

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 (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse)

Vom 16. Mai 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Insulin degludec (Tresiba®) gemäß Fachinformation.....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	8
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	19
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	21
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	21
	2.4 Therapiekosten.....	21
3.	Bürokratiekosten	27
4.	Verfahrensablauf	27

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 folgenden 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 als Wirkstoff des Arzneimittels Tresiba® wurde erstmals am 1. Mai 2014 in den Verkehr gebracht. Mit Beschluss vom 15. Februar 2018 hat der G-BA auf Antrag seiner Mitglieder eine erneute Nutzenbewertung gemäß 35a Abs. 1 i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfahrensordnung (VerfO) für den Wirkstoff Insulin degludec veranlasst. Die erneute Nutzenbewertung wurde aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus der abgeschlossenen DEVOTE (NCT01959529) - Studie veranlasst. Tresiba® war zwischenzeitlich nicht auf dem deutschen Markt verfügbar und wurde zum 1. Dezember 2018 erneut in Verkehr gebracht.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) ist der Zeitpunkt des erneuten Inverkehrbringens des Wirkstoffs Insulin degludec am 1. Dezember 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 28. November 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2019 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Insulin degludec 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 (Tresiba®) gemäß Fachinformation

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

Hinweis: die erneute Nutzenbewertung von Insulin degludec bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

In der Mono- oder Kombinationstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin² *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid² *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin² *oder* Liraglutid²)

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 dagegensprechen.

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. Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga) sind für die Mono- und die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Mono- wie für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika, u.a. Alpha-Glukosidaseinhibitoren, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) und Inkretinmimetika
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in diesem Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen vor:
- Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt, für die Kombination mit Metformin ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 16. Mai 2013 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),
 - Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Juni 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezogen ausschließlich auf die Zweifachkombinationstherapie mit Metformin): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt, für die Kombination mit oralen Antidiabetika gilt der Zusatznutzen als nicht belegt),
 - Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Vildagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Mai 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),

- Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 7. August 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Juni 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt), Beschluss vom 20. August 2015 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin, für andere Therapieregime ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2015: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Insulin (mit oder ohne oralem Antidiabetikum), ansonsten ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Insulin degludec/Liraglutid (Beschluss vom 15. Oktober 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Februar 2016 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Empagliflozin (Beschluss vom 1. September 2016: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung für die Kombination mit Metformin; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Empagliflozin/Metformin (Beschluss vom 1. September 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Saxagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt); Beschluss vom 1. Februar 2018 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Sitagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin; für alle weiteren Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 22. März 2019 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf bezogen ausschließlich auf die Zweifachkombinationstherapie mit Metformin): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen)
- Sitagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Insulin glargin/Lixisenatid (Beschluss vom 16. August 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)

- Ertugliflozin/Sitagliptin (Beschluss vom 1. November 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Semaglutid (Beschluss vom 2. Mai 2019: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).

zu 4. Es wird vorausgesetzt, dass für die Patienten, die für Insulin degludec in Frage kommen, eine Insulintherapie angezeigt ist. Die Therapiesituation „wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist“ bzw. „wenn Metformin allein den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend kontrolliert“ wird im Rahmen der Nutzenbewertung nicht betrachtet, da in dieser Therapiesituation eine Insulingabe in der Regel nicht indiziert ist. Es werden allein die Therapiesituationen betrachtet, bei denen eine Insulintherapie angezeigt ist. Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass eine Pharmakotherapie erst nach Versagen einer alleinigen Basistherapie (nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Diät, Bewegung etc.) begonnen und stets in Kombination mit dieser durchgeführt wird.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{3,4}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁵.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Insulin als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet anzusehen.

Folglich stellt die Kombination aus Metformin und Humaninsulin nach Versagen von mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) eine Standardtherapie im Anwendungsgebiet dar.

Darüber hinaus liegen dem Beschluss zu Empagliflozin u.a. Daten der Studie EMPA-REG-Outcome zugrunde. Auf Basis der Studie EMPA-REG Outcome wurde Empagliflozin in Kombination mit Humaninsulin hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ausschließlich mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren⁶ als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der EMPA-REG Outcome-Studie operationalisiert als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung, siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

³ 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.

⁴ 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.

⁵ 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

Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis dieser positiven Studienergebnisse bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid zusätzlich zu mind. einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren⁶ als zweckmäßig anzusehen ist. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER operationalisiert als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, Koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz (eGFR \leq 60 ml/min/1,73 m²) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III), siehe Studienprotokoll, Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

Somit stellen die Kombinationen von Empagliflozin bzw. Liraglutid mit Humaninsulin für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung weitere Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang Langzeitsicherheitsdaten, diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zu Patientengruppe „a“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*): eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen kritisch diskutiert, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin, mit Empagliflozin² oder mit Liraglutid² indiziert ist. Sofern Metformin, Empagliflozin² und Liraglutid² gemäß der Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind und eine Kombination mit Insulin nicht infrage kommt, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Laut dem Stand der medizinischen Erkenntnisse wird in der antidiabetischen Therapiesituation der Patientengruppe „b“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*) die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin² oder Liraglutid²) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Optimierung der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation des Patienten erfolgen. Im Rahmen einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT) gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert.

Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u.a.) eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva,

⁶ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird.

Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.

Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Insulin degludec wie folgt bewertet:

In der Mono- oder Kombinationstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Studie DEVOTE

Für die erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse vom Wirkstoff Insulin degludec in der Mono- und Kombinationstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier u.a. die Studie DEVOTE vor.

Aufgrund des Designs der Studie DEVOTE umfasst die eingeschlossene Studienpopulation sowohl Patienten, die der Patientengruppe a) als auch der Patientengruppe b) zuzuordnen sind. Separate Auswertungen für die relevanten Patientenpopulationen a) und b) entsprechend den Vorgaben der vom G-BA jeweils festgelegten Vergleichstherapien liegen nicht vor. Auch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Unterlagen waren nicht dazu geeignet, die Patientengruppen zu differenzieren. Daher kann eine Beurteilung der Studie DEVOTE für eine Bewertung von Insulin degludec nur patientenübergreifend für beide Patientengruppen a) und b) erfolgen.

Die eingeschlossenen Patienten der Studie DEVOTE hatten neben dem unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷, und

⁷ manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der DEVOTE Studie (siehe Studienprotokoll [N Engl J Med.](#) 2017; 377(8):723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1615692) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als ≥ 50 Jahre mit mindestens einer kardiovaskulärer Erkrankung

erhielten die Studienmedikation im Interventions- bzw. Vergleichsarm, jeweils zusätzlich zu einer sogenannten Standardtherapie. Eine Standardtherapie wurde definiert als Hintergrundtherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und anderer kardiovaskulärer Risiken gemäß lokalem Standard.

In die Studie wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen der antidiabetischen Therapie eingeschlossen, darunter sind folgende Patientengruppen zu nennen:

- Patienten ohne Insulin-Vorbehandlung,
- Patienten mit einer Vorbehandlung mit Basalinsulin,
- Patienten mit einer Vorbehandlung mit Bolusinsulin sowie
- Patienten mit einer Vorbehandlung mit Basal- und Bolusinsulin (einschließlich Behandlung mit Mischinsulinen).

Bei der Studie DEVOTE handelt es sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte und doppelblinde zweiarmige Studie, die multizentrisch in Afrika, Asien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt wurde. In die Studie DEVOTE wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung eingeschlossen.

Bei Patienten ab 50 Jahren musste eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung mit mindestens einem der folgenden Kriterien vorliegen: vorangegangener Herzinfarkt, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Revaskularisation, > 50 % Stenose, vorangegangene symptomatische koronare Herzerkrankung oder instabile Angina, asymptomatische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA⁸-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen.

Bei Patienten ab 60 Jahren musste mindestens ein Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen, wenn mindestens einer der folgenden Bedingungen erfüllt war: Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion, oder Knöchel-Arm-Index < 0,9. Eine nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung hatten ca. 85 % aller Patienten, bei den restlichen 15 % bestand mindestens ein Risikofaktor hierfür⁷.

Bezüglich der antidiabetischen Therapie mussten die Studienteilnehmer zu Studienbeginn mindestens ein oder mehrere orale oder injizierbare Antidiabetika erhalten. Gemäß Einschlusskriterien sollten Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0$ % (bzw. einem HbA1c-Wert < 7,0 %, sofern eine Vorbehandlung mit ≥ 20 Einheiten Basalinsulin pro Tag erfolgte) eingeschlossen werden. Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA1c-Wert bei 8,4 %.

Insgesamt wurden 7637 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Insulin degludec \pm Bolusinsulin + Standardtherapie (N = 3818) und Insulin glargin \pm Bolusinsulin + Standardtherapie (N = 3819) randomisiert. Außer Insulin wurden alle bereits vor Studieneinschluss bestehenden antidiabetischen Therapien in unveränderter Dosierung beibehalten.

Eine bereits vor Studieneinschluss bestehende Insulintherapie wurde zu Studienbeginn abgesetzt und auf die jeweilige Studienmedikation (Insulin degludec im Interventionsarm und Insulin glargin im Vergleichsarm) umgestellt. Bei den Studienteilnehmern, die noch keine Insulintherapie zum Studieneinschluss erhielten, wurde mit der jeweiligen Studienmedikation

(vorangegangener Herzinfarkt; Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Revaskularisation, > 50 % Stenose, vorangegangene symptomatische koronare Herzerkrankung oder instabile Angina, asymptomatische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen) oder ≥ 60 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion oder Knöchel-Arm-Index < 0,9)

⁸ NYHA: New York Heart Association

(Insulin degludec oder Insulin glargin) und entsprechend mit einem Insulinregime neu begonnen.

In der Studie DEVOTE erfolgte eine zielwertgerichtete Therapie ausschließlich auf Basis der Nüchternplasmaglukosewerte (NPG). Hierbei sollte die Dosis des Studienmedikaments in beiden Studienarmen anhand der NPG-Werte auf einen Zielwert von 4.0 bis 5.0 mmol/l (71 bis 90 mg/dl) titriert werden. Alternativ konnte nach Einschätzung des Prüfarztes ein Zielwert von 5,0 bis 7,0 mmol/l (90 bis 125 mg/dl) für bestimmte Patienten festgelegt werden, sofern für diese Patienten eine solche stringente Blutzuckereinstellung nicht geeignet war. Die HbA1c-Werte, die eine Aussage über die längerfristige Blutzuckereinstellung erlauben, wurden bei der Titrationsentscheidung nicht berücksichtigt.

Bei Patienten, die zu Studieneinschluss eine Therapie mit einem Bolusinsulin (ggf. in Kombination mit einem Basalinsulin) erhielten, konnte nach Ermessen des Prüfarztes eine Umstellung aus Insulin aspart erfolgen. Eine Titration der Dosis des Bolusinsulins erfolgte ebenfalls anhand selbst gemessener NPG-Werte, welche vor den jeweiligen Mahlzeiten zu bestimmen war. Als Therapieziel war laut Studienprotokoll ein Wert von 71 bis 126 mg/dl vorgegeben.

