



## **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 (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 4. Februar 2016

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) (Xultophy®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	7
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4. Therapiekosten .....	8
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>14</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>14</b>

## **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**

Der Wirkstoff Insulin degludec/Liraglutid wurde am 01. Mai 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten –Taxe (Lauer- Taxe) gelistet.

In seiner Sitzung am 15. Oktober 2015 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 25. Juni 2015 hat Insulin degludec/Liraglutid die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere 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 (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 4. August 2015, innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Insulin degludec/Liraglutid mit dem

neuen Anwendungsgebiet „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 (...) in **Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor- Agonisten** (...) den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.“, eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 (neues Anwendungsgebiet) (Xultophy®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung sowie 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) (Xultophy®) 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

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) (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 [der Fachinformation] für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das zugelassene Anwendungsgebiet 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 (...) in **Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor- Agonisten** (...) den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.“*

---

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

## 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn die Kombination oraler blutzuckersenkender Arzneimittel mit einem GLP-1-Rezeptoragonist zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, ist:

Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

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.

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

### 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 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.

### 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 für 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<sup>2,3</sup>.

Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>4</sup>.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet<sup>5</sup> 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. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

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 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

---

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Kombination (langwirksames) Insulin mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

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, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die Suche nach Studien nicht nur auf Humaninsulin beschränkt. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann 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<sup>6,7</sup>. Solche Studien werden daher, soweit übertragbar und Insulinanaloga unter Beachtung der Zulassung eingesetzt wurden, bei der Bewertung berücksichtigt.

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

### 2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) wie folgt bewertet:

Für die Kombination von Insulin degludec/Liraglutid mit oralen Antidiabetika bei Patienten, bei denen orale Antidiabetika in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin bzw. Humaninsulin allein, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist) nicht belegt.

---

<sup>6</sup> 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](http://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf).

<sup>7</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga 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\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf).

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer identifizierte keine relevante Studie für einen direkten Vergleich zwischen Insulin degludec/Liraglutid und der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Recherche des pharmazeutischen Unternehmers zum Zwecke eines indirekten Vergleichs identifizierte die DUAL III Studie. In dieser randomisierten kontrollierten Studie wurde Insulin degludec/Liraglutid mit der Fortführung einer bestehenden Therapie mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten verglichen. Die Studie wurde im Teilanwendungsgebiet „Metformin gemäß Fachinformation geeignet“ durchgeführt, für welches Humaninsulin + Metformin die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, und ist daher für den indirekten Vergleich in diesem Teilanwendungsgebiet potenziell geeignet.

Eine Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch nicht gefunden.

Für das Teilanwendungsgebiet „Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet“ wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ebenfalls keine, für einen indirekten Vergleich geeigneten, relevanten Studien vorgelegt.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers bei der bibliographischen Recherche sowie bei der Suche in Studienregistern war nicht geeignet, um relevante Studien für einen indirekten Vergleich vollständig zu identifizieren. So wurde die bibliographische Recherche durch einen Suchblock zu Metformin stark eingeschränkt und die Suche in Studienregistern, durch Trunkierungen und Klammern in der Suchfunktion, gestört.

Die bei der Recherche in der firmeneigenen Studiendatenbank identifizierten Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer als ungeeignet eingestuft. Da diese Studien im Dossier jedoch nur unzureichend beschrieben wurden, sind die vorgelegten Daten sowie die vom pharmazeutischen Unternehmer postulierte Ungeeignetheit der Studie inhaltlich unvollständig und nicht überprüfbar.

Der pharmazeutische Unternehmer weist somit insgesamt keine relevanten Daten vor, die für eine Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Ein Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

## 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 berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten Datenlage zu Inzidenz und

Prävalenz in der zu betrachtenden Indikation sowie fehlender Angaben zu Hochrechnungen und Adjustierung im Dossier insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt ist von einer deutlichen Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

So orientiert sich die Schätzung zum einen an der DDD der GLP-1-Rezeptoragonisten (Verordnungszahlen 2013), welche jedoch auch Monotherapien mit GLP-1-Rezeptoragonisten umfasst. Darüber hinaus blieb die Zahl der Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung, bei denen die Anwendung von Insulin degludec/Liraglutid nicht empfohlen wird, unberücksichtigt. Zum anderen wurde bei der Angabe der Obergrenze die Patientenzahl entsprechend der Zielpopulation aus dem Beschluss nach §35 a SGB V zu Lixisenatid (vom 05.09.2013) übernommen, die jedoch nicht mit der in diesem Beschluss vorliegenden Zielpopulation vollständig übereinstimmt.

### 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 (neues Anwendungsgebiet) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Dezember 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002647/WC500177657.pdf](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-Steuer (Stand: 01. Januar 2016).

#### Verbrauch:

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 Insulin degludec/Liraglutid ist gemäß Fachinformation<sup>8</sup> eine einmal tägliche Anwendung vorgesehen und der Behandlungsmodus entsprechend als „kontinuierlich, 1 x täglich“ dargestellt.

---

<sup>8</sup> Fachinformation Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®), Stand: Oktober 2015



Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell 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.

Metformin wird in der Regel in 2 - 3 Einzeldosen eingenommen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese in Kombination mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht <sup>9</sup> )				
Insulin degludec/ Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist				
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>9</sup> Beispielhaft für die Kombination von Insulin degludec/Liraglutid mit oralen Antidiabetika ist die Kombination mit Metformin aufgeführt.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde anhand der Behandlungsdauer und der Tagesdosen ermittelt und ist entsprechend als I.E., E.<sup>10</sup> bzw. Tabletten angegeben. Als Berechnungsgrundlage wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Insulin degludec bzw. Humaninsulin sind individuell, entsprechend des Bedarfs des einzelnen Patienten zu dosieren.

Gemäß Fachinformation<sup>11</sup> 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 („Mikrozensus 2013“) die untere Spanne der Dosis/Tag 38,15 Dosisschritte (entsprechend 38,15 Einheiten Insulin degludec /1,37 mg Liraglutid), die Tageshöchstdosis von Insulin degludec/Liraglutid beträgt gemäß Fachinformation 50 Dosisschritte (entsprechend 50 Einheiten Insulin degludec und 1,8 mg Liraglutid).

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 (Tagesdosis lt. Fachinformation 1000 - 3000 mg). Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1 000 mg Metformin/ Tablette zu Grunde gelegt.

---

<sup>10</sup> Lt. Fachinformation erfolgt die Dosierung von Insulin degludec/Liraglutid in Dosisschritten, ein Dosisschritt enthält 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid

<sup>11</sup> Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Juli 2012

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag	Menge pro Packung <sup>12</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese in Kombination mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht <sup>9</sup> )				
Insulin degludec/ Liraglutid	100 E./ml/ 3,6 mg/ml	38,15 – 50 E. <sup>10,13</sup> / 1,36 – 1,8 mg	1500 E./ 54 mg	13 924,75 – 18 250 E. / 496,4 – 657 mg
Metformin	1000 mg <sup>14</sup>	1000 – 3000 mg	180 Tabletten	365 – 1095 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E. / ml	38,15 – 76,3 I.E. <sup>13</sup>	3000 I.E.	13 924,75 – 27 849,5 I.E.
Metformin	1000 mg <sup>14</sup>	1000 – 3000 mg	180 Tabletten	365 – 1095 Tabletten
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist				
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>				
Mischinsulin	100 I.E. / ml	38,15 – 76,3 I.E. <sup>13</sup>	3000 I.E.	13 924,75 – 27 849,5 I.E.

<sup>12</sup> jeweils größte Packung

<sup>13</sup> durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. / kg KG / Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“)

<sup>14</sup> Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1000 - 3000 mg.

### Herleitung der Jahrestherapiekosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Humaninsulin (NPH-Insulin, Mischinsulin) 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.

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>12</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese in Kombination mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht <sup>9</sup> )		
Insulin degludec/Liraglutid	305,25 €	287,19 € [1,77 € <sup>15</sup> ; 16,29 € <sup>16</sup> ]
Metformin <sup>17</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>15</sup> ; 0,62 € <sup>16</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)		
Humaninsulin <sup>17</sup> (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>15</sup> ; 6,22 € <sup>16</sup> ]
Metformin <sup>17</sup>	18,78 €	16,39 € [1,77 € <sup>15</sup> ; 0,62 € <sup>16</sup> ]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist		
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>		
Mischinsulin <sup>17</sup>	89,64 €	81,65 € [1,77 € <sup>15</sup> ; 6,22 € <sup>16</sup> ]

<sup>15</sup> Rabatt nach §130 SGB V

<sup>16</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>17</sup> Festbetrag

#### 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.

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung <sup>18</sup>	Anzahl/ Tag	Verbrauch/ Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Metformin plus Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist	Einmalnadeln	22,80 €	1	365	83,22 €

<sup>18</sup> Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. Dezember 2015

### **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 weder eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert, noch wurde ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. August 2015 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) (Xultophy®) ist der 25. Juni 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. August 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 (neues Anwendungsgebiet) (Xultophy®) beauftragt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. August 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. November 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. November 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Dezember 2015. Die mündliche Anhörung fand am 21. Dezember 2015 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 26. Januar 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Februar 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	15. Dezember 2015	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Januar 2016 19. Januar 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	4. Februar 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken