

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 – Insulin
degludec/Liraglutid**

Vom 15. Oktober 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16

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.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid ist der 1. Mai 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 29. April 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. August 2015 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 Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren

vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendum 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®) gemäß Fachinformation:

Xultophy® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf das zugelassene Anwendungsgebiet vom 18. September 2014: „Xultophy® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.“

Das neue Anwendungsgebiet von Xultophy® vom 25. Juni 2015 entsprechend der größeren Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln „Xultophy® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).“ wird in einem separaten Beschluss betrachtet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 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

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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.

Der G-BA geht davon aus, dass in der antidiabetischen Therapiesituation, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird, eine alleinige orale antidiabetische Therapie nicht in Frage kommt. Es wurde 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) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder Metformin in Kombination mit Insulin nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

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

- zu 1. Insulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für Sulfonylharnstoffe und andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin) und Pioglitazon, sowie GLP-1-Rezeptoragonisten.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 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). 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 Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2,3}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁵ zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin - neues Anwendungsgebiet (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), für Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) Albiglutid (Beschluss vom 19.03.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie für Dulaglutid (Beschluss vom 16.07.2015: Es wurden keine Daten für die Kombination mit einem langwirksamen Insulin vorgelegt) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

- Zu 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 weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin in Kombination mit

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.

⁵ Kombination (langwirksames) Insulin mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

Humaninsulin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

- b) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin plus ggf. Metformin

Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert.

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

zu 1. Zu 1: Insulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Sulfonylharnstoffe, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, SGLT-2-Inhibitoren), sowie GLP-1-Rezeptoragonisten.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 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). 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 Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für das vorliegende Anwendungsgebiet⁶ zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin - neues Anwendungsgebiet (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein

⁶ Kombination (langwirksames) Insulin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

Zusatznutzen ist nicht belegt), für Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) Albiglutid (Beschluss vom 19.03.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie für Dulaglutid (Beschluss vom 16.07.2015: Es wurden keine Daten für die Kombination mit einem langwirksamen Insulin vorgelegt) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

- Zu 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. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin in Kombination mit Humaninsulin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist und daher eine basalunterstützte Insulintherapie (BOT) nicht mehr angezeigt ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin in Kombination mit Humaninsulin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Zudem definiert der pharmazeutische Unternehmer abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden^{7,8}. Solche Studie wurden daher, soweit die Übertragbarkeit für das

⁷ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A05-01 [online]. 18.02.2010. (IQWiG-Berichte; Band 70). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.

jeweilige Insulinanalogon vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegt wurde und sachgerecht erscheint, bei der Bewertung berücksichtigt.

Die hierzu 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 Insulin degludec/Liraglutid wie folgt bewertet:

- a) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht:

Für die Kombination von Insulin degludec/Liraglutid mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist) nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die randomisierte kontrollierte Studie DUAL I (inklusive Extension) vorgelegt. In diese Studie wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$) trotz einer Behandlung mit Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer zusätzlichen Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid oder Insulin degludec oder Liraglutid randomisiert, und zwar jeweils zusätzlich zu der vor Studienbeginn bestehenden Behandlung mit Metformin bzw. Metformin + /- Pioglitazon.

Die Mehrheit der Patienten (83%) war allerdings nur mit einer Metformin-Monotherapie vorbehandelt und entspricht somit nicht der hier zu betrachtenden Zielpopulation, die durch eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie definiert ist. Patienten, die bereits eine orale antidiabetische Kombinationstherapie durchlaufen haben und hierdurch keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, befinden sich möglicherweise in einem anderen Krankheitsstadium, als Patienten, die bisher eine orale antidiabetische Monotherapie erhalten haben. Zudem ist nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer antidiabetischen Monotherapie mit Metformin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, auch mit einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen können.

Für diese verschiedenen Patientenpopulationen können unterschiedliche Therapieeffekte erwartet werden.

⁸ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A05-02 [online]. 30.03.2007. (IQWiG-Berichte; Band 22). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloge_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.

Nur 17% der Patienten in beiden Studienarmen der Studie DUAL I waren unter einer Kombinationstherapie, bestehend aus Metformin und Pioglitazon, unzureichend behandelt. Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sind jedoch Daten zu Patienten mit einer Pioglitazon-Therapie für die Nutzenbewertung nicht relevant (*siehe auch Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie*).

Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass der Einsatz von Insulin degludec/Liraglutid bei Patienten nach Versagen einer oralen antidiabetischen Monotherapie bereits indiziert sei, wird nicht gefolgt. Gemäß Therapiealgorithmus der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2⁹ ist es nicht vorgesehen, nach dem Versagen einer Pharmaka-Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum Patienten direkt mit einer Kombinationstherapie aus drei Wirkstoffen weiter zu behandeln. Laut Therapiealgorithmus der NVL soll nach Versagen einer oralen antidiabetischen Monotherapie entweder die Therapie mit einer Zweifachkombination oder die alleinige Gabe von Insulin erfolgen. Auch die EMA äußert sich im EPAR¹⁰ kritisch zur Anwendung von Insulin degludec/Liraglutid nach dem Versagen einer Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum in der Studie DUAL I. So sei die eingeschlossene Patientenpopulation möglicherweise nicht gänzlich repräsentativ für die Patienten, bei denen eine Insulintherapie erwogen wird, da Patienten nicht als geeignet für eine Insulintherapie erachtet werden können, wenn sie nicht mindestens auf 2 orale Antidiabetika unzureichend angesprochen haben. Daher erscheint basierend auf dem derzeitigen allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika mit einer Patientenpopulation, deren Blutzucker mit einer oralen antidiabetischen Monotherapie nicht ausreichend therapiert ist, im vorliegenden Fall nicht sachgerecht.

Somit entspricht die Patientenpopulation der Studie DUAL I insgesamt nicht der Zielpopulation für diese Fragestellung.

Darüber hinaus ist die Studie DUAL I für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Humaninsulin allein, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist) nicht adäquat umgesetzt wurde. So erhielten die Patienten im Insulin-Vergleichsarm als Insulinkomponente das Analoginsulin Insulin degludec. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch die Übertragbarkeit von Insulin degludec auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin nicht gezeigt. Zudem haben Patienten, die vor Studienbeginn mit einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie aus Metformin und Pioglitazon erhalten haben, diese im Verlauf der Studie fortgeführt. Eine Kombination von Insulin mit Metformin und Pioglitazon entspricht jedoch nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die

⁹ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de; [cited: 21.09.2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000213

¹⁰ EPAR Xultophy® http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002647/WC500177659.pdf; Letzter Zugriff 1.10.2015

ausschließlich eine Kombination von Insulin mit Metformin als oraler antidiabetischer Komponente umfasst.

Zusammenfassend ist die Studie DUAL I nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, geeignet. So entsprachen zum einen die Patienten der Studie DUAL I nicht der Zielpopulation für diese Fragestellung und zum anderen wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt. Der Zusatznutzen von Insulin degludec in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, ist daher nicht belegt.

b) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen:

b1) in der Kombination mit Metformin

Für Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Metformin in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, (GKV) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Studien DUAL II und DUAL V vorgelegt.

DUAL II

In die Studie DUAL II wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als $7,5\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$) trotz Behandlung mit einer stabilen Dosis eines Basalinsulins in Kombination mit ein oder zwei oralen Antidiabetika (Metformin \pm Sulfonylharnstoff oder Glinide) eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer Basalinsulintherapie mit Insulin degludec oder zu einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid randomisiert. Die zuvor bestehende Therapie mit Basalinsulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden wurde zu Studienbeginn abgesetzt. Ihre bisherige Behandlung mit Metformin setzten die Patienten in beiden Studienarmen mit unveränderter Dosierung und Häufigkeit gegenüber Studienbeginn fort.

Darüber hinaus ist Studie DUAL II für eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin, wenn Metformin in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, nicht geeignet, da in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus ggf. Metformin nicht adäquat umgesetzt wurde. Die Patienten erhielten im Insulin-Vergleichsarm als Insulinkomponente nicht Humaninsulin, sondern das Analoginsulin Insulin degludec. Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Insulin degludec auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin nicht gezeigt.

DUAL V

In die Studie DUAL V wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle (definiert als $7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$) trotz Behandlung mit Insulin glargin in Kombination mit Metformin eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer Fortführung der Basalinsulintherapie mit Insulin glargin oder einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid randomisiert. Die bisherige Behandlung mit Metformin setzten die Patienten in beiden Studienarmen mit unveränderter Dosierung und Häufigkeit gegenüber Studienbeginn fort.

Die Startdosis von Insulin degludec/Liraglutid im Interventionsarm betrug 16 Dosissschritte, was der empfohlenen Startdosis bei Umstellung von einer Basalinsulintherapie entspricht. Für Insulin glargin entsprach die Startdosis im Vergleichsarm der verabreichten Dosis vor Studienbeginn. In beiden Studienarmen wurde die Dosis 2-mal pro Woche anhand der Nüchternplasmaglukose auf einen Zielwert von 72 bis 90 mg/dl titriert. Für die Studie DUAL V liegen keine Informationen vor, seit wann die Patienten bereits Basalinsulin erhielten. Die Patienten in der Studie waren jedoch gemäß Einschlusskriterium der Studie seit mind. 90 Tagen mit Insulin glargin (Basalinsulin) + Metformin vorbehandelt, davon seit 56 Tagen auf einer relativ stabilen Tagesdosis von 20 bis 50 Einheiten Insulin glargin. Diese Angaben legen nahe, dass es sich bei den in die Studie DUAL V eingeschlossenen Patienten überwiegend um Patienten handelt, die nicht erst am Beginn der Insulintherapie stehen, sondern um Patienten, die mit ihrer bisherigen Basalinsulin-Therapie in Kombination mit Metformin keine adäquate Blutzuckerkontrolle erreichen und einer Therapieintensivierung bedürfen und somit überwiegend der Zielpopulation entsprechen. Hierfür spricht auch der mittlere HbA1c-Wert von rund 8,3% zu Studienbeginn. Im Gegensatz zur Studie DUAL II kann jedoch für die Studie DUAL V von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit dem Insulinanalogon Insulin glargin auf Humaninsulin ausgegangen werden, wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Seite 7) ausgeführt.

Diese Studie wurde in der Dossierbewertung A15 – 15 vom 30. Juli 2015 nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da die Patienten in der Vergleichsgruppe keine der Therapiesituation angemessene geeignete Therapieeskalation erhalten haben. Folglich wurde die Studie als nicht geeignet bewertet, Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Auf Basis der im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragenen Argumente, wurde die Studie insbesondere unter Berücksichtigung der Eignung der durchgeführten Therapieintensivierung im Vergleichsarm erneut bewertet (siehe Addendum zum Auftrag A15-15).

Die in der Studie DUAL V untersuchte Patientenpopulation hatte trotz Behandlung mit Insulin glargin in Kombination mit Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle. Die Therapiestrategie in der beschriebenen Behandlungssituation muss daher individuell an die Therapiebedürfnisse der Patienten angepasst werden. Dazu stehen prinzipiell unterschiedliche Möglichkeiten der Therapieoptimierung zur Verfügung, wie beispielsweise die Umstellung auf eine konventionelle Insulintherapie mit Mischinsulin, eine intensiviertere konventionelle Insulintherapie oder auch eine Insulindosissteigerung. Das Studiendesign hat diese medizinisch angezeigten, patientenindividuellen Therapieeskalationen nicht angeboten, sondern ausschließlich eine weitere Insulin-Dosissteigerung im unverändert bestehenden Therapieregime vorgeschrieben. Folglich wurde in der Studie nur ein Teil der Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft, wobei unklar bleibt, für welchen Anteil der Studienpopulation die weitere Dosissteigerung der Insulingabe die geeignete Eskalationsstrategie gewesen ist und inwiefern ein anderes Therapieregime geeigneter wäre, das patientenindividuelle Therapieziel zu erreichen. Aus den Einschlusskriterien der Studie und aus den Patientencharakteristika lässt sich nicht ableiten, dass die gesamte

Studienpopulation (bei unzureichenden Behandlungsergebnissen) im bestehenden Therapieregime nicht austherapiert gewesen ist. Eine Patientengruppe, für die dies zutrifft, lässt sich anhand der gegebenen Daten nicht definieren und abgrenzen. Es ist im Gegenteil, aufgrund der vorliegenden Informationen eher davon auszugehen, dass bei den eingeschlossenen Patienten sehr unterschiedliche Therapiesituationen vorlagen. So weist das Einschlusskriterium „Basalinsulin seit 90 Tagen, stabile Dosis seit mindestens 56 Tagen“ darauf hin, dass Patienten eingeschlossen wurden, die unterschiedlich lang bereits eine Insulintherapie erhalten haben können und diverse Anpassungsschritte ihrer Insulintherapie bereits durchgeführt haben, sodass patientenindividuell ein Therapiewechsel erforderlich gewesen wäre. Diese Auswahl wäre vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Ansprüche hinsichtlich therapeutischer Zielwerte, Komplexität der Therapiestrategie sowie Alltagsabläufen individuell zu treffen. Geeignete Studiendesigns mit patientenindividuellen Therapieoptimierungsmöglichkeiten im Vergleichsarm sind bekannt und durchführbar.

Zudem waren in der Studie DUAL V unter Berücksichtigung aktueller Leitlinienempfehlungen und medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse deutlich zu niedrige Therapieziele vorgegeben: in beiden Studienarmen wurde die Dosis zwei Mal pro Woche anhand der Nüchternplasmaglukose auf einen Zielwert von 4,0- 5,0 mmol/l (71-90 mg/dl) titriert. In der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) sind dagegen Zielgrößen für die Therapie des Typ -2-Diabetes von 5,6 – 6,9 mmol/l (100 - 125 mg/dl) zum Erreichen des HbA1c – Zielkorridors von 6,5 % bis 7,5 % benannt. Vor diesem Hintergrund erscheint es fraglich, ob die in der Studie gewählten straffen Therapieziele für die unterschiedlichen Behandlungsbedürfnisse der Patienten angemessen gewesen sind.

Die Basalinsulin Startdosis lag im Vergleichsarm zwischen 20 und 50 I.E. Insulin glargin. Dagegen erhielten die Patienten im Interventionsarm nur 16 I.E. Insulin degludec. Da in beiden Armen die engen Glukosezielwerte ausschließlich über eine Erhöhung der Basalinsulindosis erreicht werden konnten, kann für den Vergleichsarm aufgrund der höheren Basalinsulinstartdosis ein erhöhtes Hypoglykämierisiko nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund der beschriebenen Mängel, insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden Möglichkeiten der patientenindividuellen Therapieoptimierung und der nicht leitliniengerechten, zu straffen Therapiezielvorgaben, wird die Studie als ungeeignet erachtet einen Zusatznutzen von Insulin degludec/ Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf. Metformin) abzuleiten.

Ein Zusatznutzen von Insulin degludec/ Liraglutid gegenüber Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Metformin in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht ist nicht belegt.

b2) in Kombination mit oralen Antidiabetika (außer Metformin):

Für die Kombinationstherapie von Insulin degludec/Liraglutid mit oralen Antidiabetika außer Metformin, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika außer Metformin, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht

ausreichen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus ggf. Metformin) 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.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können und mit großen Unsicherheiten behaftet sind.

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Patientenzahlen zu Grunde, die sich auf in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen beziehen. Dabei wird für die Patientenpopulation a) die in den Beschlüssen zum Teil nach Kombinationspartner einzeln aufgelisteten Patientenzahlen als eine Summe zusammengefasst, was die höhere Patientenanzahl begründet.

Für die Patientenpopulation b) wird sich auf die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Inkretin-Mimetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituation bezogen.

Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

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 Xultophy® (Wirkstoff: Insulin degludec/Liraglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. September 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002647/WC500177657.pdf

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Liraglutid) wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten müssen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

In einer Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer GLP-1-basierten Therapie (u.a. Liraglutid) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch derzeit nicht vorgenommen werden kann.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2015).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an I.E. bzw. Tabletten 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.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Insulin degludec ist gemäß Fachinformation¹¹ eine einmal tägliche Anwendung vorgesehen und der Behandlungsmodus entsprechend als „kontinuierlich, 1 x täglich“ dargestellt.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. 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 für Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann.

Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt^{12,13}. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen.

Gemäß Fachinformation¹⁴ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Für Insulin degludec/Liraglutid beträgt unter Berücksichtigung des nicht indikationsspezifischen Durchschnittsgewichts von 76,3 kg die untere Spanne der Dosis/Tag 38,15 Einheiten/1,37 mg, die Tageshöchstdosis von Insulin degludec/Liraglutid beträgt

¹¹ Fachinformation Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®), Stand: September 2014

¹² J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20–24

¹³ Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013

¹⁴ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Juli 2012

gemäß Fachinformation 50 Dosisschritte (50 Einheiten Insulin degludec und 1,8 mg Liraglutid)¹¹.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3 000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1 000 mg Metformin/ Tablette zu Grunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 – 3,5 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Für Glimepirid wird die Therapie mit einer Dosierung von 1 mg pro Tag begonnen und sollte in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg. Diese Dosierungsspanne wird der Berechnung zugrunde gelegt.

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Humaninsulin, Glibenclamid sowie Glimepirid 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 ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich ist oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist, 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.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden sowohl für NPH-Insulin als auch für Bolusinsulin als Komponente der zVT im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) die Kosten für Humaninsulin basal NPH (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

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

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln 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, diese nicht berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden.

Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 18. August 2014, eingegangen am 19. August 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. Oktober 2014 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2015 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. April 2015 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 Insulin degludec/Liraglutid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. August 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2015 statt.

Mit Schreiben vom 8. September 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. September 2015 übermittelt.

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 6. Oktober 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	30. Juni 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	1. September 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. September 2015 29. September 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Oktober 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken