

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: 26.02.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
IAsp	Insulin aspart
IDeg	Insulin degludec
IDet	Insulin detemir
IGlar	Insulin glargin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISPAD	International Society of Paediatric and Adolescent Diabetes
NPG	Nüchternplasmaglucoese
T1DM	Typ 1 Diabetes
T2DM	Typ 2 Diabetes
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 zur gleichen Tageszeit. Tresiba® wurde mit der Erteilung der Zulassung ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt.

Tresiba® enthält den Wirkstoff Insulin degludec (IDeg), der spezifisch an den Humaninsulinrezeptor bindet und zur selben pharmakologischen Wirkung führt wie Humaninsulin. IDeg hat einen neuen Verzögerungsmechanismus, der auf der Bildung von löslichen Multihexameren beruht. IDeg Monomere lösen sich stetig von den offenen Enden der Multihexamerketten ab, was zu einer langsamen, gleichmäßigen Abgabe von IDeg in den Blutkreislauf führt. Dieser Mechanismus führt zu einer dosis-unabhängigen Halbwertszeit von ca. 25 Stunden und einer langsamen, gleichbleibenden Resorption, die ein flaches und stabiles Blutzucker senkendes Wirkprofil über die Dauer von 24 Stunden bietet. Die Wirkdauer von IDeg liegt über 42 Stunden hinaus im therapeutischen Dosierungsbereich. Im Steady State zeigte IDeg über 24 Stunden eine viermal niedrigere tägliche Variabilität für die Blutzucker senkende Wirkung im Vergleich zu Insulin glargin (IGlar). Diese Charakteristika ermöglichen eine gleichmässiger Blutzuckerkontrolle und eine bis dato nicht vorstellbare Flexibilität in der zeitlichen Verteilung der Basalinsulingabe

Bei Jugendlichen und Kindern führte die Behandlung mit IDeg zu einer Senkung des HbA1c-Wertes; diese war Insulin detemir (IDet) nicht unterlegen. IDeg zeigte überdies gegenüber

Identifiziert einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der Nüchternplasmaglukose (NPG)-Senkung und der Hyperglykämien mit Ketose bei einer 30%-niedrigeren Basalinsulin Dosis.

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
Tresiba [®] kann bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr angewendet werden.	30.01.2015	E
a: Angabe „A“ bis „Z“. Das Verfahren zu den Anwendungsgebieten A-D erfolgte separat und wurde am 16.10.2014 abgeschlossen.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba® sowohl allein, in Kombination mit oralen Antidiabetika, <u>GLP-1 Rezeptoragonisten</u> und Bolusinsulin angewendet werden.	21.01.2013 <u>07.05.2014</u>
Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba® mit kurz/schnell wirkendem Insulin kombiniert werden, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken.	21.01.2013

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr	Lang wirkendes modernes Insulinanalogon ^b + Bolusinsulin
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: In den „Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Insulin degludec“ vom 16. Oktober 2014 wird festgestellt, dass für „Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung [...] eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden [kann]“		

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 bei Jugendlichen und Kindern ab einem Jahr (Anwendungsgebiet E)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das Anwendungsgebiet E (Behandlung des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 1 Jahr) hat nicht stattgefunden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit modernen Insulinen auf Humaninsulin, die Novo Nordisk im Nutzenbewertungsdossier zu Insulin degludec bei Erwachsenen dargelegt hat, wurde vom G-BA bestätigt. Diese Bestätigung der Übertragbarkeit wird somit auch für die Wahl der lang wirkenden modernen Insuline als ZVT für Insulin degludec im Anwendungsgebiet E angewendet.

Moderne Insulinanaloga sind in der Versorgungsrealität in Deutschland und weltweit besonders bei Kindern und Jugendlichen etablierte Wirkstoffe, und ihre Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Humaninsulin sowie untereinander wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. Internationale Konsensuspapiere und Leitlinien empfehlen moderne

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insuline zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2 wegen des Vorteils hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien. Des Weiteren wird in der S3-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen auf Studienergebnisse hingewiesen, die Vorteile der modernen Insuline im Allgemeinen sowie insbesondere von Insulin detemir im Vergleich zu Humaninsulin (*Neutral Protamin Hagedorn* [NPH] Insulin) belegen.

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 Therapie des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab einem Jahr (Anwendungsgebiet E)

Medizinischer Nutzen und Zusatznutzen

Für das Anwendungsgebiet E Jugendliche und Kinder ab einem Jahr mit Diabetes mellitus findet sich eine randomisierte kontrollierte Studie (NN1250-3561 [BEGIN[®] YOUNG 1]) über 26 Wochen (Hauptstudie) mit einer freiwilligen Verlängerungsphase über weitere 26 Wochen. Die Studie vergleicht IDeg mit IDet, beide in Kombination mit Insulin aspart (IAsp) bei 350 Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit Typ 1 Diabetes. Die Studie war im *Treat-to-Target*-Design geplant worden, um die Sicherheit von Insulinprodukten vergleichen zu können. Dabei wird die Insulindosis auf ein präspezifiziertes Plasmaglukoseziel (nicht HbA_{1c}-Ziel!) titriert, um bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle die Sicherheitsprofile vergleichen zu können.

Die **Änderung im HbA_{1c}-Wert** war unter IDeg nach 26 und 52 Wochen vergleichbar mit IDet (MWD: Woche 26: 0,15% [95%-KI: -0,03; 0,32]; Woche 52: -0,01% [95%-KI: -0,20; 0,19]). Der NPG-Wert hingegen wurde während der Studie unter IDeg gesenkt und unter IDet erhöht. Die **Reduktion im NPG-Wert** war dabei nach Woche 52 signifikant stärker unter IDeg als unter IDet (MWD: Woche 26: -0,42 [-1,65; 0,81]; Woche 52: -1,62 mmol/l [-2,84; -0,41]). Dies konnte mit einer 30%-niedrigeren Basalinsulin Dosis mit IDeg im Vergleich zu IDet erreicht werden.

Sowohl während 26 Wochen als auch während 52 Wochen sind unter IDeg signifikant weniger **Hyperglykämien mit Ketose** aufgetreten als unter IDet. Ergebnisse 26 Wochen: Reduzierung der Rate der Hyperglykämien mit Ketose um -64% mit IDeg; Rate Ratio: 0,36 [95 %-KI: 0,17; 0,76]; Anteil Patienten: 8,6 % vs. 19,5 %; Rate pro 100 Patientenjahre: 51 vs. 102. Ergebnisse 52 Wochen: Reduzierung der Rate der Hyperglykämien mit Ketose um -59% mit IDeg (Rate Ratio: 0,41 [95 % KI: 0,22; 0,78]; Anteil Patienten 16,7% vs. 25,7%; Rate pro 100 Patientenjahre: 68 vs. 109..

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt gab es keinen Unterschied in Bezug auf **Hypoglykämien** (alle Definitionen). Die Rate der **bestätigten Hypoglykämien** (schwere und nicht-schwere) war sowohl zu Woche 26 (Rate Ratio: 1,13 [95% KI: 0,90; 1,41]), als auch zu Woche 52 (Rate Ratio: 1,11 [95% KI: 0,89; 1,38]) vergleichbar. In Bezug auf **schwere Hypoglykämien** bestand zwischen beiden Behandlungsgruppen weder zu Woche 26 (Rate Ratio: 1,22 [95% KI 0,57; 2,62]), noch zu Woche 52 (Rate Ratio: 1,30 [95% KI 0,64; 2,64]) ein statistisch signifikanter Unterschied. Die Raten der **nicht-schweren Hypoglykämien** (symptomatisch und asymptomatisch) waren ebenfalls zu Woche 26 und Woche 52 vergleichbar (Rate Ratio: 1,13 [95% KI 0,90; 1,41] und 1,11 [95% KI 0,89; 1,38]). **Nächtliche bestätigte Hypoglykämien** traten in beiden Behandlungsgruppen, sowohl zu Woche 26 (Rate Ratio: 0,96 [95% KI: 0,70; 1,34]), als auch zu Woche 52 (Rate Ratio: 0,99 [95% KI: 0,72; 1,34]) gleich häufig auf. Die Raten der **bestätigten Hypoglykämien** waren auch **in der Erhaltungsphase**, zwischen Woche 16 und 26 (Rate Ratio: 1,03 [95% KI: 0,79; 1,33]), sowie zwischen Woche 16 und 52 (Rate Ratio: 1,05 [95% KI: 0,83; 1,32]) nicht signifikant unterschiedlich. **Hypoglykämien nach IQWiG-** oder nach **ISPAD/ADA Definition** unterschieden sich ebenfalls zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte **Gesamtmortalität**, **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse**, **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** sowie **Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen** fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen IDeg und IDet.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr	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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Die für die eingeschlossene Studie betrachteten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Auf Studienebene weist die Hauptstudie ein niedriges Verzerrungspotenzial. Die IQWiG/G-BA Kriterien für ein hohes Verzerrungspotenzial anwendend, weisen die Ergebnisse der Verlängerungsphase formal ein hohes Verzerrungspotenzial auf, da die Teilnahme freiwillig war und Teilnehmer nicht neu randomisiert wurden. Dennoch sind die Daten der Verlängerungsphase aus medizinischer/klinischer Sicht als hoch-valide in der Erhebung der Langzeit-Sicherheits- und Effektivitätsdaten anzusehen.

Während der gesamten Studie traten keine Todesfälle auf. Für den Endpunkt **Mortalität** ist demnach **kein Zusatznutzen** von IDeg gegenüber Insulin glargin belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Die **Änderung im HbA_{1c}-Wert** war unter IDeg nach 26 und 52 Wochen vergleichbar mit IDet. Die **Reduktion im NPG-Wert** war dabei signifikant stärker unter IDeg als unter IDet. Ein hoher NPG-Wert am Morgen deutet darauf hin, dass der Insulinbedarf über Nacht durch das Basalinsulin nicht mehr vollständig gedeckt wurde. Der HbA_{1c}-Wert wird hingegen auch von der Kalorienzufuhr, dem Maß an Bewegung, dem Bolusinsulin sowie der Anzahl an Hypoglykämien beeinflusst und kann Unterschiede in der Wirksamkeit zweier Basalinsuline evtl. nicht in vollem Maße in einer *non-inferiority, Treat-to-Target* Studie abbilden. Insgesamt zeigt IDeg eine vergleichbare Senkung im HbA_{1c}-Wert wie IDet und eine verbesserte Abdeckung des Insulinbedarfs über Nacht gemessen am NPG-Wert. Die Ergebnisse der NPG-Werte zeigen, dass bei einer Umstellung auf Insulin degludec nach kurzer Zeit eine signifikante Verbesserung der Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. Eine schlechte Blutzuckerkontrolle kann allgemein mit dem Auftreten von mikrovaskulären Folgekomplikationen, sowie Myokardinfarkten, einhergehen und wirkt sich bei Kindern und Jugendlichen im Speziellen schädigend auf die Entwicklung der kognitiven und intellektuellen Fähigkeiten aus. Einer Verbesserung der Blutzuckerkontrolle sollte deswegen besonders bei Kindern und Jugendlichen oberste Priorität eingeräumt werden.

Hyperglykämien und damit einhergehende Ketosen sind die unmittelbaren Folgen des Insulinmangels und können bei Nicht-Behandlung zu einer diabetischen Ketoazidose führen. Die diabetische Ketoazidose ist die wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität von Kindern mit Typ 1 Diabetes bei Manifestation und im weiteren Krankheitsverlauf. Da durch die Vermeidung von Hyperglykämien mit Ketose die Risikokonstellation für eine diabetische Ketoazidose verbessert werden kann, ist die Vermeidung von Hyperglykämien mit Ketose bei der Therapie des Diabetes mellitus von großer Relevanz.

Sowohl während 26 Wochen als auch während 52 Wochen sind unter IDeg signifikant weniger (-64% und -59%) **Hyperglykämien mit Ketose** aufgetreten (Rate Ratio: 0,36 [95 %-KI: 0,17; 0,76] und 0,41 [95 % KI: 0,22; 0,78]).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zwischen IDeg und IDet wurden weder während 26 noch während 52 Wochen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich **Hypoglykämien** beobachtet. Dies galt sowohl für schwere und nicht-schwere Hypoglykämien sowie für bestätigte Hypoglykämien, nachts, insgesamt und nach der Erhaltungsphase. Auch wenn Hypoglykämien nach ISPAD/ADA oder IQWiG definiert wurden, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Unter Berücksichtigung der vergleichbaren bzw. besseren Blutzuckersenkung, der vergleichbaren Rate an Hypoglykämien und der signifikanten Reduktion an Hyperglykämien mit Ketosen ergibt sich hieraus ein **beträchtlicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse gab es bezüglich der **unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weder nach 26, noch nach 52 Wochen. **Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** traten nur unter IDet auf. Für diese Endpunkte ist **kein Zusatznutzen** von IDeg belegt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis).

Insgesamt ergibt sich aus der Behandlung mit IDeg gegenüber IDet jeweils in Kombination mit IAsp ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die Jugendlichen und Kinder aus der Zielpopulation profitieren bei einer Therapie mit IDeg durch eine bedeutsame Reduktion von Hyperglykämien mit Ketose bei verbesserter NPG-Senkung, vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung sowie einer vergleichbaren Rate an Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen gegenüber IDet. Zusätzlich wurde die verbesserte glykämische Kontrolle bei Patienten mit IDeg in Studie NN1250-3561 mit einer 30% niedrigeren Basalinsulindosis verglichen mit IDet erreicht.

Die einmal tägliche Gabe führt nachweislich zu einer besseren Compliance der Patienten und stellt einen wichtigen Fortschritt in der Anwenderfreundlichkeit der Basal-Bolus Therapie dar. Darüber hinaus bietet IDeg eine deutlich geringere Variabilität der Insulinspiegel und eine Wirkdauer von >42 Stunden. Diese neuen Charakteristika bieten damit das Potential einer besseren „Ausdosierung“ der Insulingabe, ein Führen der Blutzuckerkonzentration im unteren Normbereich ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr und eine bis dato nicht vorstellbare Flexibilität in der zeitlichen Verteilung der Basalinsulingabe. Durch die höhere Wirkdauer und Flexibilität wird, besonders wenn Kinder und Jugendliche eine Insulingabe vergessen oder diese an die täglichen Gegebenheiten angepasst werden muss, das Risiko für diabetische Ketoazidosen reduziert.

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)

Zielpopulation sind alle Jugendlichen und Kinder ab einem Jahr mit einem insulinpflichtigen Diabetes, unabhängig von dessen Typ; dies sind nach dem derzeitigen Stand etwa 0,1-0,2% der altersentsprechenden Bevölkerung.

Der insulinpflichtige Diabetes und seine zahlreichen, gravierenden Folgeerscheinungen stellen bereits im Kindes- und Jugendalter ein beträchtliches Problem dar und eine sichere und konstante glykämische Kontrolle ist herausragend wichtig. Die normnahe Blutzuckereinstellung stellt bei Kindern und Jugendlichen eine besondere Herausforderung dar, da im Verlauf der Entwicklung und in Abhängigkeit von Wachstum und Pubertät und der damit verbundenen hormonellen Schwankungen der Insulinbedarf beträchtlich schwanken kann. Eine häufige Anpassung der Behandlung ist jedoch schwer mit dem schulischen Alltag der Kinder und dem beruflichen Alltag der Eltern zu verbinden.

Die Vermeidung von Hyper- und Hypoglykämien ist bei Kindern und Jugendlichen besonders wichtig, da diese Langzeitfolgeschäden wie Nierenversagen, Erblindung, Neuropathie und Makroangiopathie verursachen und sich schädigend auf die Entwicklung der kognitiven und intellektuellen Fähigkeiten auswirken. Je früher und öfter Hypo- und Hyperglykämien in der Entwicklung auftreten, desto mehr Schäden richten sie im Nervensystem an.

Gesundheitspolitisch bedeutend ist, dass jährlich etwa 900 Kinder in Deutschland eine Ketoazidose bei Diabetesmanifestation erleiden. Aufklärungsmaßnahmen sind bislang nicht in der Lage diese Häufigkeit zu reduzieren.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Menschen mit Typ 1 Diabetes bedürfen lebenslang einer umfassenden spezialisierten Versorgung oder Mitbetreuung. Das Ziel der Therapie des Diabetes Mellitus ist das Erreichen der normoglykämischen Blutglucoseeinstellung, um das Risiko für diabetesassoziierte Spätkomplikationen zu minimieren.

Zentral ist dabei die Vermeidung von Hyperglykämien mit entsprechenden Folgeschäden. Neue Untersuchungen zeigen, dass selbst bei kleinen Kindern mit Typ 1 Diabetes die langfristigen Risiken einer Hyperglykämie auch für die kognitive Entwicklung viel bedeutsamer sind als selbst schwere Hypoglykämien mit Krampfanfall.

IDeg reduziert das Risiko einer Hyperglykämie mit Ketose gegenüber IDet um mehr als die Hälfte. Hyperglykämien mit Ketose können als Anzeichen einer bevorstehenden Ketoazidose gedeutet werden. Die diabetische Ketoazidose zählt zu den häufigsten, gefährlichsten und kostenintensivsten akuten Komplikationen und ist die wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität von Kindern mit Typ 1 Diabetes.

Durch die Minimierung des Risikos einer Hyperglykämie mit Ketose erfolgt eine Verbesserung des Risikos einer diabetischen Ketoazidose.

Durch seine lange Wirksamkeit und sein flaches pharmakokinetisches Wirkprofil, auch bei Kindern, erlaubt Insulin degludec eine einmal tägliche Injektion des Basalinsulins sowie bei Bedarf flexiblere Injektionszeitpunkte und ermöglicht eine Anpassung der Insulintherapie an tägliche Gegebenheiten, die gerade bei Kindern und Jugendlichen häufigen Unregelmäßigkeiten unterworfen sind.

Der Einsatz von Insulin degludec bietet damit in der bezüglich der glykämischen Kontrolle besonders komplizierten Population der Kinder und Jugendlichen einen wichtigen Vorteil.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr	20.100
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr	Jugendliche und Kinder ab einem Jahr mit Diabetes mellitus	Beträchtlich	20.100
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
E	Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr	1.373,02 – 1.665,63	27.597.746,22 – 33.298.206,72

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
27.597.746,22 – 33.298.206,72

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr	Jugendliche und Kinder ab einem Jahr mit Diabetes mellitus	1.373,02 – 1.665,63	27.597.746,22 – 33.298.206,72
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
27.597.746,22 – 33.298.206,72

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung					
E	Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr	Insulin detemir +Bolusinsulin	Jugendliche und Kinder ab einem Jahr mit Diabetes mellitus	1.351,29 – 1.812,65	27.161.009,40 – 36.434.345,40	
		alternative Vergleichstherapien				
		Insulin glargin +Bolusinsulin	Jugendliche und Kinder ab einem Jahr mit Diabetes mellitus	1.345,89 – 1.712,72	27.052.429,20 – 34.425.611,70	
		NPH-Insulin +Bolusinsulin	Jugendliche und Kinder ab einem Jahr mit Diabetes mellitus	1.224,49 – 1.685,85	24.612.309,30 – 33.885.645,30	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.						

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)

Über die Angaben in der Fachinformation hinaus gibt es keine Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung.