

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dulaglutid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2,
≥ 10 Jahre)

Vom 21. September 2023

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 Dulaglutid (Trulicity) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten	11
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19

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 die 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 Dulaglutid (Trulicity) wurde am 1. Februar 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 6. März 2023 hat Dulaglutid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 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, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 31. März 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dulaglutid mit dem neuen Anwendungsgebiet (Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2023 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 Dulaglutid 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 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dulaglutid 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 Dulaglutid (Trulicity) gemäß Fachinformation

Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Patienten ab 10 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dulaglutid

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von
 - o Metformin + Humaninsulin
 - o Metformin + Liraglutid
 - o einer Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren sind neben Dulaglutid der Wirkstoff Metformin, die GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid und Exenatid, der SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga) zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 2 liegen zwei Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35 SGB V vor, für Insulin degludec vom 20. August 2015 und für Dapagliflozin vom 16. Juni 2022.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die derzeit vorhandene Evidenz zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen ist insgesamt limitiert. Berücksichtigt wurden drei Leitlinien, darunter eine Leitlinie des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE), eine Leitlinie der American Diabetes Association (ADA) und eine Leitlinie der Australasian Paediatric Endocrine Group (APEG). Den Empfehlungen zufolge stellt Metformin das Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 dar. Neben Metformin wird in den Leitlinien Insulin in Kombination mit Metformin als initiale Therapie bei Zeichen einer Ketoazidose bzw. Ketonurie, bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Therapie oder bei schwerer Hyperglykämie in einem sehr fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung empfohlen.

Es wird davon ausgegangen, dass Metformin-Kontraindikationen, die gemäß Fachinformation von Metformin beispielsweise bei schwerer Niereninsuffizienz,

metabolischen Azidosen, diabetischem Präkoma oder Leberinsuffizienz bestehen, bei Kindern und Jugendlichen seltener vorkommen.

Metformin-Unverträglichkeiten, beispielsweise gastrointestinale Unverträglichkeiten, können vor allem zu Beginn einer Behandlung auch bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 auftreten. Aus der klinischen Erfahrung ist bekannt, dass Metformin-Unverträglichkeiten mit einer vergleichbaren Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 wie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten auftreten. Laut Fachinformation von Metformin zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wirkt sich eine allmähliche Erhöhung der Dosierung positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit von Metformin aus.

Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation oder eine dauerhafte Unverträglichkeit aufweist.

Mit den Wirkstoffen Exenatid, Dapagliflozin und Liraglutid stehen weitere Therapieoptionen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verfügung.

Gemäß der Leitlinie der American Diabetes Association (ADA) kann bei unzureichendem Ansprechen auf Metformin neben Insulin auch die Anwendung eines GLP1-Agonisten in Frage kommen. Empfehlungen für die Behandlung mit dem SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin liegen hingegen nicht vor.

Im Rahmen des Stellungsnahmeverfahrens wurde deutlich, dass die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen kein statisches Therapiekonzept darstellt. Vielmehr sollte die Medikation regelmäßig überprüft und patientenindividuell angepasst werden. So erfordert das Auftreten von metabolischen Krisen (z.B. eine Ketoazidose) die Hinzunahme von Insulin. Jedoch bestehe insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ein Therapieziel darin, den Zeitraum der Insulineinnahme möglichst kurz zu halten. Die Gabe von Insulin stellt bei Kindern und Jugendlichen in der Regel keine Dauertherapie dar und sollte, sofern möglich, durch andere Therapieoptionen ersetzt werden.

Sofern weder eine Behandlung mit Metformin + Insulin noch mit Metformin + Liraglutid zu einem ausreichenden Therapieansprechen führt, wird eine Eskalation der Insulintherapie empfohlen. Die Eskalation der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin ggf. + Metformin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert. Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin erfolgen.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und des Stellungsnahmeverfahrens stellt somit eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA_{1c}-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen (z.B. das Auftreten einer Ketoazidose) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie stehen für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, folgende Eskalationstherapien zur Verfügung: Metformin + Humaninsulin, Metformin + Liraglutid oder eine Eskalation der Insulintherapie in Form einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin ggf. + Metformin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT).

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es wird vorausgesetzt, dass mögliche Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 2 (z.B. Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen – Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) patientenindividuell nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse insbesondere durch Antihypertensiva und/oder Lipidsenker entsprechend behandelt werden.

Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder Vor- noch Nachteile 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.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang erfolgte in der vorliegenden Indikation der Kinder und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 eine Unterteilung in Insulin-naive und Insulin-erfahrene Patientinnen und Patienten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde jedoch deutlich, dass neben der Vortherapie mit Insulin weitere Entscheidungskriterien wie beispielsweise der HbA1c-Wert, das Auftreten von metabolischen Krisen oder auch die Lebenssituation der Kinder und Jugendlichen maßgeblich sind. Auch wenn Kinder und Jugendliche bereits in der Vergangenheit eine Insulintherapie erhalten haben, besteht patientenindividuell die Option, eine Therapieeskalation mit einem anderen Antidiabetikum (Liraglutid) zu wählen, um eine erneute oder weitere Insulintherapie zu vermeiden (z.B. bei übergewichtigen Patientinnen und Patienten). Die Unterteilung der Patientenpopulation in Insulin-naive und Insulin-erfahrene Kinder und Jugendliche wird somit als nicht mehr sachgerecht erachtet.

Aus diesem Grund ist es erforderlich, die zweckmäßige Vergleichstherapie an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen und von der Aufteilung der Patientenpopulation Abstand zu nehmen. Vielmehr ist eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen angezeigt.

Darüber hinaus hat sich mittlerweile auch der GLP1-Agonist Liraglutid in der Versorgung etabliert. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist daher bei der Behandlung

von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, auch eine Therapieeskalation auf Metformin + Liraglutid zu berücksichtigen.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dulaglutid wie folgt bewertet:

Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Dulaglutid zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 konnte keine relevante Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden.

Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer daher die Studie H9X-MC-GBGC/AWARD-PEDS (AWARD-PEDS) vor. Die Studie AWARD-PEDS ist eine 3-armige multizentrische RCT bestehend aus einer doppelblinden Phase und einer offenen Extensionsphase von jeweils 26 Wochen. Ziel der Studie war der Vergleich von Dulaglutid (in 2 unterschiedlichen Dosierungsregimes) mit Placebo verglichen bei Patientinnen und Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die trotz Diät und körperlicher Betätigung, mit oder ohne Metformin und/oder Basalinsulin, eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufwiesen.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem glykierten-Hämoglobin(HbA1c)-Wert von > 6,5 % bis ≤ 11,0 %. Bei neu diagnostizierten und bislang ausschließlich mit Diät und Bewegung behandelten Patientinnen und Patienten sollte der HbA1c-Wert > 6,5 % bis ≤ 9,0 % betragen. Eine medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Studieneinschluss war kein Einschlusskriterium. Eine zum Zeitpunkt der Randomisierung bestehende medikamentöse Therapie mit Metformin und / oder Basalinsulin musste seit mindestens 8 Wochen vor dem Screening in stabiler Dosis bestanden haben, wobei die tägliche Metformindosis bei ≥ 1000 mg liegen musste.

Insgesamt wurden 154 Kinder und Jugendliche im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einem der folgenden 3 Behandlungsarme zugewiesen: a) 0,75 mg 1-mal wöchentlich Dulaglutid; b) 0,75 mg 1-mal wöchentlich Dulaglutid für 4 Wochen mit anschließender Dosiserhöhung auf 1,5 mg 1-mal wöchentlich – sofern die vorherige 0,75 mg-Dosis nach Einschätzung der

Prüfärztin oder des Prüfarztes gut vertragen wurde – oder c) Placebo. Somit wurde in beiden Dulaglutidarmen der Studie von den Vorgaben der Fachinformation abgewichen. Laut Fachinformation beträgt die initiale Dosis für Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren 0,75 mg 1-mal wöchentlich. Bei Bedarf kann die Dosis nach mindestens 4 Wochen auf eine Höchstdosis von 1,5 mg 1-mal wöchentlich gesteigert werden. In Arm a) war eine Dosissteigerung auf 1,5 mg 1-mal wöchentlich jedoch nicht erlaubt. In Arm b) wurde die Dosis zwar auf 1,5 mg 1-mal wöchentlich erhöht, doch diese Erhöhung erfolgte nicht nach Bedarf, sondern für alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer zu einem vorab festgelegten Zeitpunkt (Woche 4), sofern keine Sicherheitsbedenken bestanden.

Primärer Endpunkt der Studie AWARD-PEDS war die Änderung des HbA1c-Werts. Weitere Endpunkte waren unter anderem die Änderung der Nüchternplasmaglukose-Werte und des Body-Mass-Index sowie Nebenwirkungen.

Während der 26-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase sollte die Metformindosis stabil bleiben und die Basalinsulindosis um nicht mehr als 15 % der bei Randomisierung bestehenden Dosis erhöht werden. Dosisanpassungen oder Therapieeskalationen der antidiabetischen Begleittherapie waren, z. B. beim Auftreten von Hypo- oder Hyperglykämien, erlaubt. Bei anhaltender Hyperglykämie (basierend auf Nüchternplasmaglukose-Werten) gab es in allen Behandlungsarmen die Möglichkeit einer Rescue-Therapie.

Im Ergebnis erhielten 63 % der Kinder und Jugendlichen im Placeboarm als antidiabetische Therapie zunächst nur eine Monotherapie mit Metformin. Für diese Patientengruppe erfolgte somit zu Studienbeginn keine Eskalation der bereits bestehenden (Metformin-)Therapie.

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestehen. Da die Kinder und Jugendlichen des Placeboarms zu Studienbeginn einen mittleren HbA1c-Wert von ca. 8,1 % aufwiesen, ist davon auszugehen, dass für einen Großteil der Patientinnen und Patienten im Placeboarm eine Therapieeskalation zur Senkung des HbA1c-Werts angezeigt und möglich gewesen wäre (z. B. durch Hinzunahme von Insulin oder Liraglutid. Insgesamt führt die fehlende Optimierung der bestehenden Therapie zum Zeitpunkt der Randomisierung im Placeboarm somit dazu, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie als nicht umgesetzt anzusehen ist.

Zusammenfassend ist die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend vorgelegte Studie AWAED-PEDS zur Ableitung eines Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.

Fazit

In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dulaglutid. Das hier zu bewertende Anwendungsgebiet lautet:

„Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von Metformin + Humaninsulin, Metformin + Liraglutid und einer Eskalation der Insulintherapie bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Dulaglutid zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 konnte keine relevante Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden.

Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie AWARD-PEDS vor, in der Dulaglutid gegenüber Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufwiesen, untersucht wurde.

Während der 26-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase sollte die zu Studienbeginn bestehende Metformindosis stabil bleiben und die Basalinsulindosis um nicht mehr als 15 % erhöht werden. Somit erfolgte im Placeboarm zu Studienbeginn keine Eskalation der bereits bestehenden Therapie (z. B. durch Hinzunahme von Insulin oder Liraglutid). Das Fortführen einer unzureichenden Therapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt stellen die Angaben eine Überschätzung dar, da der pharmazeutische Unternehmer die Zielpopulation nicht gemäß der Zulassung auf Kinder und Jugendliche mit einem unzureichend kontrollierten Typ-2-Diabetes mellitus einschränkt.

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 Trulicity (Wirkstoff: Dulaglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Juli 2023):

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2023).

Behandlungsdauer und Verbrauch

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. Internationaler Einheiten 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.

Die wöchentliche Anfangsdosis von Dulaglutid für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahren beträgt 0,75 mg und kann bei Bedarf nach mindestens 4 Wochen auf 1,5 mg einmal wöchentlich erhöht werden.

Für Metformin werden bei Kindern ab 10 Jahren Anfangsdosierungen von 500 mg einmal täglich empfohlen. Dosissteigerungen auf bis zu 2 000 mg Metformin täglich sind laut Fachinformation möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt.

Bei Dapagliflozin beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich für alle Patienten ab 10 Jahren.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid bei allen Patienten ab 10 Jahren 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 der Patientin / 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 Patientinnen / Patienten abweichen kann.

Bei der Berechnung der Insulindosierungen (I.E.) pro Patientin / Patient wird der Dosierungsbedarf in der Altersgruppe (Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 10 Jahren) zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs wird ein Dosierungsbedarf von 0,7 bis 2 I.E. / kg KG / Tag für Kinder bzw. Jugendliche in der Pubertät^{2,3} zu Grunde gelegt.

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 Patientin / 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 eine Spanne zwischen 37,6 kg für 10-Jährige und 67,0 kg für 17-Jährige entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen⁴.

Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Jungen und Mädchen sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über den alterstypischen Durchschnittswerten liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dulaglutid	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ⁵				
Metformin	kontinuierlich, 1-3 x täglich	365,0	1	365,0
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0

² Laut WHO Definition sind Jugendliche von 10 bis 19 Jahren in der Pubertät. World Health Organization. Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health and Ageing Data portal [online] URL: <https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/adolescent-data>

³ Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, Battelino T, Hanas R, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:115-135. doi: 10.1111/pedi.12718.

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <https://www.gbe-bund.de>

⁵ Für die Kombination von Dulaglutid mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Dapagliflozin und Humaninsulin dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> ⁶ Mischinsulin	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:				
Metformin	kontinuierlich, 1-3 x täglich	365,0	1	365,0
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365,0	1	365,0
Humaninsulin (Bulusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0

⁶ Exemplarisch für die Kombination von Dulaglutid mit einem Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin dargestellt.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dulaglutid	0,75 mg –	0,75 mg –	1 x 0,75 mg –	52,1	52,1 x 0,75 mg –
	1,5 mg	1,5 mg	1 x 1,5 mg		52,1 x 1,5 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels⁷					
Metformin	500 mg –	500 mg –	1 x 500 mg –	365,0	365,0 x 500 mg –
	1 000 mg	2 000 mg	2 x 1 000 mg		730,0 x 1 000 mg
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365,0 x 10 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,7 I.E. / kg KG –	26,32 I.E. –	1 x 26,32 I.E. –	365,0	9 606,8 I.E. –
	2 I.E. / kg KG	134 I.E.	1 x 134 I.E.		48 910 I.E.
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>					
Mischinsulin	0,7 I.E. / kg KG –	26,32 I.E. –	1 x 26,32 I.E. –	365,0	9 606,8 I.E. –
	2 I.E. / kg KG	134 I.E.	1 x 134 I.E.		48 910 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:					
Metformin	500 mg –	500 mg –	1 x 500 mg –	365,0	365,0 x 500 mg –
	1 000 mg	2 000 mg	2 x 1 000 mg		730,0 x 1 000 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,7 I.E. / kg KG –	26,32 I.E. –	1 x 26,32 I.E. –	365,0	9 606,8 I.E. –
	2 I.E. / kg KG	134 I.E.	1 x 134 I.E.		48 910 I.E.

⁷ Für die Kombination von Dulaglutid mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Dapagliflozin und Humaninsulin dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Liraglutid ⁸	1,2 mg –	1,2 mg –	1 x 1,2 mg –	365,0	365,0 x 1,2 mg –
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365,0 x 1,8 mg
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> ⁹					
Mischinsulin	0,7 I.E. / kg KG –	26,32 I.E. –	1 x 26,32 I.E. –	365,0	9 606,8 I.E. –
	2 I.E. / kg KG	134 I.E.	1 x 134 I.E.		48 910 I.E.
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,28 I.E./kg KG –	10,53 I.E. –	1 x 10,53 I.E. –	365,0	3 842,72 I.E. –
	1,2 I.E./kg KG	80,4 I.E.	1 x 80,4 I.E.		29 346 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,28 I.E./kg KG –	10,53 I.E. –	1 x 10,53 I.E. –	365,0	3 842,72 I.E. –
	1,2 I.E./kg KG	80,4 I.E.	1 x 80,4 I.E.		29 346 I.E.

⁸ 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.

⁹ Exemplarisch für die Kombination von Dulaglutid mit einem Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin dargestellt.

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Humaninsulin und Mischinsulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dulaglutid 0,75 mg	12 ILO	287,75 €	2,00 €	26,24 €	259,51 €
Dulaglutid 1,5 mg	12 ILO	287,75 €	2,00 €	26,24 €	259,51 €
ggf. + Metformin 500 mg ¹⁰	180 FTA	16,52 €	2,00 €	0,41 €	14,11 €
ggf. + Metformin 1 000 mg ¹⁰	180 FTA	19,11 €	2,00 €	0,62 €	16,49 €
ggf. + Dapagliflozin 10 mg	98 FTA	239,30 €	2,00 €	0,00 €	237,30 €
ggf. + Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁰	3000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
ggf. + <u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>					
Mischinsulin ¹⁰	3000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin 500 mg ¹⁰	180 FTA	16,52 €	2,00 €	0,41 €	14,11 €
Metformin 1 000 mg ¹⁰	180 FTA	19,11 €	2,00 €	0,62 €	16,49 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁰	3000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Liraglutid 18 mg	100 - 150 ED	660,82 €	2,00 €	61,65 €	597,17 €
Mischinsulin ¹⁰	3000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ¹⁰	3000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung i.e. Fertigpen, ED = Einzeldosen, I.E. = Internationale Einheiten, FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023

¹⁰ Festbetrag

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.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung ¹¹	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	1 – 3 x täglich	365 – 1 095
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365 – 1 095
	Einmalnadeln	19,95 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)</u>	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	1 – 3 x täglich	365 – 1 095
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365 – 1 095
	Einmalnadeln	19,95 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Liraglutid	Einmalnadeln	19,95 €	1 x täglich	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	1 – 3 x täglich	365 – 1 095
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365 – 1 095
	Einmalnadeln	19,95 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)</u>	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	1 – 3 x täglich	365 – 1 095
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365 – 1 095
	Einmalnadeln	19,95 €	1 – 2 x täglich	365 – 730

¹¹ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. September 2023.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung ¹¹	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Intensivierte Insulintherapie (ICT) Humaninsulin (NPH-Insulin) Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Einmalnadeln	19,95 €	4 – 5 x täglich	1 460 – 1 825

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Bei dem benannten Arzneimittel handelt es sich um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Behandlung des Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen für die benannten Arzneimittel keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Recherchezwecken dienenden Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 31. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dulaglutid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2023 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 Dulaglutid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. August 2023 5. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken