

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 4

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

Stand: 29.5.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.....	2
Allgemeine Informationen zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben (gemäß 5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO).....	3
Modul 4A – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2.....	3
Modul 4A – Abschnitte zu „Gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und langfristiger Blutzuckersenkung – RCT“	8
Modul 4A – Abschnitt 4.3.1.3.2	10
Modul 4A – Anhang 4-A – Bibliographische Literaturrecherche	12
Modul 4A – Anhang 4-E – Verzerrungspotential auf Endpunktebene.....	12

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.....	4
---	----------

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

Bei der Überprüfung der formalen Vollständigkeit der am 29. April 2015 eingereichten Dossierunterlagen für den Wirkstoff Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy[®]) 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 Dossievorlage verwendet werden.

Modul 4A – Abschnitte 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2**4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren****4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Im DUAL-Studienprogramm hat eine Vielzahl an Ländern teilgenommen und oftmals waren nur wenige Zentren pro Land bzw. Patienten pro Zentrum vertreten. Eine Auswertung auf Basis des möglichen Effektmodifikators „Zentrum“ würde pro Subgruppe auf jeweils nur sehr wenigen Patienten beruhen und zu ca. 200-300 Subgruppen führen. Dies würde zu statistisch und klinisch nicht validen Aussagen führen und wurde daher als nicht zweckmäßig angesehen. Deshalb wurde auf eine Subgruppenanalyse auf Basis des Merkmals „Zentrum“ verzichtet.

Der mögliche Modifikator „Land“ wurde ebenfalls nicht gewählt: In den Ländern, in denen eine ausreichende Anzahl an Zentren vorlag, war die Studienpopulation im Vergleich zu der hier zu untersuchenden Population inhomogen vertreten (z. B. DUAL I: 271 Studienzentren in 19 Ländern: Australien (7), Kanada (14), Finnland (5), Deutschland (12), Ungarn (6), Indien (23), Irland (2), Italien (6), Malaysia (5), Mexiko (2), Russland (11), Singapur (3), Slowakei (5), Südafrika (13), Spanien (8), Taiwan (3), Thailand (4), Vereinigtes Königreich (16) und USA (126)).

Aus den oben genannten Gründen wurden daher die Merkmale „Rasse“ und „Ethnie“ als zweckmäßig angesehen und anstelle der Merkmale „Land“ und „Zentrum“ untersucht.

Grundsätzlich wurden Subgruppenanalysen für alle im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte vorgesehen. Haben jedoch bei den einzelnen Endpunkten keine Ereignisse oder nur sehr geringe Ereignisraten vorgelegen, wurde auf die Durchführung von Subgruppenanalysen verzichtet, da sich keine verwertbaren Aussagen aus solchen Subgruppenanalysen ableiten lassen. Nachfolgend sind alle in diesem Dossier dargestellten

patientenrelevanten Endpunkte aufgelistet und mit einem Vermerk versehen, ob Interaktionsterme zur Bewertung der Subgruppenanalysen vorliegen oder nicht. Diese Auflistung bezieht sich auf alle im Dossier dargestellten Studien (DUAL I, DUAL I EXT, DUAL II und DUAL V).

Tabelle 1: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte (DUAL I, DUAL I EXT, DUAL II und DUAL V).

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

Endpunkt	Durchführung Subgruppenanalyse	Begründung für Nicht-Durchführung
Gesamtmortalität	Nein	Keine oder nur sehr geringe Ereignisraten
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse“)	Nein	Keine oder nur sehr geringe Ereignisraten
Störungen der Nierenfunktion	Nein	Keine oder nur sehr geringe Ereignisraten
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	Ja	---
Lebensqualität mittels SF-36 (nur in DUAL V verwendet)	Ja	---
Lebensqualität mittels TRIM-D (nur in DUAL V verwendet)	Ja	---
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt	Ja	---
↳ Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Nein	Es handelt sich hierbei um die qualitative Interpretation zweier bereits zuvor vollständig dargestellter Endpunkte
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich	Ja	---
↳ Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Nein	Es handelt sich hierbei um die qualitative Interpretation zweier bereits zuvor vollständig dargestellter Endpunkte
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber	Ja	---
↳ Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Nein	Es handelt sich hierbei um die qualitative Interpretation zweier bereits zuvor vollständig dargestellter Endpunkte

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - gesamt	Ja	---
↳ Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Nein	Es handelt sich hierbei um die qualitative Interpretation zweier bereits zuvor vollständig dargestellter Endpunkte
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - nächtlich	Ja	---
↳ Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Nein	Es handelt sich hierbei um die qualitative Interpretation zweier bereits zuvor vollständig dargestellter Endpunkte
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien - tagsüber	Ja	---
↳ Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Nein	Es handelt sich hierbei um die qualitative Interpretation zweier bereits zuvor vollständig dargestellter Endpunkte
Schwere Hypoglykämien - gesamt	Ja	---
↳ Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Nein	Es handelt sich hierbei um die qualitative Interpretation zweier bereits zuvor vollständig dargestellter Endpunkte
Änderung des Körpergewichts	Ja	---
HbA1c-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme	Nein	Kombinierter Endpunkt*
UE (gesamt)	Ja	---
Schwerwiegende UE (gesamt)	Ja	---
Therapieabbruch aufgrund UE	Nein	Keine oder nur sehr geringe Ereignisraten
UE von besonderem Interesse (Pankreatitis)	Nein	Keine oder nur sehr geringe Ereignisraten
UE von besonderem Interesse (Erkrankungen der Schilddrüse)	Nein	Keine oder nur sehr geringe Ereignisraten

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

UE e von besonderem Interesse (Dehydrierung)	Nein	Keine oder nur sehr geringe Ereignisraten
UE von besonderem Interesse (diabetische Retinopathie)	Nein	Keine oder nur sehr geringe Ereignisraten

* Der kombinierte Endpunkt „HbA1c-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme“ setzt sich aus den einzelnen Endpunkten „Änderungen des HbA_{1c}-Wertes“, „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studiendefinition“ und „Änderung des Körpergewichts“ zusammen. Für alle drei dieser Endpunkte wurden Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Geschlecht, Alter, Rasse, Ethnie, BMI, Diabetesdauer, vorangegangene antidiabetische Medikation und Insulindosierung zu Studienbeginn durchgeführt. In diesen Subgruppenanalysen ergaben sich in der Gesamtschau keine relevanten Ergebnisse, die darauf schließen lassen, dass die für die Gesamtpopulation postulierten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären. Somit kann davon ausgegangen werden, dass alle betrachteten Ergebnisse mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens für alle Patientensubgruppen auch für den kombinierten Endpunkt gleichermaßen gelten. Zusätzlich besteht bei der Analyse zahlreicher Subgruppen, dem sog. Multiplen Testen, eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse in einer Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich um ein zufälliges Ergebnis handelt. Aus diesen Gründen hat Novo Nordisk auf die Durchführung der Subgruppenanalysen für den kombinierten Endpunkt „HbA1c-Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme“ verzichtet.

Modul 4A – Abschnitte zu „Gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und langfristiger Blutzuckersenkung – RCT“

4.3.1.3.1.8 Gemeinsame Betrachtung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT

4.3.1.3.1.10 Gemeinsame Betrachtung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – nächtlich“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT

4.3.1.3.1.12 Gemeinsame Betrachtung von „Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – tagsüber“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT

4.3.1.3.1.14 Gemeinsame Betrachtung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT

4.3.1.3.1.16 Gemeinsame Betrachtung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – nächtlich“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT

4.3.1.3.1.18 Gemeinsame Betrachtung von „Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – tagsüber“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT

4.3.1.3.1.20 Gemeinsame Betrachtung von „Schwere Hypoglykämien – gesamt“ mit langfristiger Blutzuckersenkung – RCT

Die folgende Ausführung gilt für alle im Dossier betrachteten Studien (DUAL I, DUAL I EXT, DUAL II, DUAL V) und alle Arten von Operationalisierung von Hypoglykämien:

Operationalisierung des Endpunkts „Gemeinsame Betrachtung von „Hypoglykämien“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“

Die aufgetretenen hypoglykämischen Ereignisse wurden unter Berücksichtigung der mittleren Änderung der HbA1c-Werte zu Studienende in der jeweiligen Behandlungsgruppe interpretiert (Endpunkt „Gemeinsame Betrachtung von „Hypoglykämien“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“).

Die Bewertung der Ergebnisse orientierte sich am Vorgehen des IQWiG bei der Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloge: Zunächst erfolgte die gemeinsame Betrachtung auf Basis der davor dargestellten Ergebnisse zum HbA1c-Wert und zu dem Anteil Patienten mit Hypoglykämien. Sowohl ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beim Auftreten von Hypoglykämien bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung als auch ein Unterschied in Bezug auf die langfristige Blutzuckersenkung bei vergleichbarem Auftreten von Hypoglykämien wurden als Vorteil für die jeweilige Behandlung gewertet, wobei die Unterschiede beim Auftreten von Hypoglykämien höher bewertet wurden.

Demzufolge wurde für Ableitung des Ergebnisses des Endpunkts „Gemeinsame Betrachtung von „Hypoglykämien“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ jeweils das statistisch signifikante bzw. nicht signifikante Ergebnis der Endpunkte Hypoglykämien und langfristige Blutzuckersenkung als Grundlage herangezogen und zu „Vorteil/Nachteil/vergleichbar“ saldiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gemeinsame Betrachtung von „Hypoglykämien“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gemeinsame Betrachtung von „Hypoglykämien“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ ergab sich aus dem Verzerrungspotential für die beiden Endpunkte „Hypoglykämien“ und „Langfristige Blutzuckersenkung“. Aus diesem Grund wurden auch die entsprechenden Anhänge 4-E für den Endpunkt der gemeinsamen Betrachtung nicht erstellt. Das Verzerrungspotential für die Endpunkte „Hypoglykämien“ und „Langfristige Blutzuckersenkung“ wurde jeweils als niedrig eingestuft. Somit wird das Verzerrungspotential des Endpunkts „Gemeinsame Betrachtung von „Hypoglykämien“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ als niedrig eingestuft.

Aufgrund der oben beschriebenen qualitativen Interpretation zweier bereits zuvor vollständig dargestellter Endpunkte „Hypoglykämien“ und „längerfristige Blutzuckersenkung“ wurde keine gesonderte Operationalisierung sowie keine gesonderte Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt „Gemeinsame Betrachtung von „Hypoglykämien“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ vorgenommen.

Modul 4A – Abschnitt 4.3.1.3.2**4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Die für eine Meta-Analyse in Teilanwendungsgebiet A1 zunächst in Frage kommenden Studien sind NN9068-3697 (DUAL I) und NN9068-3951 (DUAL IV). Allerdings eignen sich die Studien nicht für eine Meta-Analyse, da in den unterschiedlichen Komparatoren eingesetzt wurden (Insulin degludec und Liraglutid bzw. Plazebo, siehe Modul 4 Tabelle 4-I). Zudem unterscheiden sich die vorangegangenen OAD-Therapien/Begleitmedikationen der Studien vor allem hinsichtlich ihrer blutzuckersenkenden Wirkung und hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils maßgeblich voneinander (siehe Modul 4 Tabelle 4-I). Aus den oben genannten Gründen wurde keine Meta-Analyse im Teilanwendungsgebiet A1 durchgeführt.

Die für eine Meta-Analyse in Teilanwendungsgebiet A2 zunächst in Frage kommenden Studien sind NN9068-3912 (DU-AL II) und NN9068-3952 (DUAL V). Allerdings zeigen relevante Patientencharakteristika der Studien bedeutsame Unterschiede (siehe Modul 4 Tabelle 4-J). Zudem liegen wesentliche Unterschiede bei der Verteilung der Vortherapien zwischen den Studien vor (siehe Modul 4 Tabelle 4-K). Diese Unterschiede zwischen den Studien bezüglich der Patientenpopulation führen dazu, dass diese Studien für eine Meta-Analyse nicht ausreichend vergleichbar sind. Aus den oben genannten Gründen wurde keine Meta-Analyse im Teilanwendungsgebiet A2 durchgeführt.

Es wurden keine Meta-Analysen in den beiden Teilanwendungsgebieten A1 und A2 durchgeführt, da die in Frage kommenden Studien hierfür nicht geeignet sind. Somit existieren auch keine Ergebnisse für Subgruppenanalysen bei Meta-Analysen.

Die in den Subgruppenanalysen der Einzelstudien untersuchten Merkmale umfassten Geschlecht, Alter, Rasse, Ethnie, BMI, Diabetesdauer, vorangegangene antidiabetische Medikation, Insulindosierung zu Studienbeginn. Lagen keine oder nur sehr geringe Ergebnisraten vor, wurde auf die Durchführung von Subgruppenanalysen verzichtet, da sich keine verwertbaren Aussagen aus solchen Subgruppenanalysen ableiten lassen.

Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen, dem sog. Multiplen Testen, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich um ein zufälliges Ergebnis handelt. Für die in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden 431 Subgruppenanalysen (154 in Teilanwendungsgebiet A1 und 277 in Teilanwendungsgebiet A2) durchgeführt. Davon zeigten 49 Subgruppen einen Hinweis und 38 Subgruppen einen Beleg für Interaktionen mit dem Behandlungseffekt.

Ein Interaktionstest zum Niveau $\alpha = 0,2$ bedeutet, dass eine 20 %-ige Wahrscheinlichkeit besteht, die Nullhypothese (H_0 : Es existiert kein Unterschied zwischen den Subgruppen) fälschlicherweise abzulehnen. Dies bedeutet bei 431 durchgeführten Interaktionstests, dass ca. 86 falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind. Ein Interaktionstest zum Niveau $\alpha = 0,05$ bedeutet, dass eine 5 %-ige Wahrscheinlichkeit besteht, die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen. Dies bedeutet bei 431 durchgeführten Interaktionstests, dass ca. 22 falsch positive

Ergebnisse zu erwarten sind. Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für verschiedene Definitionen von Hypoglykämien durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Diese Definitionen überlappen sich teilweise oder sogar ganz, wodurch ein zufällig signifikantes Ergebnis mehrfach in Erscheinung treten kann.

Aus den 154 in Teilanwendungsgebiet A1 durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben sich für einzelne Subgruppenmerkmale bzw. einzelne Endpunkte in 18 Fällen Hinweise und in 13 Fällen Belege für eine Effektmodifikation. In der Gesamtsicht ergaben sich aus den durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevanten Ergebnisse, die darauf schließen lassen, dass die für die Gesamtpopulation postulierten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären. Somit kann davon ausgegangen werden, dass alle betrachteten Ergebnisse mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens für alle Patientensubgruppen gleichermaßen gelten.

Aus den 277 in diesem Teilanwendungsgebiet A2 durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben sich für einzelne Subgruppenmerkmale bzw. einzelne Endpunkte in 22 Fällen Hinweise und in 34 Fällen Belege für eine Effektmodifikation. In der Gesamtsicht ergaben sich aus den durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevanten Ergebnisse, die darauf schließen lassen, dass die für die Gesamtpopulation postulierten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären. Somit kann davon ausgegangen werden, dass alle betrachteten Ergebnisse mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens für alle Patientensubgruppen gleichermaßen gelten.

Modul 4A – Anhang 4-A – Bibliographische Literaturrecherche

Die folgende Ausführung gilt für alle bibliographischen Literaturrecherchen, bei denen „n. a.“ für das Zeitsegment angegeben wurde:

Es wurden keine Zeitsegmente gewählt bzw. keine Einschränkung bezüglich Zeit vorgenommen.

Modul 4A – Anhang 4-E – Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gemeinsame Betrachtung von „Hypoglykämien“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ ergibt sich aus dem Verzerrungspotential für die beiden Endpunkte „Hypoglykämien“ und „Langfristige Blutzuckersenkung“. Aus diesem Grund wurden auch die entsprechenden Anhänge 4-E für den Endpunkt der gemeinsamen Betrachtung nicht erstellt. Das Verzerrungspotential für die Endpunkte „Hypoglykämien“ und „Langfristige Blutzuckersenkung“ wurde jeweils als niedrig eingestuft. Somit wurde das Verzerrungspotential des Endpunkts „Gemeinsame Betrachtung von „Hypoglykämien“ mit langfristiger Blutzuckersenkung“ als niedrig eingestuft.