

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin**

Vom 21. Februar 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	13
4. Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

Nach § 35a Abs. 5b SGB V können pharmazeutische Unternehmer zu einem bis zum 31. Dezember 2012 veröffentlichten Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V abweichend von Abs. 5 jederzeit eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn der Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt wurden.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA hat mit Beschluss vom 29. März 2012 als Ergebnis der Nutzenbewertung des Arzneimittels Trajenta[®] mit dem Wirkstoff Linagliptin (im Folgenden Linagliptin) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass für Linagliptin ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil der pharmazeutische Unternehmer mit dem von ihm am 4. Oktober 2011 eingereichten Dossier nicht die nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 3 SGB V erforderlichen Nachweise zum Zusatznutzen von Linagliptin im Verhältnis zu der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in den zugelassenen Anwendungsgebieten vorgelegt hat. Dieser Beschluss wurde vor dem 31. Dezember 2012 veröffentlicht.

Der Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist bei der Geschäftsstelle des G-BA am 9. Juli 2012 eingegangen. Der G-BA hat in

seiner Sitzung am 2. August 2012 beschlossen, dem am 9. Juli 2012 eingegangenen Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5b SGB V statt zu geben.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2012 das abschließende Dossier für eine erneute Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V für den Wirkstoff Linagliptin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Dezember 2012 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (A12-11) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Linagliptin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Linagliptin gemäß Fachinformation¹ (Stand Oktober 2011):

Trajenta ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

als Monotherapie

- bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.

als Kombinationstherapie

- in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

¹ Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Weitere für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen:

Metformin, Sulfonylharnstoffe, Gliptine, Glinide, Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, Inkretinmimetika, Insulin

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

a) Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Sulfonylharnstoffe sind für die Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Zulassungen in der Monotherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika sowie für Insulin.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Linagliptin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).
In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.
Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2, 3}. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴.
4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Sulfonylharnstoffe und Metformin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.
Da in der Monotherapie gemäß dem vorgesehenen Anwendungsgebiet von Linagliptin der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, ist Metformin in dieser Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. Möglich ist jedoch in der oralen Behandlung der Einsatz eines Sulfonylharnstoffs. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.
5. Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

2 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131):854-865.

3 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577-1589.

4 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837-853.

b) Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

Begründung:

1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Siehe Ausführungen zur Monotherapie unter a)
4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.
5. Sowohl Glibenclamid als auch Glimepirid unterliegen einem Festbetrag und werden beide als wirtschaftliche Therapie eingestuft.

c) Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

Begründung:

1. Metformin und Humaninsulin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Siehe Ausführungen zur Monotherapie unter a)
4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem

allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine Kombination aus drei blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird vom G-BA als nicht zweckmäßig eingestuft, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Mehrere Alternativen bestehen nicht. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Linagliptin wie folgt bewertet:

a) Monotherapie

Für Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist, und die mit einer Linagliptin-Monotherapie behandelt werden, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Monotherapie mit Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

b) Zweifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin

Das IQWiG ist in seiner Nutzenbewertung (vgl. IQWiG Nutzenbewertung A12-11 vom 29. November 2012) des Wirkstoffes Linagliptin zu dem Ergebnis gekommen, dass kein Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin in der Zweifachkombinationstherapie mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) vorliegt, da nach Auffassung des IQWiG in der vom pharmazeutischen Unternehmer zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogenen Studie 1218.20 nicht nur einen Vergleich der beiden Wirkstoffe Linagliptin bzw. Glimepirid allein, sondern auch einen Vergleich zweier unterschiedlicher Therapiestrategien durchgeführt wurde.

Das IQWiG führt aus, dass aufgrund der Tatsache, dass nur für Glimepirid, jedoch nicht für Linagliptin Blutzuckerzielwerte in der ersten Studienphase (12 Wochen) vorgegeben waren, nicht auszuschließen ist, dass die in der Studie beobachteten Effekte auf die unterschiedlichen Therapiestrategien (Blutzuckerzielwert-gerichtete Therapie mit Glimepirid im Vergleich mit einer Therapie ohne konkreten Zielwert für Linagliptin) zurückzuführen sind und nicht Effekte der jeweiligen Wirkstoffe darstellen.

Somit wurde aus Sicht des IQWiG keine für die Nutzenbewertung relevante Studie vorgelegt.

Das Vorgehen in der Studie 1218.20, Linagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. in 4-wöchigen Schritten vorsichtig aufzudosieren, entspricht dem Zulassungsstatus von Glimepirid und der zum Zeitpunkt der Studie für Linagliptin angestrebten Zulassung.

Daher wird die Studie 1218.20 für die Bewertung von Linagliptin berücksichtigt.

Weiterhin ist das IQWiG der Auffassung, dass nicht alle Patienten in Studie 1218.20 zulassungskonform behandelt wurden. Das IQWiG geht davon aus, dass Patienten, die vor Studienbeginn bereits mit einer Kombinationstherapie aus Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum behandelt wurden, sich bereits in einem weiter fortgeschrittenem Krankheitsstadium befinden als Patienten, die nur mit Metformin vorbehandelt wurden. Somit würden diese Patienten nicht dem Zulassungsstatus von Linagliptin in der Zweifachkombinationstherapie mit Metformin entsprechen, wenn Metformin alleine nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle ausreicht.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat jedoch mittlerweile bestätigt, dass eine vorausgegangene Kombinationstherapie durch die Indikationsformulierung nicht ausgeschlossen ist.

Abweichend vom IQWiG hat der G-BA daher eine Auswertung der gesamten Studienpopulation der mit dem Dossier vorgelegten Studie 1218.20 durchgeführt. Auf der Grundlage der dabei festgestellten Ergebnisse sowie unter Berücksichtigung der Nutzenbewertung des IQWiG, der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen bewertet der G-BA den Zusatznutzen des Wirkstoffs Linagliptin wie folgt:

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie bestehend aus Linagliptin plus Metformin behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung

Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c in der Behandlung des Diabetes mellitus stellt einen Surrogatparameter dar. Er wurde für die Studie 1218.20 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt.

Im Hinblick auf die Gesamtmortalität zeigten sich zwischen dem Linagliptin-Arm und dem Glimepirid-Arm keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Linagliptin-Gruppe traten zwar statistisch signifikant weniger nicht-tödliche Schlaganfälle auf (11 im Glimepirid-Arm versus 3 im Linagliptin-Arm, RR=0,27 [0,08;0,97]. Die klinische Relevanz kann vor dem Hintergrund der Planung dieses Endpunkts als Sicherheits-Endpunkt, der niedrigen Ereignisrate und der relativ kurzen Studiendauer und der fehlenden Nachbeobachtung von Studienabbruchern zur Beurteilung kardiovaskulärer Folgekomplikationen nicht abschließend bewertet werden.

In der Studie sind sowohl schwere als auch nicht schwere Hypoglykämien im Linagliptin-Arm gegenüber dem Glimepirid-Arm statistisch signifikant seltener aufgetreten. Schwere Hypoglykämien sind grundsätzlich als schwerwiegende Nebenwirkungen anzusehen. Allerdings ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert.

Mit der zielwertgerichteten Therapie im Glimepirid-Arm zu Beginn der Studie wurde eine intensive antidiabetische Therapie verfolgt. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im mittleren Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bereits bei etwas höheren Werten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes im Glimepirid-Arm zu beobachten. Im Linagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Linagliptin-Arm anfänglich eine Senkung der HbA1c-Werte ein. Diese war in Relation zum Glimepirid-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz der HbA1c-Werte war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlichen Therapiestrategien für Glimepirid und Linagliptin in der Anfangsphase der Studie im Glimepirid-Arm zu einer stärkeren Blutzuckersenkung und damit erhöhten Hypoglykämierisiko führten.

Gestützt wird diese Annahme durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien, wie er vom IQWiG für Hypoglykämien höheren Schweregrades in der gesamten Studienpopulation dokumentiert wurde. Er korrespondiert mit dem Verlauf der Blutzuckersenkung. Hypoglykämien höheren Schweregrades traten insbesondere in den ersten 16 Wochen der Studie und häufiger unter Glimepirid auf.

Es ist es somit nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Therapieeffekte durch die unterschiedlichen Therapiestrategien für die eingesetzten Wirkstoffe Glimepirid und Linagliptin induziert worden sind.

Auch die EMA stellt daher fest, dass bei einer geringeren blutzuckersenkenden Wirksamkeit von Linagliptin sein positiver Effekt auf die Hypoglykämierate überschätzt worden sein könnte.

Weiter führt die EMA im EPAR aus, dass die Nicht-Unterlegenheit bezüglich der HbA1c-Werte anhand des vorab festgesetzten Therapieunterschiedes (Grenze für Nicht-Unterlegenheit) von 0,35% zwischen den beiden Armen nachgewiesen sei. Die EMA kritisiert jedoch, dass die vorab gesetzte Nicht-Unterlegenheitsgrenze zu weit gewählt sei. Die klinische Relevanz des prospektiv festgelegten Nicht-Unterlegenheits-Kriteriums muss in diesem Zusammenhang kritisch hinterfragt werden. Die Messung eines Blutzucker-Werts zu einem festgesetzten Zeitpunkt (hier nach 2 Jahren) ist als weniger patientenrelevant anzusehen als die Betrachtung der Blutzuckersenkung während des gesamten Zeitraums von 2 Jahren. Über diesen Zeitraum senkt Glimperid den HbA1c-Wert signifikant stärker als Linagliptin. Hinzu kommt, dass das blutzuckersenkende Potential von Glimperid nicht voll ausgeschöpft werden konnte, da eine Dosiserhöhung nach der Titrationsphase (bis Woche 12) nicht erlaubt war. Im Linagliptin-Arm beendeten 5,8% der Patienten und im Glimperid-Arm 1,9% der Patienten die Studie wegen fehlender Wirksamkeit. Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium gewählte untere Wert des HbA1c (6,5%) am unteren Ende des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 6,5% bis 7,5%. Daher erscheint fraglich, ob überhaupt für einen Teil der Patienten eine Therapieintensivierung angezeigt war.

Die vorgelegten Daten zur Lebensqualität ergaben keinen Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Langzeitdaten für Linagliptin zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Linagliptin in der Kombinationstherapie mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimperid in Kombination mit Metformin).

c) Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff

Für Patienten, die mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Linagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff behandelt werden, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Dreifachkombinationstherapie aus Linagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin vom 29. März 2012 angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Auf die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen wurde nicht abgestellt, da die angegebene Quelle nicht dem Dossier beigelegt und somit nicht überprüfbar war.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trajenta® (Wirkstoff: Linagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 04.01.2013): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf

In anderen Studien wurde eine erhöhte Rate von Pankreatitis gefunden. Die EMA hat im September 2012 eine Änderung der Produktinformation für Trajenta verfügt, in der auf das erhöhte Risiko hingewiesen wird⁵. (EMEA/H/C/002110/II/0004/G)

Auch die US-Zulassungsbehörde FDA hat im selben Monat einen entsprechenden Hinweis verfügt.⁶

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01. Januar 2013 für Glibenclamid, Glimepirid, Metformin und NPH-Insulin; 15. August 2012 für Linagliptin).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Für Linagliptin wird eine einmal tägliche Dosierung von 5 mg empfohlen. Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 – 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Die Anfangsdosis von Glimepirid

⁵ www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002110/WC500135743.pdf

⁶ FDA (2012) Tradjenta (linagliptin) Highlights of the Prescribing Information. Revised 9/2012

beträgt 1 mg pro Tag, bei ausreichender Stoffwechseleinstellung ist diese Dosierung beizubehalten. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg. Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen von bis zu 3 g Metformin täglich, verteilt über 2 - 3 Tagesdosen, möglich. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt.

Gemäß Fachinformation⁷ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf in der Regel bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Insulin-Dosis pro Patient zugrunde gelegt. Für das Körpergewicht wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über diesem Durchschnittswert liegen kann, wurden für die Kostenberechnung nicht berücksichtigt. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden: In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei Patienten individuell abweichen kann.

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Glibenclamid, Glimepirid, Metformin und NPH-Insulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der aufgerundeten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kombination von Humaninsulin mit Metformin wurden die Kosten für Humaninsulin basal NPH für die Insulintherapie zugrunde gelegt. Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30% Normalinsulin zu 70% Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der

⁷ Fachinformation zu Insuman[®] Rapid, Stand Juli 2012; Fachinformation zu Insuman[®] Basal, Stand Juli 2012

üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Blutzuckermessstreifen bei den zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1-3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der Intransparenz der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 5. Juli 2012, eingegangen am 9. Juli 2012, einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Abs. 5 SGB V gestellt.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 2. August 2012 beschlossen, dem am 9. Juli 2012 eingegangenen Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5b SGB V statt zu geben.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. August 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 31. August 2012 eingereicht. Der Beginn des Bewertungsverfahrens war somit der 1. September 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. September 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Linagliptin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2012 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 2. Januar 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Februar 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2012	Beratung über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Abs. 5b SGB V
Plenum	2. August 2012	Beschlussfassung über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Abs. 5. SGB V
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Januar 2013 22. Januar 2013 5. Februar 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2013	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Februar 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken