

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec (Tresiba[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4

Zusatzdokument zur Nachforderung
fehlender Unterlagen/Angaben (gemäß
5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO)

Stand: 26.5.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	2
Allgemeine Informationen zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben (gemäß 5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO)	3
 Modul 4A.....	 4
4.3.1.2.1. Charakterisierung der Studienpopulation.....	4
Anhang 4-D1 Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund.....	6
 Modul 4B.....	 7
4.3.1.3 Metaanalysen.....	7
4.3.1.3.4. Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA _{1c} -Wertes und der Hypoglykämien – RCT.....	14
4.2.5.5. Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	15
4.3.1.3.7 Subgruppenanalyse RCT	16
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien	16
Anhang 4-D Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	16
Anhang 4-E Methodik der eingeschlossenen Studien	17
Anhang 4-F Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzehrungsaspekten	17
 Modul 4C.....	 18
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	18
4.3.1.3 Endpunkte RCT	18
4.3.1.3.7 Subgruppenanalyse RCT	26
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien	26
Anhang 4-D Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund.....	27
Anhang 4-E Methodik der eingeschlossenen Studien	27
Anhang 4-F Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzehrungsaspekten	27
 Modul 4D.....	 29
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	29
4.3.1.3 Endpunkte RCT	29
4.3.1.3 Tabelle Matrix der Endpunkte.....	36
4.3.1.3.4 Endpunkte Gemeinsame Betrachtung von HbA _{1c} und Hypoglykämien ...	36
4.3.1.3.7 Subgruppenanalyse RCT	37
Anhang 4-D Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund.....	38
Anhang 4-E Methodik der eingeschlossenen Studien	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Demografie/ Diabetes Vorerkrankung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	4
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Ethnizität)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	4
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ethnische Zugehörigkeit) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Region) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 5: Übersicht der Trefferzahl, ausgeschlossene Studien und eingeschlossene Studien.....	6
Tabelle 6: HRQoL Metaanalyse T2DM BOT: Geschätzter Behandlungsunterschied IDeg/IGlar	13
Tabelle 7: Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA _{1c} -Wertes und der Hypoglykämien – RCT	14
Tabelle 8: Übersicht der Trefferzahl, ausgeschlossene Studien und eingeschlossene Studien.....	16
Tabelle 9: HRQoL Metaanalyse T2DM Basal Bolus: Geschätzter Behandlungsunterschied IDeg/IGlar	25
Tabelle 10: Übersicht der Trefferzahl, ausgeschlossene Studien und eingeschlossene Studien.....	27
Tabelle 11 HRQoL Metaanalyse T1DM Basal Bolus: Geschätzter Behandlungsunterschied IDeg/IGlar	35
Tabelle 12: Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA _{1c} -Wertes und der Hypoglykämien – RCT	37
Tabelle 13: Übersicht der Trefferzahl, ausgeschlossene Studien und eingeschlossene Studien.....	38

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: SF-36 Domänen Wertungen: Behandlungsunterschied zwischen IDeg und IGlar (T2DM BOT).....	13
Abbildung 2: SF-36 Domänen Wertungen: Behandlungsunterschied zwischen IDeg and IGlar (T2DM BB).....	25
Abbildung 3: SF-36 Domänen Wertungen: Behandlungsunterschied zwischen IDeg and IGlar (T1DM).....	35

Allgemeine Informationen zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben (gemäß 5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO)

Bei der Überprüfung der formalen Vollständigkeit der am 29. April 2014 eingereichten Dossierunterlagen für den Wirkstoff Insulin degludec wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgestellt, dass nicht alle nach 5. Kapitel, § 9 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorzulegenden Unterlagen eingereicht wurden.

Die fehlenden Angaben in Modul 4 müssen separat in Form entsprechender Texte, Abbildungen oder Tabellen, bei mehreren Angaben zusammengefasst in einem Dokument, nachgereicht werden. Dieses Dokument wird als Ergänzung zu den eingereichten Dossierunterlagen in das Verfahren einbezogen. Für eine eindeutige Zuordnung soll für jede Angabe das betroffene Modul benannt, sowie die Benennung der jeweiligen Abschnitte, Abbildungen oder Tabellen aus der Dossiervorlage verwendet werden.

Ergänzungen zu bereits bestehenden Dossierkapiteln wurden als solche kenntlich gemacht.

Modul 4A**4.3.1.2.1. Charakterisierung der Studienpopulation**

Insulin Therapie in Monotherapie (AWG A) wurde nur in einer Studie (NN1250-3668) bei nur 21 Patienten angewendet. Diese Patienten sind Teil der Patientenpopulation, die für Studie NN1250-3668 im Dossier (Modul 4B, Tabelle 18, Abschnitt 4.3.1.2.1) beschrieben wurde. Da die Stichprobengröße von insgesamt 21 Patienten im AWG A zu gering ist, um statistisch relevante Effekte zwischen zwei Behandlungsarmen zu identifizieren, wurde auf eine separate Beschreibung dieser 21 Patienten als Subpopulation verzichtet. Demzufolge wurden keine Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet A dargestellt.

Tabellen 1-4 zeigen die Daten zur Gesamtstudienpopulation der Studie NN1250-3668.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Demografie/ Diabetes Vorerkrankung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Geschlecht w (%) / m (%)	Alter (Jahre) MW (SD)	Körpergewicht (kg) MW (SD)	Körpergröße (m) MW (SD)
NN1250-3668					
IDeg Flex	229	94 (41,0)/135 (59,0)	56,2 (10,3)	-	1,7 (0,1)
IDeg OD	228	104 (45,6)/124 (54,4)	56,5 (9,6)	-	1,7 (0,1)
IGlar OD	230	119 (51,7)/111 (48,3)	56,7 (8,8)	-	1,6 (0,1)
Studie Gruppe	N	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Diabetesdauer (Jahre) MW (SD)	HbA _{1c} (%) MW (SD)	NPG (mmol/l) MW (SD)
NN1250-3668					
IDeg Flex	229	29,3 (4,6)	10,8 (6,9)	8,5 (1,0)	9,0 (2,6)
IDeg OD	228	29,4 (4,9)	10,3 (6,7)	8,4 (0,9)	8,8 (2,8)
IGlar OD	230	30,0 (4,7)	10,8 (6,4)	8,4 (0,9)	9,0 (2,8)
BMI: Body Mass Index, SD: Standardabweichung, Flex = flexible Dosierung; IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; MW: Mittelwert; NPG: Nüchternplasmaglukose; w: weiblich; m: männlich; HbA _{1c} : glykiertes Hämoglobin; OD: Once Daily					

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Ethnizität)– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Ethnizität n (%)		
		Hispanisch/Latino	Nicht hispanisch/Latino	Nicht zutreffend
NN1250-3668				
IDeg Flex	229	17 (7,4)	212 (92,6)	0 (0,0)
IDeg OD	228	31 (13,6)	197 (86,4)	0 (0,0)
IGlar OD	230	25 (10,9)	205 (89,1)	0 (0,0)
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; Flex = flexible Dosierung; OD: Once Daily				

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ethnische Zugehörigkeit) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Ethnische Zugehörigkeit n (%)							
		Weiß	Schwarz/ afroameri- kanisch	Inder	Asiaten (Nicht- Inder)	Indianer/ Ureinwoh- ner Alaskas	Hawaiia- ner/ Pazifische Insulaner	Nicht zutreffend	Andere
NN1250- 3668									
IDeg Flex	229	151 (65,9)	3 (1,3)	49 (21,4)	21 (9,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,2)
IDeg OD	228	153 (67,1)	8 (3,5)	46 (20,2)	20 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
IGlar OD	230	154 (67,0)	6 (2,6)	50 (21,7)	20 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; Flex: flexible Dosierung; OD: Once Daily									

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen FAS (Region) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Region n (%)				
		Europa*	Nordamerika	Südamerika	Südafrika	Asien
NN1250-3668						
IDeg Flex	229	134 (58,5)	0 (0,0)	16 (7,0)	11 (4,8)	68 (29,7)
IDeg OD	228	121 (53,1)	0 (0,0)	30 (13,2)	17 (7,5)	60 (26,3)
IGlar OD	230	130 (56,5)	0 (0,0)	24 (10,4)	12 (5,2)	64 (27,8)
*einschließlich Israel und Russland						
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; Flex: flexible Dosierung; OD: Once Daily						

Relevanter Auszug aus dem Insulin degludec Nutzendossier (Abschnitt 4.3.1.2.1):

Für das Anwendungsgebiet Insulin degludec in Monotherapie wurde in der Informationsbeschaffung eine passende, direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (lang wirkendes Insulin) vergleichende RCT (NN1250-3668) gefunden. Darin entsprechen 21 von 687 Patienten der Zielpopulation (8 Patienten im Arm Insulin degludec, 7 Patienten im Arm Insulin degludec FF, 6 Patienten im Arm Insulin glargin). Dies entspricht auch der Versorgungsrealität, in der der Diabetes mellitus Typ 2 nach ausgereizter Stufe 1 Therapie (Bewegung und Diät) zunächst mit OAD behandelt wird (Stufe 2). Bietet auch diese Therapie mit OAD keine angemessene Kontrolle mehr oder ist die Gabe von OAD kontraindiziert, ist die Intensivierung mit Insulin, hier bevorzugt mit lang wirkendem Insulin, vorgesehen. Das Absetzen der OAD bei Einsetzen der basalen Insulintherapie erfolgt nicht zwingend. Die Stichprobengröße von insgesamt 21 Patienten ist zu gering, um statistisch relevante Effekte zwischen zwei Behandlungsarmen zu identifizieren. Demzufolge wurden keine Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet A dargestellt.

Anhang 4-D1 Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Die unten stehende Tabelle (Tabelle 5) liefert eine Übersicht der Trefferzahl, ausgeschlossene Studien und eingeschlossene Studien.

Tabelle 5: Übersicht der Trefferzahl, ausgeschlossene Studien und eingeschlossene Studien

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Studien Anhang 4-D1	Eingeschlossen Studien Tabelle 4-8
Clinicaltrials.gov	88	87 (Position 1-87)	1
EU-CTR	46	45 (Position 88-132)	1
PharmaNet.Bund	7	7 (Position 133-139)	0
ICTRP	114	113 (Position 140-252)	1

Modul 4B**4.3.1.3 Metaanalysen****Gesamtmortalität – RCT**

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

Begründung

Die Gesamtmortalität in den konfirmatorischen, klinischen Studien war vergleichbar zwischen Insulin degludec und Komparator. Es konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den einzelnen Studien, studienübergreifend oder in den Studienpopulationen gefunden werden.

Die EMA hat in ihrer Prüfung zur Zulassung die klinischen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Insulin degludec geprüft und durch die Zulassung die Wirksamkeit und Verträglichkeit bescheinigt.

Im Rahmen der Zulassungseinreichung definiert und spezifiziert die EMA die Anforderungen an zahlreiche, detaillierte Analysen zur Mortalität. Die Analysen zur Mortalität wurden gemäß dieser Anforderungen durchgeführt und sind als Teil der Zulassungsunterlagen im Dokument „Common Technical Document Summaries, Insulin degludec, 2.7.4 Summary of Clinical Safety“ zu finden.

Gemäß der Prämisse der Konsistenz und Konformität mit den von der EMA definierten Analysen und aufgrund der bereits vorhandenen, detaillierten Analysen in den Zulassungsunterlagen für Insulin degludec wurden im Rahmen des Nutzendossiers keine weiteren Analysen zur Mortalität durchgeführt.

Relevanter Auszug aus dem Insulin degludec Nutzendossier (Abschnitt 4.3.1.3.8):

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität zeigten in den zweiarmigen Studien NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3672 keine signifikanten Unterschiede anhand des OR [95%-KI] zwischen dem Insulin degludec- und dem Insulin glargin-Arm an (0,33 [0,02;5,37]; $p=0,4395$ / 1,55 [0,06;38,29]; $p=0,7887/0,20$ [0,01;4,15]; $p=0,2971$). Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität in der dreiarmigen Studie NN1250-3668 zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede an. Anhand des OR [95%-KI] zeigte sowohl der Vergleich zwischen IDeg Flex und IGLar OD (0,33 [0,01;8,15]; $p=0,4984$) als auch der Vergleich zwischen IDeg Flex und IDeg OD (0,33 [0,01;8,05]; $p=0,4933$) keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtmortalität.

Änderung des HbA_{1c}-Wertes – RCT

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

Begründung:

Alle Studien waren als Treat-to-Target-Design geplant worden, um Insulinprodukte vergleichen zu können. Die FDA Guideline zur Entwicklung von Insulinprodukten definiert: „Test- und Vergleichsgruppe sollen zu gleichen Zielen titriert werden. Gleiche glykämische Kontrolle (Test auf Nichtunterlegenheit zur Referenz) soll erreicht werden, damit Vergleiche zwischen den Gruppen bezüglich Frequenz und Schwere der Hypoglykämien in abschließenden Risk-Benefit Evaluierungen möglich werden.“

Aufgrund dieses Studiendesigns war nicht mit einem Unterschied für den HbA_{1c}-Wert zwischen den Behandlungsgruppen zu rechnen. Das primäre Endziel (Non-inferiority in HbA_{1c}) wurde in allen Studien erreicht.

Daher wurde keine Meta-analyse durchgeführt.

Hypoglykämien – RCT

Die Abbildungen zur Hypoglykämie Metaanalyse sind eingefügt.

In einer prospektiv geplanten Meta-Analyse, in der die Daten aller klinischen Treat-to-target-Phase-III-Studien von Insulin degludec versus Insulin glargin gepoolt wurden, zeigte sich, dass in der gesamten Patientenpopulation (T1DM und T2DM gemeinsam) und über die gesamte Beobachtungsdauer die Häufigkeit aller bestätigten Hypoglykämien signifikant um 9% (Risk Ratio (RR) 0,91 [0,83;0,99]) (bedingt durch einen Vorteil bei T2DM) und die Häufigkeiten an bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden um 26% reduziert wurde (RR 0,74 [0,65;0,85]).

	Geschätztes Verhältnis der Hypoglykämie Rate* (95% Konfidenz Interval)		
	Insulin-naïve T2DM	T2DM	T1DM
IDeg/IGlar (n)[†]	1290/632	2262/1110	637/321
Bestätigte Hypoglykämien			
Gesamte Studiendauer	0.83 [0.70;0.98] [‡]	0.83 [0.74;0.94] [‡]	1.10 [0.96;1.26]
Titrationphase	0.95 [0.76;1.18]	0.92 [0.80;1.05]	1.14 [1.00;1.30]
Erhaltungsphase	0.72 [0.58;0.88] [‡]	0.75 [0.66;0.87] [‡]	1.02 [0.88;1.19]
Nächtliche bestätigte Hypoglykämien			
Gesamte Studiendauer	0.64 [0.48;0.86] [‡]	0.68 [0.57;0.82] [‡]	0.83 [0.69;1.00]
Titrationphase	0.90 [0.60;1.36]	0.81 [0.64;1.02]	0.88 [0.72;1.08]
Erhaltungsphase	0.51 [0.36;0.72] [‡]	0.62 [0.49;0.78] [‡]	0.75 [0.60;0.94] [‡]
Schwere Hypoglykämien			
Gesamte Studiendauer	0.14 [0.03;0.70] [‡]	0.81 [0.42;1.56]	1.12 [0.68;1.86]

	Geschätztes Verhältnis der Hypoglykämie Rate* (95% Konfidenz Interval)
	Pooled T1D and T2D
IDeg / IGlar (n)[†]	2899 / 1431
Bestätigte Hypoglykämien	
Gesamte Studiendauer	0.91 [0.83; 0.99] [‡]
Titrationphase	1.00 [0.90; 1.10]
Erhaltungsphase	0.84 [0.75; 0.93] [‡]
Nächtliche bestätigte Hypoglykämien	
Gesamte Studiendauer	0.74 [0.65; 0.85] [‡]
Titrationphase	0.86 [0.74; 1.00] [‡]
Erhaltungsphase	0.68 [0.58; 0.80] [‡]
Schwere Hypoglykämien	
Gesamte Studiendauer	0.98 [0.66; 1.45]

IDeg, Insulin degludec; IGlar, Insulin glargin; T1DM, Typ 1 Diabetes Mellitus; T2DM, Typ 2 Diabetes Mellitus

*Geschätztes Verhältnis der Hypoglykämie Rate IDeg/IGlar, † Beide 1x Tag injiziert (Once daily); ‡ Signifikant niedrigeres Risiko mit Insulin degludec (basierend auf dem 95% Konfidenzintervall)

Forrest Plot Hypoglykämien: Einzelne Studien und Analysegruppen

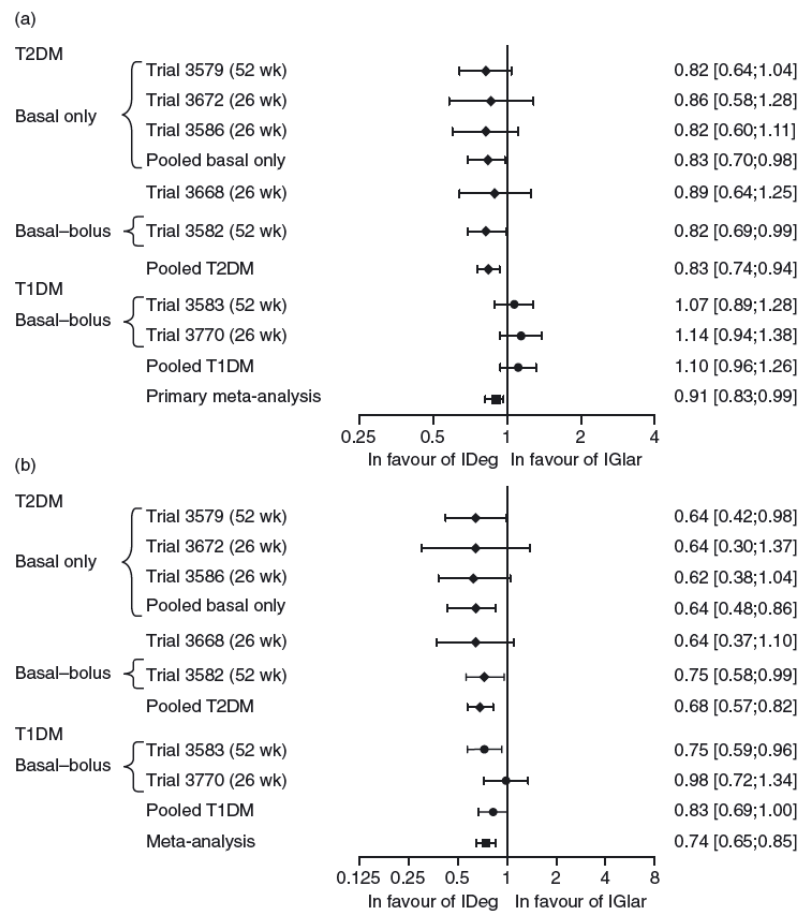


Figure 1. Estimated rate ratios (IDeg/IGlar) and 95% confidence intervals of (a) overall confirmed hypoglycaemic episodes and (b) nocturnal confirmed hypoglycaemic episodes for individual trials.

Relevanter Auszug aus dem Insulin degludec Nutzendossier (Abschnitt 4.3.1.3.3):

Für den meta-analytischen Vergleich der Behandlungsarme Insulin degludec und Insulin glargin hinsichtlich der Häufigkeit hypoglykämischer Ereignisse pro 100 Patientenjahre wurden die Ergebnisse der Publikation von Ratner et al. herangezogen. Die hier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Meta-Analyse der Studien NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3672 die jeweils ausschließlich insulinnaive Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 BOT behandelten. Die Studie NN1250-3668 wurde nicht in die Meta-Analyse einbezogen. Es handelt sich hierbei um eine dreiarmlige Studie, die keinen Vergleich der Arme Insulin degludec und Insulin glargin vorsah.

In der Meta-Analyse zwischen Insulin degludec und Insulin glargin wurde gezeigt, dass unter Insulin degludec signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,83 [0,70;0,98] bzw. 17% geringeres Risiko) auftraten. In der Erhaltungsphase wuchs dieser Vorteil von Insulin degludec auf ein um 28% statistisch signifikant reduziertes Risiko (RR [95%-KI]: 0,72 [0,58;0,88]) gegenüber Insulin glargin an. Des Weiteren wurde gezeigt, dass unter

Insulin degludec auch signifikant weniger nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,64 [0,48;0,86] bzw. 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. Außerdem wurde in der Meta-Analyse dokumentiert, 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 der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien – RCT

Eine Meta-Analyse für die Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien wurde nicht durchgeführt.

Begründung:

- Aufgrund des Treat-to-target Designs der Studien war nicht mit einem Unterschied für den HbA_{1c}-Wert zwischen den Behandlungsgruppen zu rechnen. Das primäre Endziel (Nicht-Unterlegenheit in HbA_{1c}) wurde in allen Studien erreicht.
- Als Evidenz zu den Hypoglykämien wurden die meta-analytischen Ergebnisse von Ratner et al. herangezogen. Diese zeigte einen signifikanten Vorteil von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin.

Da durch das Treat-to-target Designs der Studien kein Unterschied für den HbA_{1c}-Wert zwischen den Behandlungsgruppen darzustellen ist, ergibt sich für die gemeinsame Betrachtung von HbA_{1c} und Hypoglykämien keine, über die alleinige Betrachtung von Hypoglykämien hinausgehende, zusätzliche Evidenz

Relevanter Auszug aus dem Insulin degludec Nutzendossier (Abschnitt 4.3.1.3.4):

Die Blutzuckersenkung unter den Behandlungen Insulin degludec und Insulin glargin war in allen Studien im Anwendungsgebiet vergleichbar. In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3672 zeigte sich für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes anhand der MWD [95%-KI] kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungen (0,09 [-0,04;0,22]; 0,11 [-0,03;0,24] bzw. 0,04 [-0,11;0,19]). 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 (von 00:01 bis 05:59 Uhr), als auch weniger schwere Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre als unter Insulin glargin auf (0,83 [0,70;0,98]; 0,64 [0,48;0,86] bzw. 0,14 [0,03;0,70]). 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.

In der dreiarmligen Studie NN1250-3668 zeigte sich für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes anhand der MWD [95%-KI] kein statistisch signifikanter Unterschied bei IDeg Flex vs. IDeg OD (-0,13 [-0,29;0,03]) und IDeg Flex vs. IGLar OD (0,04 [-0,12;0,20]), wobei sich in den drei Behandlungsarmen IDeg Flex, IDeg OD und IGLar OD etwa gleich große Anteile an Patienten mit bestätigten, nächtlichen bestätigten und schweren Hypoglykämien ergaben.

Unerwünschte Ereignisse – RCT

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

Begründung

Die Rate an AEs in den konfirmatorischen, klinischen Studien war vergleichbar zwischen Insulin degludec und Komparator. Es konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den einzelnen Studien, studienübergreifend oder in den Studienpopulationen gefunden werden.

Die EMA hat in ihrer Prüfung zur Zulassung die klinischen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Insulin degludec geprüft und durch die Zulassung die Wirksamkeit und Verträglichkeit bescheinigt.

Im Rahmen der Zulassungseinreichung definiert und spezifiziert die EMA die Anforderungen an zahlreiche, detaillierte Analysen zu AEs. Die Analysen zu AEs wurden gemäß dieser Anforderungen durchgeführt und sind als Teil der Zulassungsunterlagen im Dokument „Common Technical Document Summaries, Insulin degludec, 2.7.4 Summary of Clinical Safety“ zu finden.

Gemäß der Prämisse der Konsistenz und Konformität mit den von der EMA definierten Analysen und aufgrund der bereits vorhandenen, detaillierten Analysen in den Zulassungsunterlagen für Insulin degludec wurden im Rahmen des Nutzendossiers keine weiteren Analysen zu AEs durchgeführt.

Lebensqualität mittels SF-36 – RCT

Die Metanalyse der Lebensqualität mittels SF36 ist eingefügt.

Allgemein verbesserte sich die Behandlungszufriedenheit sowohl unter Behandlung mit Insulin degludec und Insulin glargin, was durch die Verbesserung der Glukosekontrolle durch intensiviertere Behandlung in der Studie zu erwarten war.

Die Metaanalyse der T2DM BOT Studien zeigte einen signifikant höheren (besseren) Wert in der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ für Insulin degludec als mit Insulin

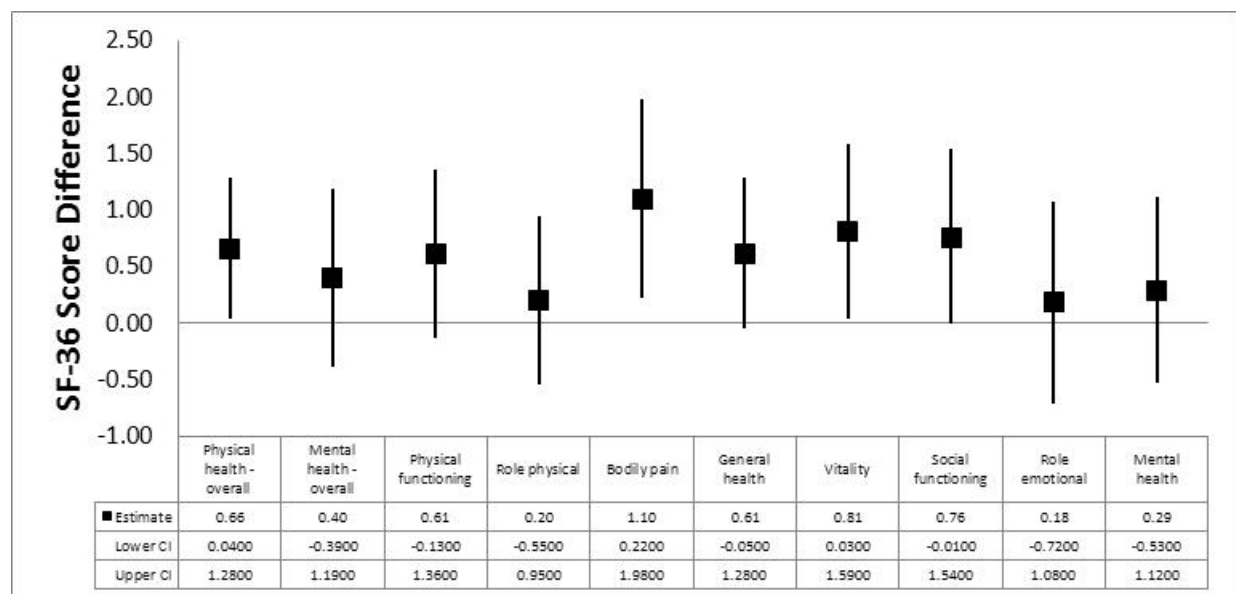
glargin [+0.66 (95% CI 0.04–1.28)]; größtenteils getrieben durch den Unterschied in der Rubrik „Körperliche Schmerzen“ [+1.10 (95% CI 0.22–1.98)]. In der Domäne „psychisches Wohlbefinden“ zeigte sich ein signifikant besserer Wert mit Insulin degludec als mit Insulin glargin bzgl Vitalität [+0.81 (95% CI 0.01–1.59)]. Insulin degludec zeigte darüber hinaus bessere Ergebnisse in den anderen 6 Rubriken; diese waren allerdings nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 6 und Abbildung 1)

Tabelle 6: HRQoL Metaanalyse T2DM BOT: Geschätzter Behandlungsunterschied IDeg/IGlar

	Estimated treatment contrast (IDeg/IGlar)	
	Estimate	95% CI
Physical component score	0.66	[0.04; 1.28]*
Physical functioning	0.61	[-0.13; 1.36]
Role physical	0.20	[-0.55; 0.95]
Bodily pain	1.10	[0.22; 1.98]*
General health	0.61	[-0.05; 1.28]
Mental component score	0.40	[-0.39; 1.19]
Vitality	0.81	[0.03; 1.59]*
Social functioning	0.76	[-0.01; 1.54]
Role emotional	0.18	[-0.72; 1.08]
Mental health	0.29	[-0.53; 1.12]

* Signifikanter Unterschied mit Vorteil von IDeg vs IGlar.

Abbildung 1: SF-36 Domänen Wertungen: Behandlungsunterschied zwischen IDeg und IGlar (T2DM BOT)



Endpunkte wurden mit einem ANOVA Modell analysiert (feste Faktoren: Behandlungsarm, Geschlecht, Region, Antidiabetes-Therapie beim Screening sowie die Kovariablen Alter und Score des Ausgangswerts)

4.3.1.3.4. Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien – RCT

Die Tabelle (Tabelle 7) zur Gemeinsamen Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien – RCT ist eingefügt

Tabelle 7: Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien – RCT

Studie	Behandlung	Hypo- glykämie	Hypoglykämien Behandlungseffekt ¹ IDeg vs. IGlar		HbA _{1c} Behandlungseffekt ² IDeg vs. IGlar
			RR [95%-KI]		MWD [95%-KI]
NN1250 -3579	IDeg, IGlar	bestätigt†	0,82 [0,64;1,04]		0,09 [-0,04;0,22]
		nächtlich bestätigt‡	0,64 [0,42;0,98]		
		schwer	0,14 [0,03;0,70]		
NN1250 -3586	IDeg, IGlar	bestätigt†	0,82 [0,60;1,11]		0,11 [-0,03;0,24]
		nächtlich bestätigt‡	0,62 [0,38;1,04]		
		schwer	n.a.		
NN1250 -3672	IDeg, IGlar	bestätigt†	0,86 [0,58;1,28]		0,04 [-0,11;0,19]
		nächtlich bestätigt‡	0,64 [0,30;1,37]		
		schwer	n.a.		
			Behandlungs- effekt ² IDeg Flex vs. IDeg OD	Behandlungs- effekt ² IDeg Flex vs. IGlar OD	HbA _{1c} Behandlungseffekt ³ IDeg Flex vs.
NN1250 -3668	IDeg Flex	bestätigt†	1,10 [0,79;1,52]	1,03 [0,75;1,40]	---
	IDeg OD	nächtlich bestätigt ‡	1,18 [0,66;2,12]	0,77 [0,44;1,35]	-0,13 [-0,29;0,03]
	IGlar OD	schwer	n.a.	n.a.	0,04 [-0,12;0,20]

IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; n. a.: not available (nicht vorhanden);
RR: Rate Ratio pro 100 Patientenjahren aus negativ-binomialem Regressionsmodell
¹Eigene Berechnung. Das Regressionsmodell basiert auf dem Full Analysis Set. ²Eigene Berechnung:
ANOVA-Modell mit festen Effekten: Behandlung, Geschlecht, Region, Antidiabetes-Behandlung zum
Screening und den Kovariaten Alter und Baseline-Wert. Die Angaben beziehen sich auf das Full Analysis
Set.
†Tag und Nacht: ‡von 00:01 bis 05:59 Uhr inkl.

Relevanter Auszug aus dem Insulin degludec Nutzendossier (Abschnitt 4.3.1.3.4):

Die Blutzuckersenkung unter den Behandlungen Insulin degludec und Insulin glargin war in allen Studien im Anwendungsgebiet vergleichbar. In den zweiarmigen Studien NN1250-3579, NN1250-3586 und NN1250-3586 zeigte sich für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes anhand der MWD [95%-KI] kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungen (0,09 [-0,04;0,22]; 0,11 [-0,03;0,24] bzw. 0,04 [-0,11;0,19]). 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 (von

00:01 bis 05:59 Uhr), als auch weniger schwere Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre als unter Insulin glargin auf (0,83 [0,70;0,98]; 0,64 [0,48;0,86] bzw. 0,14 [0,03;0,70]). 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.

In der dreiarmligen Studie NN1250-3668 zeigte sich für die Änderung des HbA_{1c}-Wertes anhand der MWD [95%-KI] kein statistisch signifikanter Unterschied bei IDeg Flex in den drei Behandlungsarmen IDeg Flex, IDeg OD und IGLar OD etwa gleich große Anteile an Patienten mit bestätigten, nächtlichen bestätigten und schweren Hypoglykämien ergaben.

4.2.5.5. Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

Begründung

Die EMA hat in ihrer Prüfung zur Zulassung die klinischen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Insulin degludec geprüft und durch die Zulassung die Wirksamkeit und Verträglichkeit bescheinigt.

Im Rahmen der Zulassungseinreichung definiert und spezifiziert die EMA die Anforderungen an zahlreiche, detaillierte Analysen zu Subgruppenmerkmalen und Effektmodifikatoren. Die Analysen zu Subgruppenmerkmalen und Effektmodifikatoren wurden gemäß dieser Anforderungen durchgeführt und sind als Teil der Zulassungsunterlagen im Dokument „Common Technical Document Summaries, Insulin degludec, 2.7.4 Summary of Clinical Efficacy“ zu finden.

Gemäß der Prämisse der Konsistenz und Konformität mit den von der EMA definierten Analysen und aufgrund der bereits vorhandenen, detaillierten Analysen in den Zulassungsunterlagen für Insulin degludec wurden im Rahmen des Nutzendossiers keine weiteren Analysen zu Subgruppenmerkmalen und Effektmodifikatoren durchgeführt.

Relevanter Auszug aus dem Insulin degludec Nutzendossier (Abschnitt 4.2.5.5)

Für die Bewertung möglicher Subgruppeneffekte werden zu den im Anwendungsgebiet liegenden Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 die Daten einer zuvor geplanten Meta-Analyse herangezogen. Diese Meta-Analyse schließt auch die in Anwendungsgebiet C (Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD bei Diabetes mellitus Typ 2) liegende Studie NN1250-3582 ein. Darin wurden die Endpunkte „Änderung des HbA_{1c}-Wertes“ und „bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht)“ jeweils in den Subgruppen der Variablen Geschlecht (männlich / weiblich) und Alter (18-65 Jahre / >65-75 Jahre / >75 Jahre) betrachtet.

4.3.1.3.7 Subgruppenanalyse RCT

Siehe Erläuterungen zu Abschnitt 4.2.5.5. Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.

Relevanter Auszug aus dem Insulin degludec Nutzendossier (Abschnitt 4.2.5.5)

A priori geplante Subgruppenanalysen:

In den jeweiligen Protokollen der Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 waren keine zu analysierenden Subgruppenmerkmale oder Subgruppenanalysen vorab definiert und geplant.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Für die Bewertung möglicher Subgruppeneffekte werden zu den im Anwendungsgebiet liegenden Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 die Daten einer zuvor geplanten Meta-Analyse herangezogen. Diese Meta-Analyse schließt auch die in Anwendungsgebiet C (Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD bei Diabetes mellitus Typ 2) liegende Studie NN1250-3582 ein.

Daher ist die Studie NN1250-3582 in Abschnitt 4.3.1.3.7 aufgeführt, findet sich aber nicht in Abschnitt 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien wieder.

Anhang 4-D Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Die unten stehende Tabelle (Tabelle 8) liefert eine Übersicht der Trefferzahl, ausgeschlossene Studien und eingeschlossene Studien.

Tabelle 8: Übersicht der Trefferzahl, ausgeschlossene Studien und eingeschlossene Studien

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Studien Anhang 4-D1	Eingeschlossene Studien Tabelle 4-14
Clinicaltrials.gov	88	84 (Position 1-84)	4
EU-CTR	46	42 (Position 85-126)	4
PharmaNet.Bund	7	7 (Position 127-133)	0
ICTRP	114	109 (Position 134-242)	5

In der Liste der eingeschlossenen Studien (Abschnitt 4.6.) sind 11 Registereinträge zitiert. Die Registereinträge Nr. 78 und Nr. 79 (siehe Tabelle 4-14) fehlen an dieser Stelle. Die betreffenden Registereinträge (Nr.78 und Nr.79) sind für Abschnitt 4.6. zu ergänzen. Bei den fehlenden Zitaten handelt es sich um die Verlängerung der Studie NN1250-3579 (Verlängerung: NN1250-3643):

78.EU-CTR. 2009-015754-38 - Titel: *An extension trial to NN1250-3579 comparing safety and efficacy of NN1250 plus OAD(s) with insulin glargine plus OAD(s) in type 2 diabetes* 0000 12.03.2014. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015754-38

79.ICTRP. EUCTR2009-015754-38-FR - Titel: *An extension trial to NN1250-3579 comparing safety and efficacy of NN1250 plus OAD(s) with insulin glargine plus OAD(s) in type 2 diabetes - BEGIN™: ONCE LONG* 2012 12.03.2014. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015754-38-FR>.

Anhang 4-E Methodik der eingeschlossenen Studien

Für die Bewertung werden zu den im Anwendungsgebiet B liegenden Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 die Daten einer zuvor geplanten Meta-Analyse herangezogen. Diese Meta-Analyse schließt auch die in Anwendungsgebiet C (Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD bei Diabetes mellitus Typ 2) liegende Studie NN1250-3582 ein.

Studie NN1250-3582 ist somit in Anwendungsgebiet B im Rahmen der Meta-Analyse benannt, die Beschreibung der Methodik sowie der Verzerrungsaspekte erfolgt jedoch im Modul zum Anwendungsgebiet C. Die Methodik-Beschreibung zu Studie NN1250-3582 kann Modul 4C, Anhang E, ab Seite 170 entnommen werden.

Anhang 4-F Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Für die Bewertung werden zu den im Anwendungsgebiet liegenden Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 die Daten einer zuvor geplanten Meta-Analyse herangezogen. Diese Meta-Analyse schließt auch die in Anwendungsgebiet C (Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD bei Diabetes mellitus Typ 2) liegende Studie NN1250-3582 ein.

Studie NN1250-3582 ist somit in Anwendungsgebiet B im Rahmen der Meta-Analyse benannt, die Beschreibung der Methodik sowie der Verzerrungsaspekte erfolgt jedoch im Modul zum Anwendungsgebiet C. Die Bewertung der Verzerrungsaspekte zu Studie NN1250-3582 kann Modul 4C, Anhang F, ab Seite 182 entnommen werden.

Die Bewertungsbögen für den Endpunkt „Gemeinsame Betrachtung HbA_{1c}-Hypoglykämien“ findet sich für die Studie NN1250-3582 in Modul 4C auf Seite 188 und für die Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 in Modul 4B auf den Seiten 251, 260, 269, 278.

Modul 4C**4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

Begründung:

Die EMA hat in ihrer Prüfung zur Zulassung die klinischen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Insulin degludec geprüft und durch die Zulassung die Wirksamkeit und Verträglichkeit bescheinigt.

Im Rahmen der Zulassungseinreichung definiert und spezifiziert die EMA die Anforderungen an zahlreiche, detaillierte Analysen zu Subgruppenmerkmalen und Effektmodifikatoren. Die Analysen zu Subgruppenmerkmalen und Effektmodifikatoren wurden gemäß dieser Anforderungen durchgeführt und sind als Teil der Zulassungsunterlagen im Dokument „Common Technical Document Summaries, Insulin degludec, 2.7.4 Summary of Clinical Efficacy“ zu finden.

Gemäß der Prämisse der Konsistenz und Konformität mit den von der EMA definierten Analysen und aufgrund der bereits vorhandenen, detaillierten Analysen in den Zulassungsunterlagen für Insulin degludec wurden im Rahmen des Nutzendossiers keine weiteren Analysen zu Subgruppenmerkmalen und Effektmodifikatoren durchgeführt.

4.3.1.3 Endpunkte RCT**Gesamtmortalität – RCT**

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

Begründung

Die Gesamtmortalität in den konfirmatorischen, klinischen Studien war vergleichbar zwischen Insulin degludec und Komparator. Es konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den einzelnen Studien, studienübergreifend oder in den Studienpopulationen gefunden werden.

Die EMA hat in ihrer Prüfung zur Zulassung die klinischen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Insulin degludec geprüft und durch die Zulassung die Wirksamkeit und Verträglichkeit bescheinigt.

Im Rahmen der Zulassungseinreichung definiert und spezifiziert die EMA die Anforderungen an zahlreiche, detaillierte Analysen zur Mortalität. Die Analysen zur Mortalität wurden gemäß dieser Anforderungen durchgeführt und sind als Teil der

Zulassungsunterlagen im Dokument „Common Technical Document Summaries, Insulin degludec, 2.7.4 Summary of Clinical Safety“ zu finden.

Gemäß der Prämisse der Konsistenz und Konformität mit den von der EMA definierten Analysen und aufgrund der bereits vorhandenen, detaillierten Analysen in den Zulassungsunterlagen für Insulin degludec wurden im Rahmen des Nutzendossiers keine weiteren Analysen zur Mortalität durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung in Anwendungsgebiet C wurde eine direkt vergleichende Studie herangezogen. Da nur eine Studie (NN1250-3582) vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Relevanter Auszug aus dem Insulin degludec Nutzendossier (Abschnitt 4.3.1.3.8):

Bezüglich der Gesamtmortalität zeigen die Ergebnisse der Studie NN1250-3582 keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Insulin degludec- und dem Insulin glargin-Arm an (OR [95%-KI]: 1,34 [0,28; 6,34]; p=0,7146).

Änderung des HbA_{1c}-Wertes – RCT

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

Begründung:

Alle Studien waren als Treat-to-Target-Design geplant worden, um Insulinprodukte vergleichen zu können. Die FDA Guideline zur Entwicklung von Insulinprodukten definiert: „Test- und Vergleichsgruppe sollen zu gleichen Zielen titriert werden. Gleiche glykämische Kontrolle (Test auf Nichtunterlegenheit zur Referenz) soll erreicht werden, damit Vergleiche zwischen den Gruppen bezüglich Frequenz und Schwere der Hypoglykämien in abschließenden Risk-Benefit Evaluierungen möglich werden.“

Aufgrund dieses Studiendesigns war nicht mit einem Unterschied für den HbA_{1c}-Wert zwischen den Behandlungsgruppen zu rechnen. Das primäre Endziel (Non-inferiority in HbA_{1c}) wurde in allen Studien erreicht.

Für die Nutzenbewertung in Anwendungsgebiet C wurde eine direkt vergleichende Studie herangezogen. Da nur eine Studie (NN1250-3582) vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Hypoglykämien – RCT

Die Abbildungen zur Hypoglykämie Metaanalyse sind eingefügt.

In einer prospektiv geplanten Meta-Analyse, in der die Daten aller klinischen Treat-to-target-Phase-III-Studien von Insulin degludec versus Insulin glargin gepoolt wurden, zeigte sich, dass in der gesamten Patientenpopulation (T1DM und T2DM gemeinsam) und über die gesamte Beobachtungsdauer die Häufigkeit aller bestätigten Hypoglykämien signifikant um 9% (Risk Ratio (RR) 0,91 [0,83;0,99]) (bedingt durch einen Vorteil bei T2DM) und die Häufigkeiten an bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden um 26% reduziert wurde (RR 0,74 [0,65;0,85]).

	Geschätztes Verhältnis der Hypoglykämie Rate* (95% Konfidenz Interval)		
	Insulin-naïve T2DM	T2DM	T1DM
IDeg/IGlar (n)[†]	1290/632	2262/1110	637/321
Bestätigte Hypoglykämien			
Gesamte Studiendauer	0.83 [0.70;0.98] [‡]	0.83 [0.74;0.94] [‡]	1.10 [0.96;1.26]
Titrationphase	0.95 [0.76;1.18]	0.92 [0.80;1.05]	1.14 [1.00;1.30]
Erhaltungsphase	0.72 [0.58;0.88] [‡]	0.75 [0.66;0.87] [‡]	1.02 [0.88;1.19]
Nächtliche bestätigte Hypoglykämien			
Gesamte Studiendauer	0.64 [0.48;0.86] [‡]	0.68 [0.57;0.82] [‡]	0.83 [0.69;1.00]
Titrationphase	0.90 [0.60;1.36]	0.81 [0.64;1.02]	0.88 [0.72;1.08]
Erhaltungsphase	0.51 [0.36;0.72] [‡]	0.62 [0.49;0.78] [‡]	0.75 [0.60;0.94] [‡]
Schwere Hypoglykämien			
Gesamte Studiendauer	0.14 [0.03;0.70] [‡]	0.81 [0.42;1.56]	1.12 [0.68;1.86]

IDeg, Insulin degludec; IGlar, Insulin glargin; T1DM, Typ 1 Diabetes Mellitus; T2DM, Typ 2 Diabetes Mellitus

*Geschätztes Verhältnis der Hypoglykämie Rate IDeg/IGlar, [†] Beide 1x Tag injiziert (Once daily); [‡] Signifikant niedrigeres Risiko mit Insulin degludec (basierend auf dem 95% Konfidenzintervall)

	Geschätztes Verhältnis der Hypoglykämie Rate* (95% Konfidenz Interval)
	Pooled T1D and T2D
IDeg / IGLar (n) [†]	2899 / 1431
Bestätigte Hypoglykämien	
Gesamte Studiendauer	0.91 [0.83; 0.99] [‡]
Titrationphase	1.00 [0.90; 1.10]
Erhaltungsphase	0.84 [0.75; 0.93] [‡]
Nächtliche bestätigte Hypoglykämien	
Gesamte Studiendauer	0.74 [0.65; 0.85] [‡]
Titrationphase	0.86 [0.74; 1.00] [‡]
Erhaltungsphase	0.68 [0.58; 0.80] [‡]
Schwere Hypoglykämien	
Gesamte Studiendauer	0.98 [0.66; 1.45]

IDeg, Insulin degludec; IGLar, Insulin glargin; T1DM, Typ 1 Diabetes Mellitus; T2DM, Typ 2 Diabetes Mellitus

*Geschätztes Verhältnis der Hypoglykämie Rate IDeg/IGlar, † Beide 1x Tag injiziert (Once daily); ‡ Signifikant niedrigeres Risiko mit Insulin degludec (basierend auf dem 95% Konfidenzintervall)

Forrest Plot Hypoglykämien: Einzelne Studien und Analysegruppen

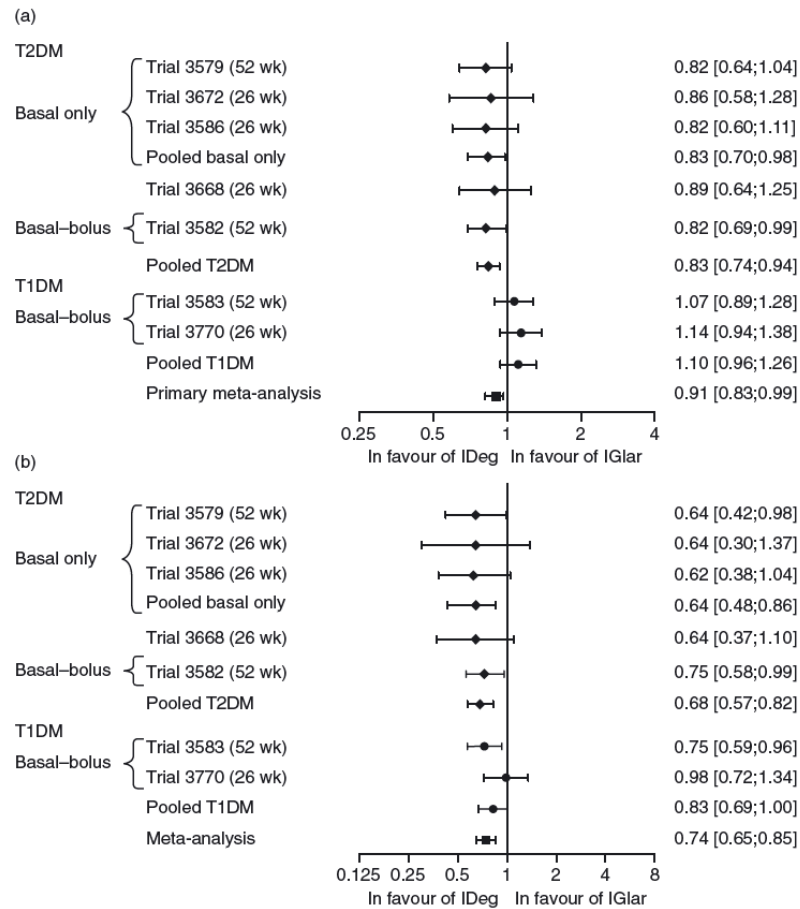


Figure 1. Estimated rate ratios (IDeg/IGlar) and 95% confidence intervals of (a) overall confirmed hypoglycaemic episodes and (b) nocturnal confirmed hypoglycaemic episodes for individual trials.

Relevanter Auszug aus dem Insulin degludec Nutzendossier (Abschnitt 4.3.1.3.3):

Die Rate der bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) war unter der Insulin degludec-Therapie (-18% geringeres Risiko) statistisch signifikant niedriger als unter der Insulin glargin-Therapie (RR [95%-KI]: 0,82 [0,69;0,99]; p=0,0359). Ebenso war die Rate der nächtlichen bestätigten Hypoglykämien (Anzahl pro 100 Patientenjahre) unter Insulin degludec (-25% geringeres Risiko) statistisch signifikant niedriger als unter Insulin glargin (RR [95%-KI]: 0,75 [0,58;0,99]; p=0,0399). Die Rate an schweren Hypoglykämien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95%-KI]: 1,12 [0,53;2,34]; p=0,7698).

Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien – RCT

Eine Meta-Analyse für die Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien wurde nicht durchgeführt.

Begründung:

- Aufgrund des Treat-to-target Designs der Studien war nicht mit einem Unterschied für den HbA_{1c}-Wert zwischen den Behandlungsgruppen zu rechnen. Das primäre Endziel (Nicht-Unterlegenheit in HbA_{1c}) wurde in allen Studien erreicht.
- Als Evidenz zu den Hypoglykämien wurden die meta-analytischen Ergebnisse von Ratner et al. herangezogen. Diese zeigte einen signifikanten Vorteil von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin.

Da durch das Treat-to-target Designs der Studien kein Unterschied für den HbA_{1c}-Wert zwischen den Behandlungsgruppen darzustellen ist, ergibt sich für die gemeinsame Betrachtung von HbA_{1c} und Hypoglykämien keine, über die alleinige Betrachtung von Hypoglykämien hinausgehende, zusätzliche Evidenz

Für die Nutzenbewertung in Anwendungsgebiet C wurde eine direkt vergleichende Studie herangezogen. Da nur eine Studie (NN1250-3582) vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Relevanter Auszug aus dem Insulin degludec Nutzendossier (Abschnitt 4.3.1.3.4):

Bei einer mit Insulin glargin vergleichbaren Blutzuckersenkung (HbA_{1c}; MWD [95%-KI]: 0,08 [-0,05;0,21]) traten unter Insulin degludec signifikant weniger bestätigte Hypoglykämien (Tag und Nacht) pro 100 Patientenjahre (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) pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,75 [0,58;0,99]; p=0,0399) auf. Der Anteil an Patienten mit mindestens einer nächtlichen bestätigten Hypoglykämie während des Behandlungszeitraumes war im Insulin degludec-Arm (39,6%) geringer als der im Insulin glargin-Arm (47,4%).

Unerwünschte Ereignisse – RCT

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

Begründung

Die Rate an AEs in den konfirmatorischen, klinischen Studien war vergleichbar zwischen Insulin degludec und Komparator. Es konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den einzelnen Studien, studienübergreifend oder in den Studienpopulationen gefunden werden.

Die EMA hat in ihrer Prüfung zur Zulassung die klinischen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Insulin degludec geprüft und durch die Zulassung die Wirksamkeit und Verträglichkeit bescheinigt.

Im Rahmen der Zulassungseinreichung definiert und spezifiziert die EMA die Anforderungen an zahlreiche, detaillierte Analysen zu AEs. Die Analysen zu AEs wurden gemäß dieser Anforderungen durchgeführt und sind als Teil der Zulassungsunterlagen im Dokument „Common Technical Document Summaries, Insulin degludec, 2.7.4 Summary of Clinical Safety“ zu finden.

Gemäß der Prämisse der Konsistenz und Konformität mit den von der EMA definierten Analysen und aufgrund der bereits vorhandenen, detaillierten Analysen in den Zulassungsunterlagen für Insulin degludec wurden im Rahmen des Nutzendossiers keine weiteren Analysen zu AEs durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung in Anwendungsgebiet C wurde eine direkt vergleichende Studie herangezogen. Da nur eine Studie(NN1250-3582) vorliegt, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

SF-36 Meta-analyse BB T2D

Es wurde nur eine Studie in T2DM Basal Bolus durchgeführt; daher ist die meta-analyse identisch mit den Ergebnissen der Studie NN1250-3582.

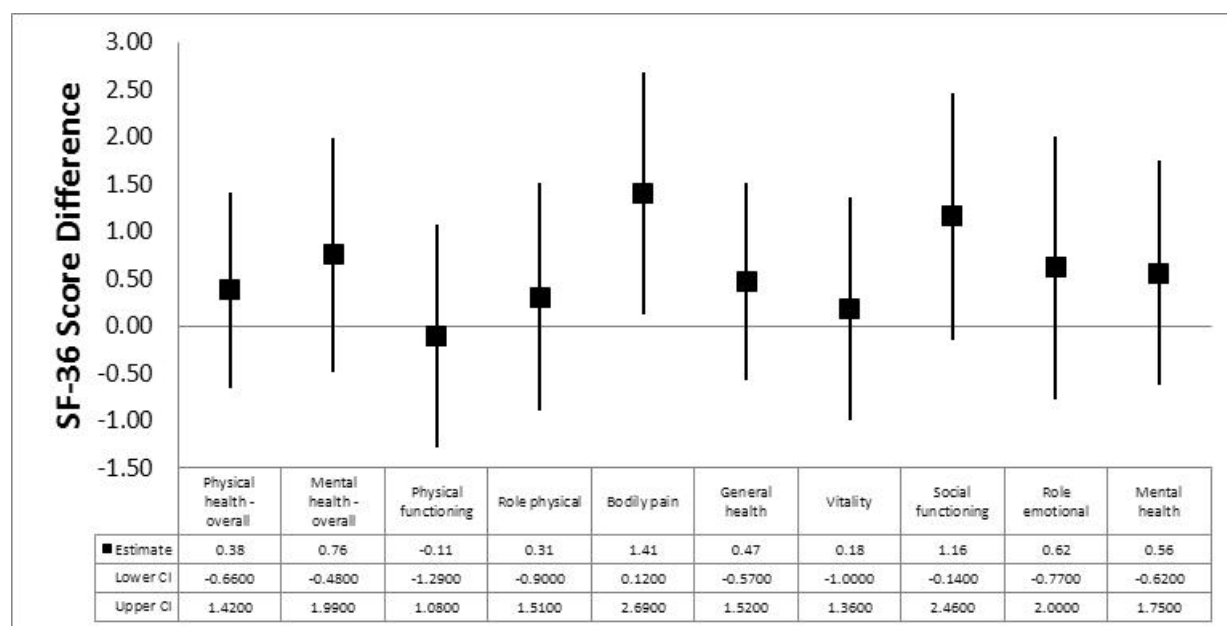
Für den Subscore „körperliche Schmerzen“ der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ zeigte sich in der Studie NN1250-3582 eine mittlere Veränderung von -0,19 in der Insulin degludec-Gruppe und -1,36 in der Insulin glargin-Gruppe. Diese mittleren Veränderungen waren statistisch signifikant voneinander verschieden, so dass bezüglich der körperlichen Schmerzen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Insulin degludec-Behandlung gegenüber der Insulin glargin-Behandlung angezeigt wurde (MWD [95%-KI]: 1,41 [0,12;2,69]; $p=0,0320$). Desweiteren zeigte sich ein Trend zur Besserung Bewertung von Insulin degludec in den anderen Subscores und Gesamtscores der Domänen mit Ausnahme des Subscores „Physical functioning“ mit Trend zur besseren Bewertung von Insulin glargin.(Tabelle 9 und Abbildung 2)

Tabelle 9: HRQoL Metaanalyse T2DM Basal Bolus: Geschätzter Behandlungsunterschied IDeg/IGlar

	Estimated treatment contrast (IDeg/IGlar)	
	Estimate	95% CI
Physical component score	0.38	[-0.66; 1.42]
Physical functioning	-0.11	[-1.29; 1.08]
Role physical	0.31	[-0.90; 1.51]
Bodily pain	1.41	[0.12; 2.69]*
General health	0.47	[-0.57; 1.52]
Mental component score	0.76	[-0.48; 1.99]
Vitality	0.18	[-1.00; 1.36]
Social functioning	1.16	[-0.14; 2.46]
Role emotional	0.62	[-0.77; 2.00]
Mental health	0.56	[-0.62; 1.75]

* Signifikanter Unterschied mit Vorteil von IDeg vs IGlar.

Abbildung 2: SF-36 Domänen Wertungen: Behandlungsunterschied zwischen IDeg and IGlar (T2DM BB)



Endpunkte wurden mit einem ANOVA Modell analysiert (feste Faktoren: Behandlungsarm, Geschlecht, Region, Antidiabetes-Therapie beim Screening sowie die Kovariablen Alter und Score des Ausgangswerts)

Relevanter Auszug aus dem Insulin degludec Nutzendossier (Abschnitt 4.3.1.3.6)

Die Ergebnisse zur Lebensqualität in der Studie NN1250-3582 zeigten keine Unterschiede zwischen der Insulin degludec- und der Insulin glargin-Behandlung bezüglich der Domäne „psychisches Wohlbefinden“ aus dem Fragebogen SF-36. Für die Patienten unter Insulin degludec ergab sich über die gesamte Studiendauer eine mittlere Veränderung von 0,89. Für mit Insulin glargin behandelte Patienten zeigte

sich die mittlere Veränderung von -0,07. Der Behandlungseffekt zeigte für das psychische Wohlbefinden insgesamt eine positive Entwicklung für Patienten mit Insulin degludec-Behandlung an. Dieser Unterschied zwischen dem Insulin degludec- und dem Insulin glargin-Arm war statistisch nicht signifikant (MWD [95%-KI]: 0,76 [-0,48;1,99]; $p=0,2288$).

Auch für alle Subscores des psychischen Wohlbefindens (Vitalität, Soziale Funktion, Emotionale Rollenfunktion, Psychische Gesundheit) ergaben sich anhand der MWD keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen mit Insulin degludec und Insulin glargin behandelten Patienten, es ist jedoch ein positiver Trend für Insulin degludec in den Subscores zu beobachten.

Der Gesamtscore für „körperliches Wohlbefinden“ wies in der Studie NN1250-3582 keinen Unterschied zwischen dem Insulin degludec- und dem Insulin glargin-Behandlungsarm auf. Für Patienten im Insulin degludec-Arm ergab sich eine mittlere Veränderung von -0,64 und im Insulin glargin-Arm eine mittlere Veränderung von -0,84. Der Behandlungseffekt zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden mittleren Veränderungen in der Lebensqualität von Insulin degludec und Insulin glargin Patienten an (MWD [95%-KI]: 0,38 [-0,66;1,42]; $p=0,4731$).

Für den Subscore „körperliche Schmerzen“ zeigte sich in der Studie NN1250-3582 eine mittlere Veränderung von -0,19 in der Insulin degludec-Gruppe und -1,36 in der Insulin glargin-Gruppe. Diese mittleren Veränderungen waren statistisch signifikant voneinander verschieden, so dass bezüglich der körperlichen Schmerzen ein statistisch signifikanter Vorteil für die Insulin degludec-Behandlung gegenüber der Insulin glargin-Behandlung angezeigt wurde (MWD [95%-KI]: 1,41 [0,12;2,69]; $p=0,0320$).

Die weiteren Subscores zum körperlichen Wohlbefinden, körperliche Funktion, körperliche Rollenfunktion sowie allgemeine Gesundheit, ergaben keine statistisch signifikant verschiedenen Behandlungseffekte zwischen der Insulin degludec- und der Insulin glargin-Behandlung.

4.3.1.3.7 Subgruppenanalyse RCT

Siehe Erläuterungen zu Abschnitt 4.2.5.5. Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Für die Bewertung werden zu der im Anwendungsgebiet C liegenden Studie NN1250-3582 die Daten einer zuvor geplanten Meta-Analyse herangezogen. Diese Meta-Analyse schließt auch die in Anwendungsgebiet B (Kombination mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD bei Diabetes mellitus Typ 2) liegenden Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 ein.

Diese Studien sind somit in Anwendungsgebiet C im Rahmen der Meta-Analyse benannt, die Beschreibung der Methodik sowie der Verzerrungsaspekte erfolgt jedoch im Modul zum Anwendungsgebiet B.

Anhang 4-D Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Die unten stehende Tabelle (Tabelle 10) liefert eine Übersicht der Trefferzahl, ausgeschlossene Studien und eingeschlossene Studien.

Tabelle 10: Übersicht der Trefferzahl, ausgeschlossene Studien und eingeschlossene Studien

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Studien Anhang 4-D1	Eingeschlossene Studien Tabelle 4-18
Clinicaltrials.gov	88	87 (Position 1-87)	1
EU-CTR	46	44 (Position 88-131)	2
PharmaNet.Bund	7	7 (Position 132-138)	0
ICTRP	114	113 (139-251)	1

Anhang 4-E Methodik der eingeschlossenen Studien

Für die Bewertung werden zu der im Anwendungsgebiet C liegenden Studie NN1250-3582 die Daten einer zuvor geplanten Meta-Analyse herangezogen. Diese Meta-Analyse schließt auch die in Anwendungsgebiet B liegenden Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 ein.

Diese Studien sind somit in Anwendungsgebiet C im Rahmen der Meta-Analyse benannt, die Beschreibung der Methodik sowie der Verzerrungsaspekte erfolgt jedoch im Modul zum Anwendungsgebiet B. Die Methodikbeschreibung für diese Studien sind in Modul 4B, Anhang E zu finden:

- Studie NN1250-3579: Seite 207ff
- Studie NN1250-3586: Seite 216ff
- Studie NN1250-3668: Seite 225ff
- Studie NN1250-3672: Seite 235ff

Anhang 4-F Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Für die Bewertung werden zu der im Anwendungsgebiet C liegenden Studie NN1250-3582 die Daten einer zuvor geplanten Meta-Analyse herangezogen. Diese Meta-Analyse schließt auch die in Anwendungsgebiet B liegenden Studien NN1250-3579, NN1250-3586, NN1250-3668 und NN1250-3672 ein.

Diese Studien sind somit in Anwendungsgebiet C im Rahmen der Meta-Analyse benannt, die Beschreibung der Methodik sowie der Verzerrungsaspekte erfolgt jedoch im Modul zum Anwendungsgebiet B. Die Bewertung der Verzerrungsaspekte für diese Studien sind in Modul 4B, Anhang F zu finden:

- Studie NN1250-3579: Seite 245ff
- Studie NN1250-3586: Seite 254ff
- Studie NN1250-3668: Seite 263ff
- Studie NN1250-3672: Seite 272ff

Modul 4D**4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

Begründung

Die EMA hat in ihrer Prüfung zur Zulassung die klinischen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Insulin degludec geprüft und durch die Zulassung die Wirksamkeit und Verträglichkeit bescheinigt.

Im Rahmen der Zulassungseinreichung definiert und spezifiziert die EMA die Anforderungen an zahlreiche, detaillierte Analysen zu Subgruppenmerkmalen und Effektmodifikatoren. Die Analysen zu Subgruppenmerkmalen und Effektmodifikatoren wurden gemäss dieser Anforderungen durchgeführt und sind als Teil der Zulassungsunterlagen im Dokument „Common Technical Document Summaries, Insulin degludec, 2.7.4 Summary of Clinical Efficacy“ zu finden.

Gemäss der Prämisse der Konsistenz und Konformität mit den von der EMA definierten Analysen und aufgrund der bereits vorhandenen, detaillierten Analysen in den Zulassungsunterlagen für Insulin degludec wurden im Rahmen des Nutzendossiers keine weiteren Analysen zu Subgruppenmerkmalen und Effektmodifikatoren durchgeführt.

4.3.1.3 Endpunkte RCT**Gesamtmortalität – RCT**

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

Begründung

Die Gesamtmortalität in den konfirmatorischen, klinischen Studien war vergleichbar zwischen Insulin degludec und Komparator. Es konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den einzelnen Studien, studienübergreifend oder in den Studienpopulationen gefunden werden.

Die EMA hat in ihrer Prüfung zur Zulassung die klinischen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Insulin degludec geprüft und durch die Zulassung die Wirksamkeit und Verträglichkeit bescheinigt.

Im Rahmen der Zulassungseinreichung definiert und spezifiziert die EMA die Anforderungen an zahlreiche, detaillierte Analysen zur Mortalität. Die Analysen zur Mortalität wurden gemäss dieser Anforderungen durchgeführt und sind als Teil der

Zulassungsunterlagen im Dokument „Common Technical Document Summaries, Insulin degludec, 2.7.4 Summary of Clinical Safety“ zu finden.

Gemäss der Prämisse der Konsistenz und Konformität mit den von der EMA definierten Analysen und aufgrund der bereits vorhandenen, detaillierten Analysen in den Zulassungsunterlagen für Insulin degludec wurden im Rahmen des Nutzendossiers keine weiteren Analysen zur Mortalität durchgeführt.

Relevanter Auszug aus dem Insulin degludec Nutzendossier (Abschnitt 4.3.1.3.8):

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtmortalität zeigen die Ergebnisse aus den Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (NN1250-3583 OR [95%-KI]: 0,65 [0,06;7,23]; p=0,73 und NN1250-3770 OR [95%-KI]: 2,95 [0,12;72,83]; p=0,51).

Änderung des HbA_{1c}-Wertes – RCT

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

Begründung:

Alle Studien waren als Treat-to-Target-Design geplant worden, um Insulinprodukte vergleichen zu können. Die FDA Guideline zur Entwicklung von Insulinprodukten definiert: „Test- und Vergleichsgruppe sollen zu gleichen Zielen titriert werden. Gleiche glykämische Kontrolle (Test auf Nichtunterlegenheit zur Referenz) soll erreicht werden, damit Vergleiche zwischen den Gruppen bezüglich Frequenz und Schwere der Hypoglykämien in abschließenden Risk-Benefit Evaluierungen möglich werden.“

Aufgrund dieses Studiendesigns war nicht mit einem Unterschied für den HbA_{1c}-Wert zwischen den Behandlungsgruppen zu rechnen. Das primäre Endziel (Non-inferiority in HbA_{1c}) wurde in allen Studien erreicht.

Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Hypoglykämien – RCT

Die Abbildungen zur Hypoglykämie Metaanalyse sind eingefügt.

In einer prospektiv geplanten Meta-Analyse, in der die Daten aller klinischen Treat-to-target-Phase-III-Studien von Insulin degludec versus Insulin glargin gepoolt wurden, zeigte sich, dass in der gesamten Patientenpopulation (T1DM und T2DM gemeinsam) und über die gesamte Beobachtungsdauer die Häufigkeit aller bestätigten Hypoglykämien signifikant um 9% (Risk Ratio (RR) 0,91 [0,83;0,99]) (bedingt durch einen Vorteil bei T2DM) und die Häufigkeiten an bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden um 26% reduziert wurde (RR 0,74 [0,65;0,85]).

	Geschätztes Verhältnis der Hypoglykämie Rate* (95% Konfidenz Interval)		
	Insulin-naïve T2DM	T2DM	T1DM
IDeg/IGlar (n)[†]	1290/632	2262/1110	637/321
Bestätigte Hypoglykämien			
Gesamte Studiendauer	0.83 [0.70;0.98] [‡]	0.83 [0.74;0.94] [‡]	1.10 [0.96;1.26]
Titrationphase	0.95 [0.76;1.18]	0.92 [0.80;1.05]	1.14 [1.00;1.30]
Erhaltungsphase	0.72 [0.58;0.88] [‡]	0.75 [0.66;0.87] [‡]	1.02 [0.88;1.19]
Nächtliche bestätigte Hypoglykämien			
Gesamte Studiendauer	0.64 [0.48;0.86] [‡]	0.68 [0.57;0.82] [‡]	0.83 [0.69;1.00]
Titrationphase	0.90 [0.60;1.36]	0.81 [0.64;1.02]	0.88 [0.72;1.08]
Erhaltungsphase	0.51 [0.36;0.72] [‡]	0.62 [0.49;0.78] [‡]	0.75 [0.60;0.94] [‡]
Schwere Hypoglykämien			
Gesamte Studiendauer	0.14 [0.03;0.70] [‡]	0.81 [0.42;1.56]	1.12 [0.68;1.86]

	Geschätztes Verhältnis der Hypoglykämie Rate* (95% Konfidenz Interval)
	Pooled T1D and T2D
IDeg / IGlar (n)[†]	2899 / 1431
Bestätigte Hypoglykämien	
Gesamte Studiendauer	0.91 [0.83; 0.99] [‡]
Titrationphase	1.00 [0.90; 1.10]
Erhaltungsphase	0.84 [0.75; 0.93] [‡]
Nächtliche bestätigte Hypoglykämien	
Gesamte Studiendauer	0.74 [0.65; 0.85] [‡]
Titrationphase	0.86 [0.74; 1.00] [‡]
Erhaltungsphase	0.68 [0.58; 0.80] [‡]
Schwere Hypoglykämien	
Gesamte Studiendauer	0.98 [0.66; 1.45]

IDeg, Insulin degludec; IGlar, Insulin glargin; T1DM, Typ 1 Diabetes Mellitus; T2DM, Typ 2 Diabetes Mellitus

*Geschätztes Verhältnis der Hypoglykämie Rate IDeg/IGlar, [†] Beide 1x Tag injiziert (Once daily); [‡] Signifikant niedrigeres Risiko mit Insulin degludec (basierend auf dem 95% Konfidenzintervall)

Forrest Plot Hypoglykämien: Einzelne Studien und Analysegruppen

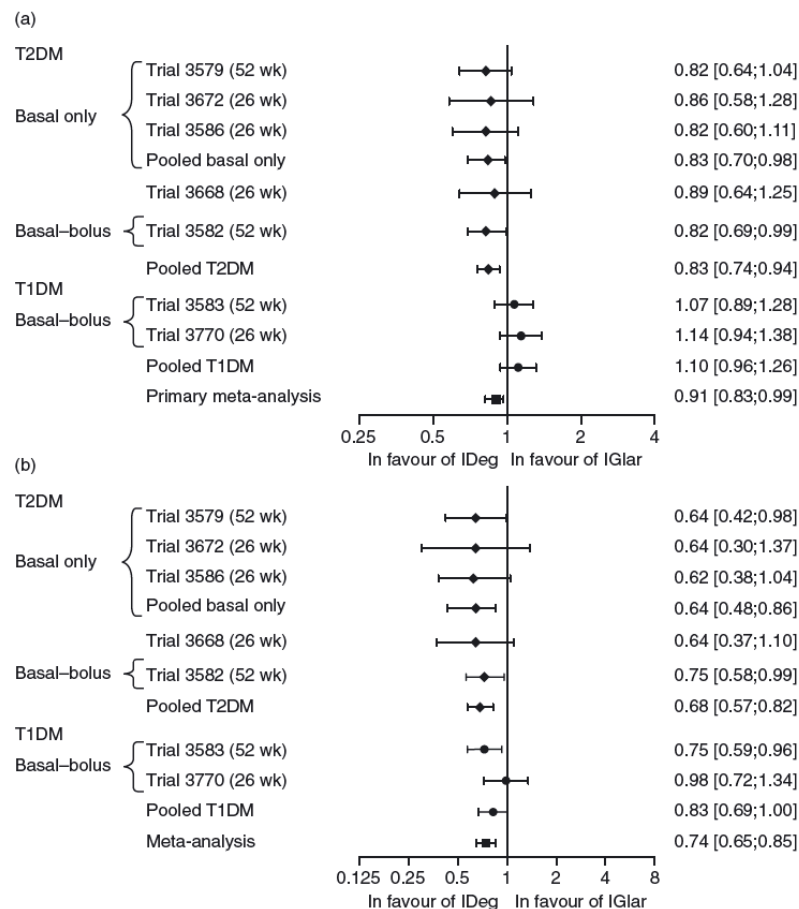


Figure 1. Estimated rate ratios (IDeg/IGlar) and 95% confidence intervals of (a) overall confirmed hypoglycaemic episodes and (b) nocturnal confirmed hypoglycaemic episodes for individual trials.

Relevanter Auszug aus dem Insulin degludec Nutzendossier (Abschnitt 4.3.1.3.3):

In beiden Studie NN1250-3583 war der Anteil Patienten mit bestätigten Hypoglykämien (Tag und Nacht) in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (IDeg 95,6%, IGLar 95,5%). Im IDeg Flex-Arm der Studie NN1250-3770 lag der Anteil Patienten mit bestätigten Hypoglykämien (Tag und Nacht) unter IDeg bei 93,9%, unter IGLar bei 96,9%. In beiden Studien war die Rate der Ereignisse in beiden Armen vergleichbar ($p=ns$) (NN1250-3583: RR [95%-KI]:1,07 [0,89;1,28], $p=0,4849$; NN1250-3770 Flex: RR [95%-KI]: 1,03 [0,85;1,26], $p=0,4978$).

In beiden Studien NN1250-3583 und NN1250-3770 traten nächtliche bestätigte Hypoglykämien (von 00:01 bis 05:59 Uhr inkl.) bei IDeg-Patienten im Vergleich zu IGLar-Patienten seltener auf. Pro 100 Patientenjahre waren in der Studie NN1250-3583 unter IDeg-Behandlung (IGlar-Behandlung) insgesamt 441 (586) nächtliche bestätigte Hypoglykämien zu verzeichnen. In der Studie NN1250-3770 wurden im IDeg Flex-Arm 623 (IDeg-Arm OD 961) pro 100 Patientenjahre und im IGLar-Arm 996 pro 100 Patientenjahre dokumentiert. Beide Studien signalisieren einen statistisch signifikanten Vorteil (NN1250-3583: -25%, NN1250-3770 Flex: -40%) von Insulin degludec

gegenüber Insulin glargin (NN1250-3583: RR [95%-KI]: 0,75 [0,59;0,96]; p=0,0211, NN1250-3770: RR [95%-KI]: 0,60 [0,44;0,82]; p=0,0028).

Der Anteil der schweren Hypoglykämien war studienübergreifend gering und in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (NN1250-3583: RR [95%-KI]: 1,38 [0,72;2,64], p=0,3358, NN1250-3770: RR [95%-KI]: 0,89 [0,40;1,99], p=0,8811)

Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien – RCT

Eine Meta-Analyse für die Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien wurde nicht durchgeführt.

Begründung:

- Aufgrund des Treat-to-target Designs der Studien war nicht mit einem Unterschied für den HbA_{1c}-Wert zwischen den Behandlungsgruppen zu rechnen. Das primäre Endziel (Nicht-Unterlegenheit in HbA_{1c}) wurde in allen Studien erreicht.
- Als Evidenz zu den Hypoglykämien wurden die meta-analytischen Ergebnisse von Ratner et al. herangezogen. Diese zeigte einen signifikanten Vorteil von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin.

Da durch das Treat-to-target Designs der Studien kein Unterschied für den HbA_{1c}-Wert zwischen den Behandlungsgruppen darzustellen ist, ergibt sich für die gemeinsame Betrachtung von HbA_{1c} und Hypoglykämien keine, über die alleinige Betrachtung von Hypoglykämien hinausgehende, zusätzliche Evidenz

Relevanter Auszug aus dem Insulin degludec Nutzendossier (Abschnitt 4.3.1.3.4):

Studie NN1250-3583

Bei einer mit IGlar geschätzten vergleichbaren Blutzuckersenkung (HbA_{1c}; MWD [95%-KI]: -0,0150% [-0,1437;0,1138]; p=0,8192) traten unter IDeg signifikant weniger (-25%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,75 [0,59;0,96]; p=0,0211) auf.

Studie NN1250-3770

Im Fall der Studie NN1250-3770 traten bei einer vergleichbaren Blutzuckersenkung (MWD (SD) IDeg: -0,41 (0,7) vs. IGlar: -0,58 (0,7) unter IDeg Flex ebenfalls signifikant weniger (-40%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,60 [0,44;0,82]; p=0,0028) auf.

Unerwünschte Ereignisse – RCT

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt.

Begründung

Die Rate an AEs in den konfirmatorischen, klinischen Studien war vergleichbar zwischen Insulin degludec und Komparator. Es konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den einzelnen Studien, studienübergreifend oder in den Studienpopulationen gefunden werden.

Die EMA hat in ihrer Prüfung zur Zulassung die klinischen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Insulin degludec geprüft und durch die Zulassung die Wirksamkeit und Verträglichkeit bescheinigt.

Im Rahmen der Zulassungseinreichung definiert und spezifiziert die EMA die Anforderungen an zahlreiche, detaillierte Analysen zu AEs. Die Analysen zu AEs wurden gemäß dieser Anforderungen durchgeführt und sind als Teil der Zulassungsunterlagen im Dokument „Common Technical Document Summaries, Insulin degludec, 2.7.4 Summary of Clinical Safety“ zu finden.

Gemäß der Prämisse der Konsistenz und Konformität mit den von der EMA definierten Analysen und aufgrund der bereits vorhandenen, detaillierten Analysen in den Zulassungsunterlagen für Insulin degludec wurden im Rahmen des Nutzendossiers keine weiteren Analysen zu AEs durchgeführt.

SF-36 in T1D

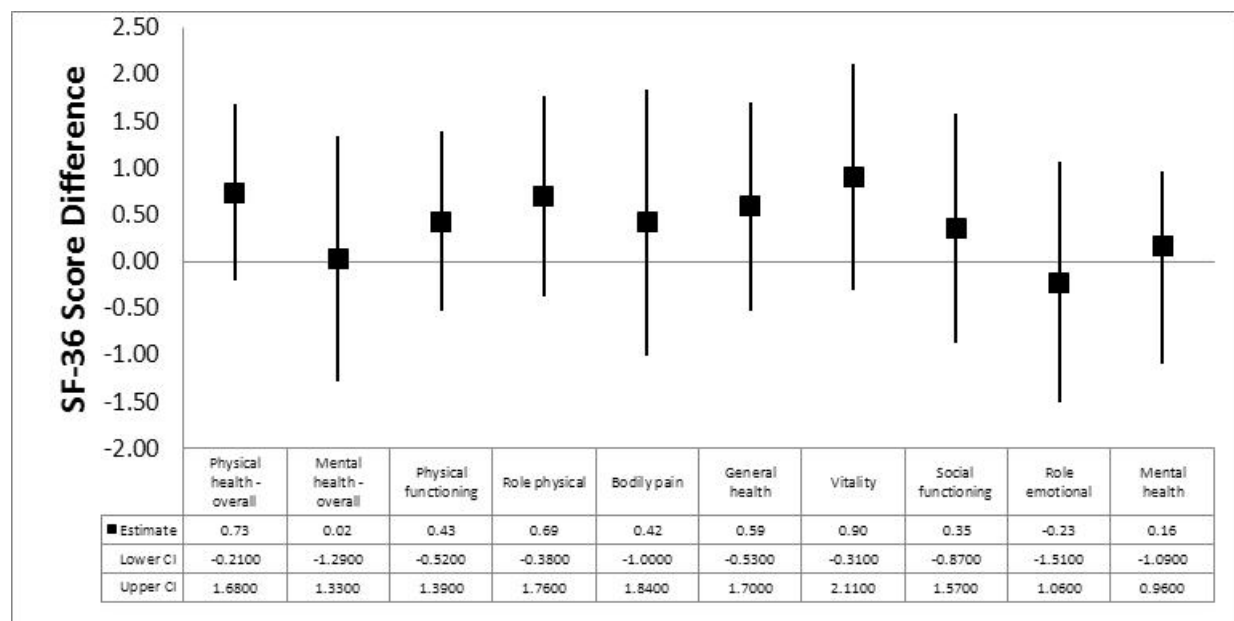
In der Analyse des Behandlungsunterschied bzgl Lebensqualität zeigt sich ein Trend zur besseren Bewertung von Insulin degludec zu Insulin glargin in 7 von 8 Subscores und den beiden Gesamtscores (Domänen). Diese Unterschiede waren allerdings nicht statistisch signifikant (Tabelle 11 und Abbildung 3)

Tabelle 11 HRQoL Metaanalyse T1DM Basal Bolus: Geschätzter Behandlungsunterschied IDeg/IGlar

	Estimated treatment contrast (IDeg/IGlar)	
	Estimate	95% CI
Physical component score	0.73	[-0.21; 1.68]
Physical functioning	0.43	[-0.52; 1.39]
Role physical	0.69	[-0.38; 1.76]
Bodily pain	0.42	[-1.00; 1.84]
General health	0.59	[-0.53; 1.70]
Mental component score	0.02	[-1.29; 1.33]
Vitality	0.90	[-0.31; 2.11]
Social functioning	0.35	[-0.87; 1.57]
Role emotional	-0.23	[-1.51; 1.06]
Mental health	0.16	[-1.09; 1.42]

* Signifikanter Unterschied mit Vorteil von IDeg vs IGlar.

Abbildung 3: SF-36 Domänen Wertungen: Behandlungsunterschied zwischen IDeg and IGlar (T1DM)



Endpunkte wurden mit einem ANOVA Modell analysiert (feste Faktoren: Behandlungsarm, Geschlecht, Region, Antidiabetes-Therapie beim Screening sowie die Kovariablen Alter und Score des Ausgangswerts)

4.3.1.3 Tabelle Matrix der Endpunkte

Tabelle 4-21 des Nutzendossiers muss korrigiert werden. Lebensqualität (SF36) wurde in der Studie NN1250-3770 nicht erhoben. Die korrigierte Tabelle ist eingefügt

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität			Lebensqualität (SF-36)
		HbA _{1c}	Hypoglykämien	Unerwünschte Ereignisse	
NN1250-3583	ja	ja	ja	ja	ja
NN1250-3770	ja	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.4 Endpunkte Gemeinsame Betrachtung von HbA_{1c} und Hypoglykämien

Die Tabelle (Tabelle 12) zur Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien – RCT ist eingefügt

Relevanter Auszug aus dem Insulin degludec Nutzendossier (Abschnitt 4.3.1.3.4):

Studie NN1250-3583

Bei einer mit IGlär geschätzten vergleichbaren Blutzuckersenkung (HbA_{1c}; MWD [95%-KI]: -0,0150% [-0,1437;0,1138]; p=0,8192) traten unter IDeg signifikant weniger (-25%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,75 [0,59;0,96]; p=0,0211) auf.

Studie NN1250-3770

Im Fall der Studie NN1250-3770 traten bei einer vergleichbaren Blutzuckersenkung (MWD (SD) IDeg: -0,41 (0,7) vs. IGlär: -0,58 (0,7) unter IDeg Flex ebenfalls signifikant weniger (-40%) nächtliche bestätigte Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre (RR [95%-KI]: 0,60 [0,44;0,82]; p=0,0028) auf.

Tabelle 12: Gemeinsame Betrachtung der Änderung des HbA_{1c}-Wertes und der Hypoglykämien – RCT

Studie	Hypo- glykämie	Hypoglykämien Behandlungseffekt ¹ IDeg vs. IGlar		HbA _{1c} Behandlungseffekt ² IDeg vs. IGlar
		RR [95%-KI]	p-Wert	MWD [95%-KI]
NN1250-3583	bestätigt [†]	1,07 [0,89;1,28]	0,4849	-0,02 [-0,14;0,11]
	nächtlich bestätigt [‡]	0,75 [0,59;0,96]	0,0211	
	schwer	1,38 [0,72;2,64]	0,3358	
NN1250-3770	bestätigt [†]	n.a.	n.a.	n.a.
	nächtlich bestätigt [‡]	n.a.	n.a.	
	schwer	n.a.	n.a.	
NN1250-3770 Flex*	bestätigt [†]	1,03 [0,85;1,26]	0,4978	0,17 [0,04;0,30]
	nächtlich bestätigt [‡]	0,60 [0,44;0,82]	0,0028	
	schwer	0,89 [0,40;1,99]	0,8811	

IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargin; KI: Konfidenzintervall; n. a.: not available (nicht vorhanden); RR: Rate Ratio pro 100 Patientenjahren aus negativ-binomialen Regressionsmodell
Flex*: Der Vergleich erfolgte zwischen den Armen IDeg OD Flex und IGlar OD.
¹Eigene Berechnung. Das Regressionsmodell basiert auf dem Full Analysis Set. ²Eigene Berechnung: ANOVA-Modell mit festen Effekten: Behandlung, Geschlecht, Region, Antidiabetes-Behandlung zum Screening und den Kovariaten Alter und Baseline-Wert. Die Angaben beziehen sich auf das Full Analysis Set.

†Tag und Nacht; ‡von 00:01 bis 05:59 Uhr inkl.

4.3.1.3.7 Subgruppenanalyse RCT

Siehe Erläuterungen zu Abschnitt 4.2.5.5. Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.

Anhang 4-D Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Die unten stehende Tabelle (Tabelle 13) liefert eine Übersicht der Trefferzahl, ausgeschlossene Studien und eingeschlossene Studien.

Tabelle 13: Übersicht der Trefferzahl, ausgeschlossene Studien und eingeschlossene Studien

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Studien Anhang 4-D1	Eingeschlossene Studien Tabelle 4-9
Clinicaltrials.gov	9	7	2
EU-CTR	14	12	2
PharmaNet.Bund	8	8	0
ICTRP	20	18	2

Anhang 4-E Methodik der eingeschlossenen Studien

NN1250-3583: Darstellung der Tabelle unter 6a von Seite 180:

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

Table 9–7 Trial Flow Chart

Trial NN1250-3583	Type 1	Screen	Rand	0-26 weeks Visit window ± 3										27-52 weeks Visit window ± 6						FU
Visit Number (V)	V1	V2	V3	V4	V6	V8	V10	V12	V14	V18	V22	V26	V28	V31	V33	V35	V37	V39	V41	V42
 Phone Contact number (P) ¹ (For details see separate flowchart below)	P5 P7 P9 P11 P13 P15 P19 P23 P27 P29 P32 P34 P36 P38 P40 P16 P20 P24 P30 P17 P21 P25																			
Time of visit (weeks)	-1 ²	0	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24	26	32	36	40	44	48	52 ³	53 ³
Visit window (days)			± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 3	± 6	± 6	± 6	± 6	± 6	± 6	+5
SUBJECT RELATED INFO/ASSESSMENTS																				
Informed consent	x																			
Inclusion/Exclusion criteria	x	x																		
Randomisation		x																		
Withdrawal criteria			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Demography	x																			
Diagnosis of diabetes	x																			
Concomitant illness/ medical history	x																			
Concomitant medication	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Height	x																			
Body weight	x	x ⁴							x ⁴	x ⁴			x ⁴			x ⁴			x ⁴	
EFFICACY																				
Fasting plasma glucose ⁴		x							x	x			x			x			x	
HbA _{1c}	x	x							x	x			x			x			x	
4-point profile ⁵		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
9-point profile ⁶		x							x	x			x			x			x	
CGM profile -at selected sites ⁷		x											x						x	
SAFETY																				
Adverse events	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Insulin antibodies ⁴		x							x				x			x			x	x
Biochemistry	x												x						x	
Haematology	x												x						x	
Lipids ⁴		x											x						x	
Urinalysis	x												x						x	
Pregnancy test ⁸	x																		x	

[illegible]

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

Trial NN1250-3583 Type 1	Screen	Rand	0-26 weeks Visit window ±3												27-52 weeks Visit window ±6						FU
Visit Number (V)	V1	V2	V3	V4	V6	V8	V10	V12	V14	V18	V22	V26	V28	V31	V33	V35	V37	V39	V41	V42	
 Phone Contact number (P) ¹ (For details see separate flowchart below)	P5 P7 P9 P11 P13 P15 P19 P23 P27 P29 P32 P34 P36 P38 P40 P16 P20 P24 P30 P17 P21 P25																				
Time of visit (weeks)	-1 ²	0	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24	26	32	36	40	44	48	52 ³	53 ³	
Visit window (days)			±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±6	±6	±6	±6	±6	±6	+5	
Instruction/handout of glucose meter ¹⁴	x																				
Hand-out/Instruction diary	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Sign off casebook																				x	

CGM = continuous glucose monitoring; ECG = electrocardiogram; EOT = end of trial; FU = follow-up; HbA_{1c} = glycosylated haemoglobin; IV/WRS = interactive voice/web response system; NPH = Neutral Protamine Hagedorn; PRO = patient reported outcome

¹ A phone contact could have been converted to a visit if for instance further titration attention was needed.

² Screening took place approximately 1 week prior to randomisation.

³ Follow-up visit took place at least 1 week after the actual date Visit 41 was performed.

⁴ Fasting visits: The subjects attended Visits 2, 14, 18, 28, 35, 41 and 42 fasting, having consumed only water since midnight for measurement of lipids (Visits 2, 28 and 41), weight and fasting plasma glucose (Visits 2, 14, 18, 28, 35 and 41) and insulin antibodies (Visits 2, 14, 28, 35, 41 and 42). No diabetes medication was allowed on the day of the visit before the blood sample was drawn. If the subjects attended the trial site in a non-fasting condition the visit was to be re-scheduled within the next 2 working days.

⁵ 4-point profiles (Self-monitoring plasma glucose) were preferably to be taken on the 3 consecutive days just before Visits 2-42. Measurements, in both treatments arms, were to be taken before breakfast, lunch, main evening meal and bedtime.

⁶ 9-point profiles (Self-monitoring plasma glucose) were to be started in the morning 2 days before Visits 2, 18, 28, 35 and 41. Measurements were to be performed before and after (90 minutes after the start of the meal) breakfast, lunch, main evening meal, before bedtime, at 4 am and before breakfast on the following day. Please note that the 9-point profile was overlapping with the 4-point profile (self-monitoring plasma glucose).

⁷ Continuous glucose monitoring (CGM): Was to be performed in some subjects at selected trial sites.

⁸ Pregnancy test: At Visits 1 and 41, a blood pregnancy test was to be performed in women of child bearing potential. During the trial a urine pregnancy test was to be performed if a menstrual period was missed or pregnancy is suspected. If at phone contacts, a subject reported a missed menstrual period, the subject was to attend the trial site for a urine pregnancy test.

⁹ Electrocardiogram and funduscopy/fundusphotography performed within 8 weeks before Visit 2 were acceptable if results were available at the visit.

¹⁰ Funduscopy/fundusphotography performed within a period of 3 weeks before Visit 41 was acceptable if results were available at the visit.

- ¹¹ A hypoglycaemia event questionnaire was used at all visits, but only if the subject reported to have experienced one or more hypoglycaemic events (symptomatic or asymptomatic) since last visit or phone contact.
- ¹² Patient reported outcome (PRO) questionnaires; a battery of several PRO questionnaires would evaluate health-related quality of life, treatment satisfaction and preferences. The PRO questionnaires were to be filled in by the subject at the visit preferably before any other trial-related procedures in a confidential manner.
- ¹³ Neutral Protamine Hagedorn therapy: dose of non-trial diabetic therapy during Days 1, 3, and 5 after Visit 41 (last visit) and on the day just before Visit 42.
- ¹⁴ Instruction was to be done in the start of the trial and if required.

Anhang 4-F Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzehraspekten

Die Bewertungsbögen für den Endpunkt „Gemeinsame Betrachtung HbA_{1c}-Hypoglykämien“ sind für Studie NN1250-3583 auf Seite 203 und für Studie NN1250-3770 auf Seite 213 dargestellt.