoglykämien** (von 00:01 bis 05:59 Uhr) auf als unter Insulin glargin. Darüber hinaus gab es unter Insulin degludec signifikant weniger **schwere Hypoglykämien**. Für diesen Endpunkt wird daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von IDeg festgestellt (Wahrscheinlichkeit: Beleg). Da die HbA_{1c}-Senkung im Vergleich zum Ausgangswert unter Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbar war und sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, ergibt sich aus der **gemeinsamen Interpretation von Hypoglykämien und Änderung des HbA_{1c}-Wertes** ein **beträchtlicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Hinsichtlich der Nebenwirkungen gab es bezüglich der **Gesamtrate UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund UE** keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Insulin degludec oder Insulin glargin. Für diesen Endpunkte ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Die Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit sind in Tabelle 1-9 zur Übersicht aufgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im Anwendungsgebiet B

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Verlängerung des Überlebens		
Gesamtmortalität	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung des Gesundheitszustandes		
HbA _{1c}	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität		
SF-36	Geringer Zusatznutzen	Hinweis
Verringerung von Nebenwirkungen		
Hypoglykämien		
Bestätigte*	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Nächtliche bestätigte**	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Schwere	Beträchtlicher Zusatznutzen	Beleg
Gemeinsame Betrachtung HbA _{1c} -Wert und Hypoglykämien	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE	kein Zusatznutzen	Hinweis
SUE	kein Zusatznutzen	Hinweis
Therapieabbruch aufgrund UE	kein Zusatznutzen	Hinweis
*Tag und Nacht; **von 00:01 bis 05:59 Uhr		
HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; SF-36: Short Form Health Survey-36; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwere unerwünschte Ereignisse		

Insgesamt wird für die Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin glargin jeweils in Kombination mit OAD ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Die Patienten in der Zielpopulation profitieren bei einer Therapie mit Insulin degludec durch eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedeutsame Reduktion von schweren, bestätigten (Tag und Nacht) sowie bestätigten nächtlichen Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) bei vergleichbarer, guter HbA_{1c}-Senkung, eine relevante Verbesserung der Lebensqualität, einer vergleichbaren Rate an Nebenwirkungen und der Möglichkeit der flexiblen Anwendung gegenüber einer Therapie mit Insulin glargin.

Der Einsatz von Insulin degludec ermöglicht damit ohne Einschränkungen in der metabolischen Kontrolle des Diabetes mellitus eine bei Bedarf tageszeitlich flexible Applikation des Basalinsulins und kann damit wesentlich zur Therapieadhärenz beitragen und die Lebensqualität von Patienten mit T2DM (und T1DM) verbessern.

1.5.2.3 Anwendungsgebiet C –Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin (Bolusinsulin) mit oder ohne OAD bei Diabetes mellitus Typ 2

Die in dieser eingeschlossenen Studie betrachteten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft ist für alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte hoch. Gemäß der Methodik des IQWiG ergibt sich somit bei den signifikanten Ergebnissen für die Endpunkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeres Risiko.

Bezüglich der Gesamtmortalität zeigen die Ergebnisse der Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec und Insulin glargin. Für den Endpunkt **Gesamtmortalität** ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Für den Endpunkt **bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse** (MACE) zeigten sich für Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbare, niedrige Ereignisraten (keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen). Für diesen Endpunkt ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** (gemessen mittels SF-36) zeigte die Studie NN1250-3582 einen statistisch signifikanten Vorteil in der Kategorie „Körperliche Schmerzen“. Kein Unterschied konnte in den Gesamtkategorien „psychisches Wohlbefinden“ und „körperliches Wohlbefinden“ dokumentiert werden. Für diesen Endpunkt wird daher ein **geringer Zusatznutzen** von Insulin degludec festgestellt (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt).

Unter Insulin degludec traten signifikant weniger **bestätigte Hypoglykämien** (Tag und Nacht) sowie signifikant weniger **nächtliche bestätigte Hypoglykämien** (von 00:01 bis 05:59 Uhr) auf als unter Insulin glargin. Für diesen Endpunkt wird daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Insulin degludec festgestellt (Wahrscheinlichkeit: Beleg). Da die HbA_{1c}-Senkung im Vergleich zum Ausgangswert unter Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbar war und sich zwischen den Behandlungsmethoden kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, ergibt sich aus der **gemeinsamen Interpretation von Hypoglykämien und Änderung des HbA_{1c}-Wertes** ein **beträchtlicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich der Nebenwirkungen gab es bezüglich der **Gesamtrate UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund UE** keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Insulin degludec oder Insulin glargin. Für diesen Endpunkte ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Die Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit sind in Tabelle 1-10 zur Übersicht aufgeführt.

Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im Anwendungsgebiet C

Endpunkt	Quantifizierung Zusatznutzens	des Wahrscheinlichkeit
Verlängerung des Überlebens		
Gesamtmortalität	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung des Gesundheitszustandes		
HbA _{1c}	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Kardiale Ereignisse (MACE)	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität		
SF-36	Geringer Zusatznutzen	Anhaltspunkt
Verringerung von Nebenwirkungen		
Hypoglykämien		
Bestätigte*	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Nächtliche bestätigte**	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Schwere	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Gemeinsame Betrachtung HbA _{1c} - Wert und Hypoglykämien	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE	Kein Zusatznutzen	Hinweis
SUE	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Therapieabbruch aufgrund UE	Kein Zusatznutzen	Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Quantifizierung Zusatznutzens	des	Wahrscheinlichkeit
*Tag und Nacht; ** von 00:01 bis 05:59 Uhr			
HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; SF-36: Short Form Health Survey-36; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwere unerwünschte Ereignisse			

Insgesamt ist für die Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin glargin jeweils in Kombination mit kurz wirkendem Insulin mit oder ohne OAD ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festzustellen. Die Patienten in der Zielpopulation profitieren bei einer Therapie mit Insulin degludec durch eine bedeutsame Reduktion von bestätigten (Tag und Nacht) sowie bestätigten nächtlichen Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) bei vergleichbarer, guter HbA_{1c}-Senkung, eine geringere Beeinträchtigung der Lebensqualität durch körperliche Schmerzen und eine vergleichbare Rate an Nebenwirkungen gegenüber einer Therapie mit Insulin glargin.

1.5.2.4 Anwendungsgebiet D – Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin bei Diabetes mellitus Typ 1

Die in den zwei eingeschlossenen Studien betrachteten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft ist für alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte hoch. Gemäß der Methodik des IQWiG ergibt sich somit bei den signifikanten Ergebnissen für die Endpunkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeres Risiko.

Bezüglich der Gesamtmortalität zeigten die Ergebnisse der beiden eingeschlossenen Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Insulin degludec- und Insulin glargin. Für den Endpunkt **Mortalität** ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Für den Endpunkt bedeutende **kardiovaskuläre Ereignisse** (MACE) zeigten sich für Insulin degludec- und Insulin glargin vergleichbare, niedrige Ereignisraten (keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen). Für diesen Endpunkt ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

In den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 war das Auftreten von **bestätigten** (Tag und Nacht) sowie **schweren Hypoglykämien** vergleichbar in den beiden Behandlungsarmen. Für diese Endpunkte ist demnach **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Beleg).

Bei einer mit Insulin glargin vergleichbaren Blutzuckersenkung traten unter Insulin degludec in der Studie NN1250-3583 signifikant weniger (-25%) **nächtliche bestätigte**

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre auf. In der Studie NN1250-3770 traten signifikant weniger (-40%) **nächtliche bestätigte Hypoglykämien** unter einer Therapie mit Insulin degludec auf. Für diesen Endpunkt wird daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Insulin degludec festgestellt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

In der Studie NN1250-3770 zeigte sich, dass die flexible Anwendung, selbst mit extremen zeitlichen Abständen, ohne Einschränkungen bei der glykämischen Kontrolle umgesetzt werden kann: Im Forced-Flex-Arm dieser Studie wurde Insulin degludec jeweils am Montag, Mittwoch und Freitag morgens sowie am Dienstag, Donnerstag, Samstag abends verabreicht, so dass sich Dosierungsintervalle von 8 bis 40 Stunden ergaben (Samstag zu Sonntagabend 24h Intervall). Dieses Dosierungsschema ging mit keinerlei Nachteilen bezüglich der glykämischen Kontrolle (HbA_{1c} und Nüchternblutzucker) einher und führte dazu sogar noch zu einer signifikant reduzierten Rate von bestätigten nächtlichen Hypoglykämien.

Der Einsatz von Insulin degludec ermöglicht damit ohne Einschränkungen in der metabolischen Kontrolle des Diabetes mellitus eine bei Bedarf tageszeitlich flexible Applikation des Basalinsulins und kann damit wesentlich zur Therapieadhärenz beitragen und die Lebensqualität von Patienten mit T1DM (und T2DM) verbessern. Die Meta-Analyse konnte zeigen, dass die Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) über den gesamten Behandlungszeitraum mit Insulin degludec um 17% geringer war verglichen mit Insulin glargin (nicht signifikant; RR [95%-KI]: 0,83 [0,69;1,00]). Es zeigte sich zudem eine um 25% statistisch signifikant geringere Rate an nächtlichen bestätigten Hypoglykämien unter Insulin degludec ebenfalls für die Erhaltungsphase.

Da die HbA_{1c}-Senkung im Vergleich zum Ausgangswert unter Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbar war ergibt sich aus der **gemeinsamen Interpretation von Hypoglykämien und Änderung des HbA_{1c}-Wertes** ein **beträchtlicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigten die Ergebnisse der Studie NN1250-3583 keine signifikanten Unterschiede; in der Studie NN1250-3770 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Für diesen Endpunkt ist daher **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Hinsichtlich der Nebenwirkungen gab es bezüglich der **Gesamtrate UE, SUE und Therapieabbruch aufgrund UE** keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Insulin degludec oder Insulin glargin. Für diese Endpunkte ist **kein Zusatznutzen** von Insulin degludec zu sehen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Quantifizierung des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im Anwendungsgebiet D

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Verlängerung des Überlebens		
Gesamtmortalität	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung des Gesundheitszustandes		
HbA _{1c}	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Verbesserung der gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Verringerung von Nebenwirkungen		
Hypoglykämien		
Bestätigte*	Kein Zusatznutzen	Beleg
Nächtliche bestätigte**	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Schwere	Kein Zusatznutzen	Beleg
Gemeinsame Betrachtung HbA _{1c} -Wert und Hypoglykämien	Beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE	Kein Zusatznutzen	Hinweis
SUE	Kein Zusatznutzen	Hinweis
Therapieabbruch aufgrund UE	Kein Zusatznutzen	Hinweis
* Tag und Nacht; ** von 00:01 bis 05:59 Uhr		
HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; SF-36: Short Form Health Survey-36; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwere unerwünschte Ereignisse		

Insgesamt ist für die Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin glargin jeweils in Kombination mit kurz wirkendem Insulin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festzustellen. Die Patienten in der Zielpopulation profitieren unter einer Therapie mit Insulin degludec durch eine bedeutsame Reduktion bestätigter nächtlicher Hypoglykämien (von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

00:01 bis 05:59 Uhr) bei vergleichbarer, guter HbA_{1c}-Senkung und einer vergleichbaren Rate an Nebenwirkungen und der Möglichkeit der flexiblen Anwendung gegenüber einer Therapie mit Insulin glargin.

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.

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)

1.6.1 Charakterisierung der Patientengruppen

1.6.1.1 Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Anwendungsgebiete A-C)

Für Patienten mit T2DM kommt eine Therapie mit Insulin laut nationaler und internationaler Leitlinien dann infrage, wenn die Basistherapie (nichtmedikamentöse Therapie, lebensstilmodifizierende Maßnahmen) sowie die Basistherapie in Kombination mit einer Behandlung mit oralen Antidiabetika ausgeschöpft wurde.

Wird das individuelle HbA_{1c}-Ziel mit einer oralen antidiabetischen Monotherapie nach drei bis sechs Monaten nicht erreicht, ist eine Insulin-Monotherapie (Anwendungsgebiet A) oder eine Zweifach-Kombinationstherapie mit OAD (Anwendungsgebiet B) angezeigt.

Nach weiteren drei bis sechs Monaten ohne Zielwerterreichung kommt die intensivierete Insulintherapie (Basal-Bolustherapie), eventuell zusätzlich in Kombination mit OAD, zur Anwendung (Anwendungsgebiet C).

Als Basalinsulin kommen NPH-Insulin sowie lang wirkende Insulinanaloge in Frage. Aufgrund des ausgeglicheneren pharmakokinetischen Profils haben letztere hier deutliche Vorteile, da NPH-Insulin ein Effektmaximum 4-6 Stunden nach der subkutanen Gabe aufweist und sich daraus eine Risikoerhöhung für Hypoglykämien zwischen den Mahlzeiten und in der Nacht ergibt.

Glykämische Kontrolle und Hypoglykämievermeidung sind in nationalen und internationalen Leitlinien gleichrangige Ziele der Therapie des T2DM.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Behandlung mit Insulin degludec (Tresiba[®]) kommt für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Frage, bei denen die Basistherapie nicht die entsprechende Kontrolle der Erkrankung erreicht; nach Angaben des IMS[®] Disease Analyzer sind dies derzeit:

- Anwendungsgebiet A: 44.600 GKV-Versicherte bzw. 49.782 Patienten insgesamt⁴,
- Anwendungsgebiet B: 263.700 GKV-Versicherte bzw. 281.430 Patienten insgesamt⁴.
- Anwendungsgebiet C: 625.900 GKV-Versicherte bzw. 667.862 Patienten insgesamt⁴.

1.6.1.2 Therapie bei Diabetes mellitus Typ 1 (Anwendungsgebiet D)

Patienten mit T1DM müssen kontinuierlich und lebenslang mit Insulin behandelt werden. Das Ziel der Behandlung ist das Erreichen einer ausreichenden glykämischen Kontrolle (ausgedrückt durch einen HbA_{1c}-Zielwert <7,5%), ohne dass hierbei schwere oder schwerwiegende Hypoglykämien auftreten. Glykämische Kontrolle und Hypoglykämievermeidung sind in nationalen und internationalen Leitlinien gleichrangige Ziele der Therapie des T1DM.

Therapie der ersten Wahl ist nach nationalen und internationalen Leitlinien die intensivierete Insulintherapie (ICT). Für die Durchführung der ICT wird in erster Linie die Behandlung nach dem Basal-Bolus-Prinzip empfohlen.

Als Basalinsulin kommen NPH-Insulin sowie lang wirkende Insulinanaloga in Frage. Aufgrund des ausgeglicheneren pharmakokinetischen Profils haben letztere hier deutliche Vorteile, da NPH-Insulin ein Effektmaximum 4-6 Stunden nach der subkutanen Gabe aufweist und sich daraus eine Risikoerhöhung für Hypoglykämien zwischen den Mahlzeiten und in der Nacht ergibt.

Daher kommt die Behandlung mit Insulin degludec (Tresiba[®]) für alle Patienten mit T1DM in Frage, die eine Insulinbehandlung nach dem Basal-Bolus-Prinzip erhalten; nach Angaben des IMS[®] Disease Analyzer sind dies derzeit:

- 161.700 GKV-Versicherte bzw. 172.612 Patienten insgesamt⁴.

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

⁴ Berechnet auf der Grundlage der von Novo Nordisk Pharma GmbH ermittelten GKV-Versichertenquote von 93,7%

Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

1.6.2 Therapeutischer Bedarf über die bestehenden Behandlungsmöglichkeiten hinaus

Das Ziel der Therapie des T1DM und T2DM ist das Erreichen der normoglykämischen Blutglucoseeinstellung, um das Risiko für diabetesassoziierte Spätkomplikationen so weit wie möglich zu minimieren. Der HbA_{1c}-Zielwert sollte dabei ein Kompromiss zwischen dem Risiko für Hypoglykämien und deren Folgen, dem zu erwartenden Nutzen der Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgekomplikationen, der Patientenpräferenz und der Therapieadhärenz sein. Der Vermeidung, Erkennung und Behandlung von Hypoglykämien kommt in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zu.

Wichtig für eine möglichst gute glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Hypoglykämien ist eine niedrige Fläche unter der Blutzuckerkurve über den Tag verteilt, d.h. ein flaches, homogenes Wirkprofil mit möglichst geringer Variabilität. Die Variabilität der Insulinwirkung steht dabei im direkten Zusammenhang mit der Häufigkeit von Hypoglykämien.

Bei Patienten mit T1DM und T2DM kommt es unter antidiabetischer Therapie häufig zu Hypoglykämien. Daten aus der klinischen Routine belegen, dass 90% der T1DM und 46% der T2DM Patienten mindestens eine Hypoglykämie innerhalb eines Monats erleben.

Zudem werden viele Hypoglykämien nicht erkannt, insbesondere während der Nacht. Das Phänomen der Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung ist keineswegs selten; es betrifft 20-25% der Population von Patienten mit T1DM und rund 10% der mit T2DM. Des Weiteren treten 50% aller schwerwiegenden Hypoglykämien während der Nacht auf und können zu Krämpfen und Koma bis hin zum Tod, ausgelöst durch Herzrhythmusstörungen („dead-in-bed“-Syndrom), führen. Zudem wird die Hypoglykämie-Wahrnehmung und die physiologische Antwort mit fortlaufender Dauer und Anzahl der Hypoglykämien defizient und das Risiko für schwere Hypoglykämien erhöht sich um das 3- bis 6-Fache.

Das Auftreten von Hypoglykämien erhöht das Risiko für einen kardiovaskulär bedingten Tod um das Vierfache. Wiederholt auftretende schwere Hypoglykämien begünstigen wiederum das Risiko für kognitive Störungen bis hin zur Entwicklung einer Demenz.

Hypoglykämien haben darüber hinaus bedeutsame ökonomische Auswirkungen. Eine Hypoglykämie kann in schweren Fällen eine stationäre Aufnahme und Behandlung erfordern. In einer Analyse ließ sich fast ein Viertel der Hospitalisierungen (24,6%) auf die Gabe von Insulin oder oralen Antidiabetika zurückführen. Von allen registrierten endokrinologischen Notfällen stand mit insgesamt 94,7% das Auftreten von hypoglykämischen Episoden unterschiedlicher Ausprägung klar im Vordergrund. Auch nicht schwere Hypoglykämien verursachen Mehrkosten aufgrund eines erhöhten Verbrauchs an Blutzuckerteststreifen, vermehrten Krankheits- und Fehltagen, Arbeitsunfähigkeit und verminderter Produktivität.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neben den kurzfristigen Auswirkungen von nicht schweren Hypoglykämien besteht das Risiko der Hypoglykämieangst. Hypoglykämieängste und Hypoglykämien selber können die angestrebte Blutzuckereinstellung zur Vermeidung von Folgeerkrankungen erschweren bzw. gefährden. Darüber hinaus beeinträchtigen sie die Lebensqualität und die Therapie-Adhärenz:

- Die Lebensqualität wird durch Hypoglykämien negativ beeinflusst, wobei bereits nicht schwere nächtliche hypoglykämische Ereignisse ernsthafte Konsequenzen für die Patienten haben. Hypoglykämien beeinträchtigen die körperliche Funktionsfähigkeit, den Schlaf und das Wohlbefinden.
- Die Adhärenz zur verschriebenen Therapie und deren Injektionszeitpunkte ist für eine optimierte Kontrolle des Diabetes mellitus mit dem Ziel der Erreichung einer Normoglykämie essentiell. Jedoch wird die Therapieadhärenz und Koordination von Insulin-Injektionen im Tagesverlauf unter Alltagsbedingungen nicht regelmäßig erreicht. So wird die Adhärenz zur Insulintherapie durch zahlreiche berufliche und private Aktivitäten beeinflusst.

Aus diesen Fakten resultiert die Annahme, dass ein bei Bedarf flexibles Injektions- und Dosierungsschema die Therapieadhärenz und damit die metabolische Kontrolle günstig beeinflussen kann. Neben der Therapietreue wird auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität von flexiblen Injektionszeitpunkten des Basalinsulins günstig beeinflusst.

Moderne Insulinaloga zeigen im Vergleich zu NPH-Insulin sowohl eine deutlich geringere Variabilität der Insulinwirkung als auch eine niedrigere Rate nächtlicher Hypoglykämien. Dennoch zeigen Erfahrungen aus der klinischen Routine, dass sowohl bezüglich der intra-individuellen Variabilität der Insulinwirkung als auch bei der Reduktion der Rate von nächtlichen Hypoglykämien noch Verbesserungsbedarf besteht.

Insulin degludec (Tresiba[®]) ist ein Basalinsulin mit neuem Wirkmechanismus. Dieser Mechanismus resultiert in einer dosis-unabhängigen Halbwertszeit von ca. 25h und einer langsamen, gleichbleibenden Resorption, die ein flaches und stabiles glucosesenkendes Wirkprofil über die Dauer von 24 Stunden bietet. Insulin degludec hat eine viermal niedrigere tägliche Variabilität für die Blutzucker senkende Wirkung im Vergleich zu Insulin glargin. Durch das lange und homogene Wirkprofil erlaubt Insulin degludec als einziges derzeit zugelassenes Basalinsulin bei Bedarf explizit eine flexible Anpassung der Injektionszeitpunkte.

Insulin degludec hat im Vergleich zu den derzeit auf dem Markt befindlichen langwirkenden Insulinaloga ein geringeres Hypoglykämierisiko, vor allem für nächtliche Hypoglykämien. Die Reduktion von Hypoglykämien wurde zudem bei Patienten mit T2DM mit einem niedrigeren durchschnittlichen Nüchternplasmaglucosewert bei Insulin degludec erreicht als bei Insulin glargin. Zudem berichteten Patienten, die Insulin degludec verwendeten, eine höhere Lebensqualität im Vergleich zu Patienten, die Insulin glargin verwendeten. In einer Meta-Analyse der klinischen Studien war die Dosis für Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin um 10-13% niedriger. Durch seltenere Injektionen (bei allen Patienten einmal

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

täglich) und der Möglichkeit eines geringeren Bedarfes an Blutzuckerselbstmessungen (durch die Reduktion von Hypoglykämien und den damit verbundenen verminderten Blutzuckerkontrollen) kann durch die Verwendung von Insulin degludec auch Verbrauchsmaterial und damit Kosten eingespart werden.

Diese neuen Eigenschaften bieten damit die Möglichkeit einer konstanteren Abdeckung des Basalinsulinbedarfs, für mehr Patienten das Erreichens des Nüchternblutzuckers im unteren Normbereich ohne Hypoglykämien und eine bis dato nicht mögliche zeitliche Flexibilität der Basalinsulingabe.

1.6.3 Zielpopulationen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 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 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Diabetes mellitus Typ 2: Monotherapie	44.600
B	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (OAD)	263.700
C	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin (Bolusinsulin) mit oder ohne OAD	625.900
D	Diabetes mellitus Typ 1: Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin	161.700

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: 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	Diabetes mellitus Typ 2: Monotherapie	gesamte Zielpopulation	kein Zusatznutzen nachweisbar	44.600
B	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (OAD)	gesamte Zielpopulation	beträchtlich	263.700
C	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin (Bolusinsulin) mit oder ohne OAD	gesamte Zielpopulation	beträchtlich	625.900
D	Diabetes mellitus Typ 1: Kombinationstherapie mit kurzwirkendem Insulin	gesamte Zielpopulation	beträchtlich	161.700

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 1-14 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 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Diabetes mellitus Typ 2: Monotherapie bei identischem Basalinsulin Verbrauch	2.074,26	92.511.996
B	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (OAD) bei identischem Basalinsulin Verbrauch	2.451,30	646.407.810
	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (OAD) unter Berücksichtigung eines um 10% reduzierten Insulin Verbrauchs	2.263,25	596.819.025
C	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin (Bolusinsulin) mit oder ohne OAD	2.141,53	1.340.383.627
D	Diabetes mellitus Typ 1: Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin – Identischer Basal-Insulin-Verbrauch	1.864,71	301.523.607
	Diabetes mellitus Typ 1: Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin – Um 13% reduzierter Basal-Insulin-Verbrauch; um 12% reduzierter Bolus-Insulin-Verbrauch	1.720,31	278.174.127
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
2.307.888.775
Bei Berücksichtigung eines 10-13% reduziertem Insulinverbrauchs
2.380.827.040
Ohne Berücksichtigung der Dosisersparnis

Geben Sie in Tabelle 1-16 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Diabetes mellitus Typ 2: Monotherapie	gesamte Zielpopulation	2.074,26	92.511.996
B	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (OAD)	gesamte Zielpopulation	2.451,30	646.407.810
	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (OAD) unter Berücksichtigung eines um 10% reduzierten Insulin Verbrauchs	gesamte Zielpopulation	2.263,25	596.819.025
C	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin (Bolusinsulin) mit oder ohne OAD	gesamte Zielpopulation	2.141,53	1.340.383.627
D	Diabetes mellitus Typ 1: Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin – Identischer Basal-Insulin-Verbrauch	gesamte Zielpopulation	1.864,71	301.523.607
	Diabetes mellitus Typ 1: Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin – Um 13% reduzierter Basal-Insulin-Verbrauch; um 12% reduzierter Bolus-Insulin-Verbrauch	gesamte Zielpopulation	1.720,31	278.174.127
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-17 die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
2.307.888.775
Bei Berücksichtigung eines 10-13% reduzierten Insulinverbrauchs
2.380.827.040
Ohne Berücksichtigung der Dosisersparnis

Geben Sie in Tabelle 1-18 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 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (ZVT)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Diabetes mellitus Typ 2: Monotherapie	Insulin	gesamte Zielpopulation	864,06– 1.136,35	38.537.076– 50.681.210
B	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (OAD)	Kombinationstherapie Insulin +OAD	gesamte Zielpopulation	1.230,37– 1.408,12	324.448.569 – 371.321.244
C	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin (Bolusinsulin) mit oder ohne OAD	Kombinationstherapie Insulin + Bolusinsulin +/- OAD	gesamte Zielpopulation	1.591,11 – 1.674,33	995.875.749 – 1.047.963.147
D	Diabetes mellitus Typ 1: Kombinationstherapie mit kurz wirkendem Insulin	Insulin+Bolusinsulin	gesamte Zielpopulation	1.410,07 – 1.493,29	228.007.672,20 – 241.464.346,20

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Jahrestherapiekosten der ZVT GKV insgesamt in Euro
1.586.869.066 - 1.711.429.947

Die der GKV beim Einsatz von Insulin degludec entstehenden Kosten müssen bei einer Bewertung abgewogen werden mit den an dieser Stelle nicht quantifizierten Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte Hypoglykämien und Lebensqualität sowie der erhöhten Flexibilität in der Therapie des Diabetes mellitus.

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)

Anforderungen, die über die oben beschriebenen und in der Fachinformation, Etikettierung, Patienteninformation, dem Risk-Management-Plan oder im Annex des EPAR (European Public Assessment Report) beschrieben sind, hinausgehen, bestehen nicht.