Eine Intensivierung der antidiabetischen Behandlung mit Bolusinsulin oder anderen Antidiabetika war nach Maßgabe des Prüfarztes im Verlauf der Studie erlaubt. Auch eine adäquate Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren war in beiden Behandlungsarmen vorgesehen. Zur Sicherstellung einer Behandlung entsprechend regionaler Leitlinienempfehlungen sollten erforderliche Begleitmedikationen nach Einschätzung des Arztes eingesetzt werden.

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse des kombinierten Endpunkts MACE: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall. Die Studiendauer war ereignisgesteuert geplant bis 633 Studienteilnehmer den primären kombinierten Endpunkt erreicht hatten. Es wurde angenommen, dass dies nach ca. 5 Jahren Studiendauer erreicht würde.

Vor Studieneinschluss waren etwa 16 % der Patienten nicht auf Insulin eingestellt. Eine antidiabetische Therapie mit Insulin bestand bei 84 % der Patienten, die gemäß unterschiedlichen Therapiestrategien erfolgte. Hiervon hatten etwa 38 % der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Insulintherapie, die ausschließlich Basalinsulin umfasste und bei 46 % bestand zu Studienbeginn die antidiabetische Therapie aus einer Basal-Bolus-Insulintherapie. Im Studienverlauf betrug der Anteil der Patienten, die eine Basalinsulintherapie hatten, ca. 38 % und ca. 62 % erhielten eine Basal-Bolus-Insulintherapie.

Eignung der Studie für die Nutzenbewertung

Nach Prüfung der Daten weist die Studie in unterschiedlichen Aspekten methodische Limitationen auf:

Zielwertbasierte Titration anhand der Nüchternplasmaglukose-Werte:

Die im Studienprotokoll empfohlenen Zielwerte von 4.0 bis 5.0 mmol/l (71 bis 90 mg/dl) bzw. alternativ nach Einschätzung des Prüfarztes von 5,0 bis 7,0 mmol/l (90 bis 125 mg/dl) liegen unterhalb des in der zuletzt gültigen Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 als Orientierungsgröße empfohlenen Intervalls von 100 bis 125 mg/dl für die Nüchternplasmaglukose-Werte⁹. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass für die in die Studie eingeschlossenen Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung bzw. mit mindestens einem Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung gemäß Leitlinien medizinisch begründete, patientenindividuell vereinbarte Zielwerte für 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.

Blutzuckereinstellung empfohlen werden, wird das angestrebte Therapieziel (insbesondere das niedrigere Intervall – 71 bis 90 mg/dl) als zu stringent eingestuft. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde bei der Mehrheit der Studienteilnehmer das Titrationsziel von 71 bis 90 mg/dl angestrebt. Es ist unsicher, für welchen Anteil dieser Patienten eine strenge normnahe Blutzuckereinstellung anzustreben gewesen wäre oder inwiefern der Zielwert für die Blutzuckereinstellung eher an der oberen Grenze des Zielkorridors zu wählen gewesen wäre. Darüber hinaus wäre aus Sicht des G-BA jedoch nicht nur der NPG-Wert, sondern auch der HbA1c-Wert für die Titrationsentscheidung zu berücksichtigen, da letzterer Aussagen über die langfristige Blutzuckereinstellung erlaubt. Dieses Vorgehen wird auch seitens der klinischen Experten empfohlen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie DEVOTE wird Insulin degludec in der Mono- und Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung hinsichtlich der Fragestellung der kardiovaskulären Sicherheit im Vergleich zu anderen Insulinanaloga untersucht.

Zwar handelt es sich bei dem Vergleich gegenüber Insulin glargin um ein Insulinanalogon, das nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.

Aufgrund des Studiendesigns (zusätzliche Gabe von Insulin degludec bzw. Insulin glargin zu der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie bzw. Umstellung der Insulintherapie auf diese Insulinanaloga) wurden neben den vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten antidiabetischen Wirkstoffen weitere Wirkstoffe in Kombination eingesetzt. So wurden z. B. in beiden Behandlungsarmen beträchtliche Anteile an Patienten mit Sulfonylharnstoffen (ca. 29 %) bzw. DPP-IV-Inhibitoren (ca. 12 %) zusätzlich zur Insulintherapie behandelt. Weder Sulfonylharnstoffe noch DPP-IV-Inhibitoren sind von der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Kombination mit der Insulintherapie umfasst. Zudem ist unklar für welchen Anteil der Patienten die gewählte Therapiestrategie einer adäquaten Therapieanpassung entsprach. Beispielsweise fehlen detaillierte Daten zur Fragestellung der Patientengruppe b), die mit ihrer bisherigen Insulintherapie zu Studienbeginn keine ausreichende Blutzuckereinstellung hatten und während der Studie eine Optimierung des Humaninsulinregimes erfahren haben. Weder im Dossier noch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer diese Daten vorgelegt. Zwar wurden nach der mündlichen Anhörung zusätzliche Daten übermittelt, diese aber waren nicht entsprechend den Dossievorlagen adäquat aufbereitet. Allerdings wurde in der Gesamtpopulation in beiden Studienarmen der HbA1c-Wert von ca. 8,4 % auf 7,5 % gesenkt.

Trotz der methodischen Limitationen wird die Studie DEVOTE aufgrund der Dauer und Größe mit etwa 7.600 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten für die Nutzenbewertung von Insulin degludec als relevant erachtet, um Aussagen zu Langzeitdaten, zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil zu treffen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie für die Gesamtpopulation, also patientenübergreifend für die Patientengruppen a) und b) bewertet.

Ergebnisse der Studie DEVOTE

Mortalität und Morbidität

Gesamtmortalität / kardiovaskulärer Tod

Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gesamtmortalität und des Endpunktes „kardiovaskulärer Tod“ vor.

Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) / Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz

Der kombinierte Endpunkt „Major adverse cardiovascular events (MACE)“ erfasst die Endpunkte „kardiovaskulären Tod“, „nicht-tödlichen Myokardinfarkt“ sowie „nicht tödlichen Schlaganfall“. Es ergeben sich weder im kombinierten Endpunkt MACE, noch in den Einzelkomponenten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch im Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zeigen sich keine statistisch signifikanten Differenzen.

Lebensqualität

In der Studie DEVOTE wurden keine relevanten Daten für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Therapieabbruch wegen UE zeigen sich, basierend auf den Gesamtraten, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien

In der Studie DEVOTE wurden keine relevanten Daten zum Endpunkt „nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ erhoben.

Schwere Hypoglykämien

In der Studie DEVOTE wurde der Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ zu unterschiedlichen Operationalisierungen erhoben. Zum einen wurden „schwere Hypoglykämien“ erhoben, die als SUE dokumentiert wurden. Zum anderen wurden „schwere Hypoglykämien“ erfasst, die entweder als SUE dokumentiert wurden, oder durch die Gabe von intravenöser Glukose bzw. Glukagon behandelt wurden, oder mit schweren neuroglykopenischen Symptomen (z. B. veränderter Geisteszustand, Bewusstlosigkeit, Koma) assoziiert waren. Je nach Operationalisierung ergaben sich für die Gesamtpopulation der Studie DEVOTE unterschiedliche Ergebnisse. Bei der Operationalisierung der „schweren Hypoglykämien“, die sich ausschließlich auf das Kriterium SUE beschränkte, lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei der zweiten Operationalisierung der „schweren Hypoglykämien“ hingegen, die neben SUE auch Fremdhilfe in Form intravenöser Gaben von Glukose bzw. Glukagon sowie schweren neuroglykopenischen Symptomen einschließen, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle.

Allerdings lassen sich aufgrund beachtlicher methodischer Mängel angesichts einer viel zu stringenten Titration der Insulindosis bei der Durchführung der Studie diese Ergebnisse nicht uneingeschränkt bewerten. Der in der Studie DEVOTE verwendete Zielkorridor der Nüchternplasmaglukose von 71 bis 90 mg/dl lag deutlich unterhalb des von der zuletzt gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie⁹ empfohlenen Intervalls von 100 bis 125 mg/dl zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Laut Leitlinie hängt das spezifische Therapieziel von Faktoren ab, wie z.B. Alter, Komorbidität und den individuell vereinbarten Therapiezielen des Patienten ab⁹. Vor dem Hintergrund der viel zu niedrig gewählten und nicht patientenindividuell festgelegten Zielwerte für die Nüchternplasmaglukose in der Studie DEVOTE sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die festgestellten Ereignisse in diesem Endpunkt eine Folge der viel zu strengen Titration der Insulindosis gewesen sein könnten. Zudem hatte ein erheblicher Anteil der Patienten zu der Insulintherapie zusätzlich Sulfonylharnstoffe erhalten, die ein hypoglykämisches Potential aufweisen. Dies erschwert zusätzlich die Interpretation der Ergebnisse in diesem Endpunkt.

Nierenfunktionsstörung

Für den Endpunkt liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c-Änderung, Änderung des Körpergewichts

Für den Endpunkt „HbA1c-Änderung“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Die Endpunkte „HbA1c-Änderung“ und „Änderung des Körpergewichts“ stellen in der Behandlung des Diabetes mellitus Surrogatparameter dar und sind nicht *per se* patientenrelevant.

Fazit zur Studie DEVOTE:

Die vorgelegten Daten der Studie DEVOTE adressieren Aspekte im Hinblick auf das Gesamtüberleben von Diabetes mellitus Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und das generelle Sicherheitsprofil von Insulin degludec bei der Behandlung dieser Patientengruppe.

Aufgrund des Studiendesigns und des Fehlens von detaillierten Daten zur Fragestellung der jeweiligen Patientengruppen erfolgt im vorliegenden Fall die Bewertung der Studie DEVOTE patientenübergreifend für beide Patientengruppen a) und b) gemeinsam. Hinsichtlich der durchgeführten antidiabetischen Therapieanpassungen, insbesondere zum Studienbeginn und im Studienverlauf, kann angenommen werden, dass ein Großteil der Patienten eine adäquate Therapie-Optimierung erfahren haben.

Bei den erfassten Endpunkten der Studie DEVOTE zeigen sich bis auf die Ergebnisse zu den schweren Hypoglykämien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ lag ein positives Ergebnis für Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle, das aber von der Art der gewählten Operationalisierung abhängig war. Vor dem Hintergrund, dass bei der Titrationsentscheidung für die Mehrheit der Patienten die Zielwerte ausschließlich anhand der NPG-Werte erfolgten und diese viel zu niedrig gewählt und nicht patientenindividuell festgelegt wurden, sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die festgestellten Ereignisse in diesem Endpunkt eine Folge der viel zu strengen Titration der Insulindosis gewesen sein könnten.

In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der Daten der Studie DEVOTE aus den oben genannten Gründen kein Zusatznutzen ableiten.

Zu den einzelnen Therapieregimen

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegen die Studien NN1250-3579 (mit der Extensionsstudie 3579Ext), NN1250-3587 und NN1250-3672 sowie eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien NN1250-3579, NN1250-3587 und NN1250-3672 (ohne Extensionsstudie) zugrunde. In diesen offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien mit einer Dauer von 52 Wochen (NN1250-3579, weitere 52 Wochen 3579Ext) bzw. 26 Wochen (NN1250-3587 und NN1250-3672) wurde der Vergleich von Insulin degludec versus Insulin glargin bei Diabetes mellitus Typ 2-Patienten untersucht.

Die Studienteilnehmer in allen Studien waren insulinnaiv und hatten bei einer vorherigen mindestens dreimonatigen Behandlung mit Metformin allein oder in Kombination mit weiteren Antibiotika (Sulfonylharnstoffe, Glinide, DPP-IV-Inhibitoren oder Alphaglukosidase-Inhibitoren) in unveränderten Dosierung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht. Des Weiteren wiesen die Patienten einen HbA1c-Wert von $\geq 7,0\%$ und $\leq 10\%$ auf. Bis auf Metformin (NN1250-3587) bzw. Metformin in Kombination mit DPP-IV-Inhibitoren (NN1250-3579 und NN1250-3672) sollten in allen Studien alle Antidiabetika zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden.

In der Studie NN1250-3579 wurden insgesamt 1030 Patienten Verhältnis 3:1 in die Studienarme Insulin degludec (773 Patienten) und Insulin glargin (257 Patienten), jeweils in Kombination mit Metformin \pm DPP-IV-Inhibitor, randomisiert. An der Extensionsstudie 3579Ext nahmen 551 Patienten im Insulin degludec-Arm (entspricht einem Anteil von 71,3 %) bzw. 174 Patienten im Insulin glargin-Arm (entspricht einem Anteil von 67,7 %) teil. Der Übergang in die Extensionsstudie erfolgte ohne erneute Randomisierung.

In der Studie NN1250-3672 wurden insgesamt 460 eingeschlossene Patienten im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme randomisiert (Insulin degludec und Insulin glargin jeweils 230 Patienten).

In der Studie NN1250-3587 wurden insgesamt 833 Patienten im Verhältnis 2:1 nach Region (China / nicht China) stratifiziert in die Studienarme Insulin degludec (555 Patienten) und Insulin glargin (278 Patienten), jeweils in Kombination mit Metformin, randomisiert.

Primärer Endpunkt aller drei Studien war die Änderung des HbA1c-Werts von Studienbeginn zu Woche 52 (NN1250-3579 mit der Extensionsstudie 3579Ext) bzw. zu Woche 26 (NN1250-3587 und NN1250-3672). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu unerwünschten Ereignissen (UE) einschließlich Hypoglykämien.

In der bewertungsrelevanten Teilpopulation, die in den Studien 60 bis 67 % der jeweiligen Gesamtpopulation umfasste, waren die Patienten im Durchschnitt 60 Jahre alt. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns hatten die Patienten in beiden Studienarmen der drei Studien im Mittel einen HbA1c-Wert von 8,3 % und bei etwa 40 % der Patienten unter 8 %. Informationen zum Therapieabbruch liegen weder für die relevante Teilpopulation noch für die Gesamtpopulation aller Studien vor.

Während der Studien erfolgte in den Behandlungsarmen eine Titration der Dosis von Insulin degludec bzw. Insulin glargin anhand des selbst gemessenen Nüchternplasmaglukosewerts (NPG). Anstatt die Therapieziele patientenindividuell festzulegen, sollte jedoch einheitlich ein Wert von 90 bis 125 mg/dl erreicht werden. Somit lag der in den Studien verwendete der untere Wert des Zielkorridors der Nüchternplasmaglukose unterhalb der von der Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)⁹ empfohlenen Orientierungsgröße von 100 bis 125 mg/dl zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu ist außerdem unklar, ob die in die Studien NN1250-3579, NN1250-3587 und NN1250-3672 eingeschlossenen Patienten für eine normnahe Einstellung infrage kommen.

Ergebnisse der Studien NN1250-3579, 3579Ext, NN1250-3587 und NN1250-3672

Mortalität

Gesamtmortalität

Insgesamt traten in den Behandlungsarmen der Studien nur wenige Todesfälle auf. Im Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich weder in der Metaanalyse noch in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Für den kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) einschließlich der Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“ zeigt sich

jeweils sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt „akutes Koronarsyndrom“ zeigt sich in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Insulin degludec in Kombination Metformin. In der Metaanalyse ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Gesundheitszustand (Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ des TRIM-D)

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mit den Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ des TRIM-D erhoben. In der Extensionsstudie wurde der Endpunkt nicht erfasst. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Metaanalyse für diesen Endpunkt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS) und psychischer Summenscore (MCS)

Für den MCS und PCS des SF-36 wird die mittlere Veränderung zu Studienende gegenüber Studienbeginn betrachtet.

Für den MCS ergeben sich in der Metaanalyse und in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den PCS liegt in der Metaanalyse bei einer homogenen Datenlage ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Änderung gegenüber Baseline vor. Aus der standardisierten Mittelwertdifferenz, geschätzt mit dem Effektmaß Hedges' g ($p < 0,05$), kann kein relevanter Effekt abgeleitet werden. Nur in der Studie NN1250-3579 liegt ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Insulin degludec in Kombination mit Metformin vor, der allerdings über Hedges' g bewertet nicht relevant ist. In der Extensionsstudie zeigt sich zwar auch ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Insulin degludec in Kombination mit Metformin, der aber ebenfalls, gemessen am Konfidenzintervall für Hedges' g, als klinisch nicht relevant eingeschätzt wird. In den Studien NN1250-3587 und NN1250-3672 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit sind die Effekte nicht gleichgerichtet.

Ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin ist für die Kategorie Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch wegen UE und Nierenfunktionsstörung

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich weder in der Metaanalyse noch in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte Therapieabbruch wegen UE und Nierenfunktionsstörung lassen sich sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen feststellen.

Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien

Für die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien in der Operationalisierung eines Plasmaglukosewertes < 56 mg/dl legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der Metaanalyse basierend auf dem Rate Ratio vor. Für die Bewertung dieses Endpunktes ist jedoch ausschließlich die Auswertung des relativen Risikos relevant, was konsistent zu den bisherigen Bewertungen im Anwendungsgebiet ist.

liegt sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Darüber hinaus zieht der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich getrennte Auswertungen nach Tageszeiten heran und leitet einen Zusatznutzen von Insulin degludec für nächtliche nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ab. Die Relevanz des Auftretens von Hypoglykämien zu unterschiedlichen Tageszeiten ist derzeit unklar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass für die Gesamtrate in diesem Endpunkt keine Unterschiede vorliegen. Damit lassen sich die Ergebnisse zu Hypoglykämien getrennt nach Tageszeiten nicht eindeutig interpretieren.

Für den Endpunkt nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ist somit ein Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin für die Kategorie Lebensqualität nicht belegt.

Schwere Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien wurden in den Studien als Hypoglykämien operationalisiert, die als SUE dokumentiert wurden. Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien (SUE) zeigen sich sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Für den Endpunkt Erbrechen (PT¹⁰) liegt in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen vor. In der Extensionsstudie zeigt sich für diesen Endpunkt hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Insulin degludec.

Für den Endpunkt Depressionen (PT¹⁰) liegt in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen vor. In der Extensionsstudie zeigt sich für diesen Endpunkt hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Insulin degludec.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c-Änderung

Für den Endpunkt „HbA1c-Änderung“ liegt sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Der Endpunkt „HbA1c-Änderung“ stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar und ist nicht *per se* patientenrelevant.

Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung von Insulin degludec in Kombination mit Metformin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, liegen die Studien NN1250-3587 und NN1250-3672, jeweils mit einer Dauer von 26 Wochen, sowie die 52-Wochen-lange Studie NN1250-3579 mit der Extensionsstudie 3579Ext (weitere 52 Wochen) vor.

In den Studien wurde die Gabe von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin verglichen.

Für die bewertungsrelevante Teilpopulation sowohl in der Metaanalyse als auch in der Extensionsstudie zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte kardiovaskuläre Ereignisse (kombinierter Endpunkt MACE einschließlich der Einzelkomponenten „kardiovaskulärer Tod“ und „nicht tödlicher Schlaganfall“) und Gesundheitszustand (TRIM-D) in der Kategorie Morbidität keine

¹⁰ PT: Preferred Term

Vorteile für Insulin degludec gegenüber der Kontrolle. Auch in der Kategorie Nebenwirkungen bei den Endpunkten SUE, Therapieabbruch wegen UE, Hypoglykämien und Nierenfunktionsstörungen lassen sich anhand der Ergebnisse der Metaanalyse und der Extensionsstudie keine positiven Effekte für Insulin degludec im Vergleich zur Kontrolle ableiten.

Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich nur in der Extensionsstudie, jeweils zum Nachteil von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin für den Endpunkt akutes Koronarsyndrom in der Kategorie Morbidität und bei den Nebenwirkungen im PT Depression. Andererseits lag für den PT Erbrechen bei den Nebenwirkungen in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin degludec vor. In der Metaanalyse ließen sich keine statistisch signifikanten Differenzen für diese Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für alle erhobenen Endpunkte der Extensionsstudie als hoch bewertet. Daher lassen sich die beobachteten positiven bzw. negativen Effekte in dieser Studie nicht uneingeschränkt interpretieren.

Im Rahmen des Periodic Safety Update Report (PSUR)-Bewertungsverfahrens der EMA auf Basis der vorliegenden Evidenz zu Insulin degludec ergeben sich keine Anhaltspunkte für negative Effekte von Insulin degludec zu akutem Koronarsyndrom.

Insgesamt ist die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext mit großen Unsicherheiten behaftet. So wurden entgegen den Leitlinienempfehlungen die Zielwerte für die Nüchternplasmaglukose in den vorgelegten Studien nicht patientenindividuell festgelegt. Auch lagen diese unter dem empfohlenen Zielkorridor zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2⁹.

In der Gesamtbetrachtung ist ein Zusatznutzen für Insulin degludec in der vorliegenden Patientengruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die erneute Nutzenbewertung von Insulin degludec wurden die RCTs NN1250-3582 (inklusive der zugehörige Extensionsstudie NN1250-3667), NN1250-3668 und NN1250-3998 vorgelegt. Lediglich die Studie NN1250-3582 mit der dazugehörigen Extensionsstudie ist für die Nutzenbewertung von Bedeutung und wird herangezogen, da ausschließlich in dieser Studie von einer ausreichenden Eskalation der antidiabetischen Therapie bei den eingeschlossenen Patienten auszugehen ist.

Bei der Studie NN1250-3582 handelt es sich um eine 2-armige, offene Phase-III-Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Die Patienten konnten nach einer einwöchigen Nachbeobachtungsphase für weitere 26 Wochen an einer Extensionsstudie (NN1250-3667) teilnehmen.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die seit mindestens drei Monaten eine Insulintherapie mit oder ohne oralen Antidiabetika (OAD) erhalten haben.

Untersucht wurde der Vergleich einer Kombinationstherapie von Insulin degludec und Insulin aspart mit oder ohne OAD gegenüber einer Kombinationstherapie von Insulin glargin und Insulin aspart mit oder ohne OAD. Insgesamt wurden 1006 Patienten im Zuteilungsverhältnis 3:1 auf die Studienarme Insulin degludec plus Insulin aspart (755 Patienten) und Insulin glargin plus Insulin aspart (251 Patienten), jeweils in Kombination mit Metformin und / oder Pioglitazon, randomisiert. Von diesen nahmen ohne erneute Randomisierung 75,0 % der Patienten aus dem Interventionsarm (entspricht 566 Patienten) bzw. 76,1 % Patienten aus dem Kontrollarm (entspricht 191 Patienten) an der Extensionsstudie NN1250-3667 teil.

Für die Studie ist nur eine Teilpopulation der Patienten relevant. Patienten, die Metformin erhalten, entsprechen nur dann der Fragestellung, wenn dies in zulassungskonformer Dosierung (1000 bis 3000 mg/Tag) erfolgte. Patienten, die Pioglitazon erhielten, sind für die vorliegende Fragestellung nicht relevant. Auswertungen für die relevante Teilpopulation lagen im Dossier jedoch nicht vor. Da allerdings der überwiegende Teil der eingeschlossenen Patienten für die vorliegende Fragestellung relevant ist, werden die Daten der Gesamtpopulation hilfsweise herangezogen.

Während der Studie erfolgte in den Behandlungsarmen eine Titration der Dosis von Insulin degludec bzw. Insulin glargin anhand des selbst gemessenen Nüchternplasmaglukosewerts (NPG). Anstatt die Therapieziele patientenindividuell festzulegen, sollte jedoch einheitlich ein Wert von 90 bis 125 mg/dl erreicht werden. Somit lag der untere Wert des verwendeten Zielkorridors der Nüchternplasmaglukose unterhalb der von der Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)⁹ empfohlenen Orientierungsgröße von 100 bis 125 mg/dl zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu ist außerdem unklar, ob die in die Studien NN1250-3579, NN1250-3587 und NN1250-3672 eingeschlossenen Patienten für eine normnahe Einstellung infrage kommen.

Primärer Endpunkt war die HbA1c-Änderung von Studienbeginn zu Woche 52. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu unerwünschten Ereignissen.

Ergebnisse der Studien NN1250-3582 und der Extensionsstudie

Mortalität

Gesamtmortalität

Insgesamt traten in den Behandlungsarmen nur wenige Todesfälle auf. Im Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Bei dem Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) sowie den zugehörigen Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Schlaganfall und akutes Koronarsyndrom zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand (Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ des TRIM-D)

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mit den Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ des TRIM-D erhoben. In der Hauptstudie NN1250-3582 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Extensionsstudie wurde der Endpunkt nicht erfasst.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 – körperlicher Summenscore (PCS) und psychischer Summenscore (MCS)

Für den MCS und PCS des SF-36 wird die mittlere Veränderung zu Studienende gegenüber Studienbeginn betrachtet.

Weder für den MCS noch für den PCS ergeben sich in der Hauptstudie NN1250-3582 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Extensionsstudie wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch wegen UE und Nierenfunktionsstörung

Für den Endpunkt SUE zeigt sich weder in der Hauptstudie noch in der Extensionsstudie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte Therapieabbruch wegen UE und Nierenfunktionsstörung lassen sich sowohl Hauptstudie als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen feststellen.

Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien

Für die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien in der Operationalisierung eines Plasmaglukosewertes < 56 mg/dl liegt sowohl Hauptstudie als auch in der Extensionsstudie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Schwere Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien wurden als Hypoglykämien operationalisiert, die als SUE dokumentiert wurden. Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien (SUE) zeigen sich sowohl in der Hauptstudie als auch in der Extensionsstudie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung von Insulin degludec bei erwachsenen Diabetes mellitus Typ 2-Patienten, die trotz Diät und Bewegung und der Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) keine ausreichende Blutzuckereinstellung aufweisen, wird die zweiarmige, offene Phase-III-Studie NN1250-3582 mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen sowie die dazugehörige Extensionsstudie NN1250-3667 (weitere 26 Wochen) herangezogen. Untersucht wurde der Vergleich von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin aspart mit oder ohne OAD.

Es liegen Daten zu verschiedenen Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Für die erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auf dieser Grundlage können weder positive noch negative Effekte für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin abgeleitet werden.

In der Gesamtbetrachtung ist ein Zusatznutzen für Insulin degludec in der vorliegenden Patientengruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Tresiba® mit dem Wirkstoff Insulin degludec aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, der in der Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus angezeigt ist. Die erneute Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren,
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin² *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid² *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Es wurde die randomisierte, aktivkontrollierte und doppelblinde Studie DEVOTE vorgelegt. In dieser Studie wurden Diabetes Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und Risikofaktoren für manifeste kardiovaskuläre Erkrankung untersucht. Es erfolgte ein Vergleich gegenüber Insulin glargin.

In der Studie fand eine zielwertbasierte Titration anhand von NPG-Werten statt, die für die Mehrheit der Patienten nicht patientenindividuell, sondern viel zu niedrig gewählt wurde. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“, die einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen, mit großen Unsicherheiten behaftet. Bei den anderen Endpunkten ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

Außerdem wurden die offenen, randomisierten und aktiv kontrollierten Studien NN1250-3579 (52 Wochen) mit der Extensionsstudie 3579Ext (weitere 52 Wochen) sowie NN1250 3587 und NN1250 3672 (je 26 Wochen) vorgelegt, die einen Vergleich von Insulin degludec versus Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Metformin untersuchen. Insgesamt ist bei den Ergebnissen der Metaanalyse der einzelnen Studien sowie der Extensionsstudie davon auszugehen, dass weder Vor- noch Nachteile für Insulin degludec bei den erhobenen Endpunkten bestehen.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin² *oder* Liraglutid²)

Es wurde die randomisierte, aktivkontrollierte und doppelblinde Studie DEVOTE vorgelegt. In dieser Studie wurden Diabetes Typ 2-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und Risikofaktoren für manifeste kardiovaskuläre Erkrankung untersucht. Es erfolgte ein Vergleich gegenüber Insulin glargin.

In der Studie fand eine zielwertbasierte Titration anhand von NPG-Werten statt, die für die Mehrheit der Patienten nicht patientenindividuell, sondern viel zu niedrig gewählt wurde. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt „schwere Hypoglykämien“, die einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen, mit großen Unsicherheiten behaftet. Bei den anderen Endpunkten ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

Außerdem wurden drei RCTs vorgelegt, von denen nur die RCT NN1250-3582 (inklusive der zugehörigen Extensionsstudie) relevant ist. Die relevante Studie hatte eine Behandlungsdauer von 52 Wochen plus weitere 26 Wochen in der zugehörigen Extensionsstudie. Verglichen wurde Insulin degludec gegenüber Insulin glargin. Für die erhobenen Endpunkte ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe 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.

Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

Bezüglich der Anteile an Patienten mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷ liegen keine validen Angaben vor. Dies trägt zu einer weiteren Unsicherheit hinsichtlich der Patientenzahlen bei. Daher erfolgt im Beschluss eine Angabe der Patientengruppen ohne separate Darstellungen der Patientenzahlen mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung⁷.

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 Tresiba[®] (Wirkstoff: Insulin degludec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. April 2019):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2019).

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. Einzeldosen 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 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 zugrunde gelegt.

Für Empagliflozin wird eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden daher beide Wirkstärken berücksichtigt.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertipen).

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 „1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation¹¹ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Eine Einheit (E) Insulin degludec entspricht 1 I.E. Humaninsulin. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. 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 zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen¹².

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 77,0 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Patientenpopulationen a) und b))				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ggf. Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
ggf. + Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365

¹¹ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: April 2018.

¹² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 02.08.2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 13.09.2018]. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
ggf. + Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
ggf. + Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ggf. + Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>				
Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>				
Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
ggf. + Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
ggf. + Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ggf. + Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Insulin degludec	0,5 -	38,5 E -	1 x 38,5 E. -	365	14.052,5 E. -
	1 E. pro kg/KG	77 E.	1 x 77 E.		28.105 E.
Insulin degludec (in Kombination mit Bolusinsulin)	0,2 -	15,4 E. -	1 x 15,4 E. ¹³ -	365	5.621 E. -
	0,6 E. pro kg/KG	46,2 E.	1 x 46,2 E. ⁴		16.863 E.
ggf. + Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 -	15,4 I.E. -	1 x 15,4 I.E. ⁴ -	365	5.621 I.E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 I.E. ⁴		16.863 I.E.
ggf.+ Metformin	500 mg -	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg - -
	1.000 mg	3000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Humaninsulin (NPH)	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14.052,5 I.E. -
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28.105 I.E.
ggf. + Metformin oder	500 mg -	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg -
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
ggf. + Empagliflozin	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
oder	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
ggf. + Liraglutid	1,2 mg ¹⁴ -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg

¹³ 40 – 60 % des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt: 0,5 - 1,0 I.E./kg Körpergewicht/Tag; Bezug: 77 kg Körpergewicht („Mikrozensus 2017“); zusätzlich wird schnell wirkendes Insulin (Bolusinsulin) zu den Hauptmalzeiten gegeben.

¹⁴ Jeder Fertigpen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 – 15 Einzeldosen. Es sind Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigpens erhältlich.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Patientenpopulation b)					
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u> ¹³					
Humaninsulin (NPH-Insulin) +	0,2 - 0,6 I.E. pro kg/KG	15,4 - 46,2 I.E.	1 x 15,4 - 1 x 46,2 I.E.	365	5.621 I.E. - 16.863 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 - 0,6 I.E. pro kg/KG	15,4 - 46,2 I.E.	1 x 15,4 - 1 x 46,2 I.E.	365	5.621 I.E. - 16.863 I.E.
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>					
Mischinsulin	0,5 - 1 I.E. pro kg/KG	38,5 - 77 I.E.	1 x 38,5 I.E. - 1 x 77 I.E.	365	14.052,5 I.E. - 28.105 I.E.
ggf. + Metformin	500 mg -	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg -
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
ggf. + Empagliflozin	10 mg -	10 mg -	1 x 10 mg -	365	365 x 10 mg -
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
ggf. + Liraglutid	1,2 mg ¹⁶ -	1,2 mg -	1 x 1,2 mg -	365	365 x 1,2 mg -
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid und Glimperid, Humaninsulin und 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.

Im Fall einer konventionellen Insulintherapie wurden die Kosten für Mischinsulin (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Insulin degludec	3000 E.	103,54 €	1,77 €	5,12 €	96,65 €
ggf. + Metformin ¹⁵ 1.000 mg	180 FTA	18,78 €	1,77 €	0,62 €	16,39 €
ggf. + Humaninsulin (Bolusinsulin) ¹⁵	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	192,34 €	1,77 €	10,04 €	180,53 €
Empagliflozin 25 mg	100 FTA	192,34 €	1,77 €	10,04 €	180,53 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ¹⁵	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁵	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Liraglutid 18 mg	100 – 150 ED	570,64 €	1,77 €	30,99 €	537,88 €
ggf. + Metformin ¹⁵ 1.000 mg	180 FTA	18,78 €	1,77 €	0,62 €	16,39 €
Mischinsulin ¹⁵	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Abkürzungen: E = Einheiten; ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten, I.E. = Internationale Einheiten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger

¹⁵ Festbetrag

Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

keine

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 4. Juli 2017, eingegangen am 5. Juli 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. September 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 21. September 2017 statt.

Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie überprüft und der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Oktober 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 28. November 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Insulin degludec beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. November 2018 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 beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2019 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 7. Mai 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	5. Oktober 2017 18. Oktober 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. April 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. April 2019 30. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken