

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.04.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	35
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	36
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37

Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers

	Seite
Tabelle 1-A: Zusammenfassung der Ergebnisse für TAWG A1	15
Tabelle 1-B: Zusammenfassung der Ergebnisse für TAWG A2.....	19
Tabelle 1-C: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im TAWG A1	25
Tabelle 1-D: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im TAWG A2.....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
BOT	Basal-unterstützte orale Therapie
CT	Konventionelle Therapie
DK	Dänemark
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
DUAL	DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin
ICT	Intensivierte konventionelle Therapie
IDeg	Insulin degludec
IDegLira	Insulin degludec/Liraglutid
IGlar	Insulin glargin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MET	Metformin
MWD	Mittelwertdifferenz
n.a.	Not applicable/Nicht anwendbar
n.b.	Nicht berechenbar
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NN	Novo Nordisk
OAD	Orale antidiabetische Therapie
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SU	Sulfonylharnstoff
SUE	Schwerwiegende UE
TAWG	Teilanwendungsgebiet

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

TRIM-D	Treatment Related Impact Measure for Diabetes
UE	Unerwünschte Ereignisse
vs.	versus
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novo Nordisk Pharma GmbH
Anschrift:	Brucknerstraße 1, D-55127 Mainz

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Katharina Thiele
Position:	Director Market Access und Public Affairs
Adresse:	Brucknerstraße 1, D-55127 Mainz
Telefon:	+49 6131 903-1330
Fax:	+49 6131 903-1250
E-Mail:	KTTL@novonordisk.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novo Nordisk A/S
Anschrift:	Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dänemark

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Insulin degludec/Liraglutid
Handelsname:	Xultophy®
ATC-Code:	A10AE56

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®) ist eine Fixkombination aus dem Basalinsulin Insulin degludec und dem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) Analogon Liraglutid.

Die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin beruht auf der verstärkten Aufnahme von Glucose nach Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen und der gleichzeitigen Hemmung der Freisetzung von Glucose aus der Leber. Insulin degludec bindet an den humanen Insulinrezeptor und führt zur selben pharmakologischen Wirkung wie humanes Insulin bei einer deutlich längeren Halbwertszeit als Humaninsulin und die anderen derzeit auf dem Markt befindlichen Basalinsulinanaloga.

Liraglutid zählt als GLP-1 Rezeptor-Agonist zu den Inkretinen, die blutzuckerabhängig eine verstärkte Insulinausschüttung aus den pankreatischen Betazellen bewirken und gleichzeitig die Sekretion von Glucagon senken. Weiterhin kommt es unter Liraglutid zu einem schwächeren Hungergefühl, einer geringeren Energieaufnahme, einer Senkung der Motilität im Gastrointestinaltrakt und einer leicht verlangsamten Magenentleerung. Durch Modifikation der Molekülsequenz kommt es zu einer höheren Stabilität gegenüber proteolytischen DPP-IV-Molekülen.

Die Fixkombination aus Insulin degludec und Liraglutid vereint die Eigenschaften eines Basalinsulins und die eines GLP-1 Analogons in sich ergänzender Weise: Während beide Komponenten additiv eine verbesserte Senkung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie entweder mit Insulin degludec oder Liraglutid herbeiführen, bei einer gleichzeitig geringeren Rate an Hypoglykämien im Vergleich zu Insulin degludec, wirkt sich die Liraglutid-Komponente positiv auf die Gewichtsentwicklung aus.

Der therapeutische Ansatz, die sich einander ergänzenden Wirkmechanismen von Insulin degludec und Liraglutid für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in einer Fixkombination auszunutzen, ist neuartig und unterscheidet sich daher von allen anderen auf dem Markt befindlichen antidiabetischen Therapieoptionen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Xultophy [®] wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.	18.09.2014	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Nach Ansicht von Novo Nordisk eignet sich Insulin degludec/Liraglutid zur Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nach Versagen einer OAD-Monotherapie oder OAD-Kombinationstherapie mehr als ein Basalinsulin allein für eine normnahe Blutzuckereinstellung benötigen, sowie insbesondere für Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Basalinsulin.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung

Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)
A2	Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Humaninsulin plus ggf. Metformin (Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert).

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Durch den G-BA wurden zwei Teilanwendungsgebiete festgelegt (nach Versagen einer OAD-Kombinationstherapie und nach Versagen einer Therapie mit Basalinsulin), wobei Novo Nordisk das Indikationsgebiet laut Zulassung im TAWG A1 jedoch nicht vollständig abgebildet sieht. Daher wird das TAWG A1 entsprechend der Zulassung beschrieben und folgende Patientengruppen und vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapien in diesem Dossier für eine Nutzenableitung betrachtet:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht (Teilanwendungsgebiet A1)

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

- wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (Teilanwendungsgebiet A2).

ZVT: Humaninsulin plus ggf. Metformin (Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert).

Der G-BA hält fest, dass in der antidiabetischen Therapiesituation, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird, eine alleinige orale antidiabetische Therapie nicht in Frage kommt.

Laut G-BA kann für die Nutzenbewertung für Insulin degludec/Liraglutid „ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt [werden], in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Entsprechend dem G-BA-Beschluss zu Insulin degludec besteht für Insulinanaloga „nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vorteil, noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen, zu Insulin-Analoga vor. Für Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden. Da in dieser Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse für einen Zeitraum von 26 bzw. 52 Wochen herangezogen werden, können Insulinanaloga als Komparatoren für den Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Humaninsulin verwendet werden. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga untereinander ist durch die Nutzenbewertung des IQWiG gegeben, in der kein Unterschied zwischen den untersuchten Insulinanaloga festgestellt wurde. Darüber hinaus wurde die Vergleichbarkeit bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec und Insulin glargin in mehreren Studien und Meta-Analysen mit weit über 4.000 Patienten bestätigt. Insulin degludec weist dieselbe pharmakologische Wirkung im Vergleich zu Humaninsulin und anderen Insulinanaloga auf und es zeigen sich komparative Vorteile für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin.

Dem zur Folge zieht Novo Nordisk für den Nutznachweis von Insulin degludec/Liraglutid Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie heran. Für den Kostenvergleich wird Humaninsulin (in Kombination mit Metformin) als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

TAWG A1: Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht

Tabelle 1-A: Zusammenfassung der Ergebnisse für TAWG A1

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDegLira vs. IDeg	
	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)
<u>Mortalität</u>		
Gesamtmortalität	0,1 % vs. 0,0 %	0,2 % vs. 0,0 %
<u>Morbidität</u>		
„Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität („Kardiovaskuläre Ereignisse““ (RR)	0,17 [0,02; 1,61]	0,49 [0,16; 1,50]
Störungen der Nierenfunktion (RR)	0,39 [0,11; 1,44]	0,33 [0,13; 0,79]
Änderung des HbA _{1c} -Wertes		
<ul style="list-style-type: none"> • adjustierte MWD • Odds Ratio einen HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen 	<ul style="list-style-type: none"> • -0,47 [-0,58; -0,36]; p < 0,0001 • 2,38 [1,78; 3,18]; p < 0,0001 	<ul style="list-style-type: none"> • -0,46 [-0,57; -0,34]; p < 0,0001 • 2,35 [1,77; 3,13]; p < 0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDegLira vs. IDeg	
	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)
<u>Nebenwirkungen</u>		
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt		
Rate Ratio	0,69 [0,54; 0,89]; p = 0,0041	0,63 [0,50; 0,80]; p = 0,0001
RR	0,83 [0,71; 0,97]	0,79 [0,69; 0,90]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich		
Rate Ratio	0,87 [0,52; 1,46]; p = 0,5963	0,68 [0,44; 1,06]; p = 0,0912
RR	0,76 [0,50; 1,15]	0,65 [0,47; 0,90]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber		
Rate Ratio	0,68 [0,52; 0,87]; p = 0,0027	0,63 [0,50; 0,80]; p = 0,0001
RR	0,81 [0,69; 0,96]	0,79 [0,69; 0,90]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzuckermesswert < 3,1 mmol/l) - gesamt		
Rate Ratio	0,63 [0,46; 0,88]; p = 0,0060	0,62 [0,46; 0,83]; p = 0,0016
RR	0,70 [0,56; 0,88]	0,66 [0,55; 0,79]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDegLira vs. IDeg	
	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzuckermesswert < 3,1 mmol/l) - nächtlich		
Rate Ratio	0,84 [0,41; 1,73]; p = 0,6433	0,63 [0,35; 1,14]; p = 0,1270
RR	0,75 [0,42; 1,35]	0,60 [0,39; 0,94]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzuckermesswert < 3,1 mmol/l) - tagsüber		
Rate Ratio	0,62 [0,44; 0,86]; p = 0,0040	0,62 [0,46; 0,83]; p = 0,0016
RR	0,69 [0,55; 0,87]	0,66 [0,54; 0,80]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Schwere Hypoglykämien - gesamt		
Rate Ratio	0,51 [0,07; 3,62]; p = 0,4998	0,77 [0,13; 4,61]; p = 0,7752
RR	0,50 [0,07; 3,51]	0,76 [0,13; 4,52]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • Vergleichbarer Anteil Patienten mit 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • Vergleichbarer Anteil Patienten mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert für IDegLira vs. IDeg	
	NN9068-3697 (DUAL I)	NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension)
	Hypoglykämien bei insgesamt geringer Ereignisrate	Hypoglykämien bei insgesamt geringer Ereignisrate
Änderung des Körpergewichts (adjustierte MWD)	-2,22 [-2,64; -1,80]; p < 0,0001	-2,80 [-3,34; -2,27]; p < 0,0001
HbA _{1c} -Responder (< 7,0 %) ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme (OR)	3,27 [2,34; 4,57]; p < 0,0001	3,39 [2,35; 4,88]; p < 0,0001
Sicherheitsprofil	Keine signifikanten Unterschiede	

Subgruppenanalysen im TAWG A1

In der Gesamtsicht ergaben sich aus den durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevanten Ergebnisse, die darauf schließen lassen, dass die für die Gesamtpopulation postulierten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

TAWG A2: Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 , wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen

Tabelle 1-B: Zusammenfassung der Ergebnisse für TAWG A2

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
Mortalität		
Gesamtmortalität	0,0 % vs. 0,0 %	0,0 % vs. 0,4 %
Morbidität		
Kardiovaskuläre Ereignisse (RR)	0,50 [0,05; 5,47]	0,33 [0,03; 3,18]
Störungen der Nierenfunktion (RR)	3,28 [0,67; 15,97]	n.b.
Änderung des HbA _{1c} -Wertes		
<ul style="list-style-type: none"> adjustierte MWD Odds Ratio einen HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen 	<ul style="list-style-type: none"> -1,05 [-1,25; -0,84]; p < 0,0001 5,44 [3,42; 8,66]; p < 0,0001 	<ul style="list-style-type: none"> -0,59 [-0,74; -0,45]; p < 0,001 3,45 [2,36; 5,05]; p < 0,001
Lebensqualität		
Lebensqualität mittels SF-36 - Domäne psychisches Wohlbefinden		
Summenscore psychisches Wohlbefinden (adjustierte MWD)	---	-0,1 [-1,5; 1,3]; p = 0,928
Lebensqualität mittels SF-36 - Domäne körperliches Wohlbefinden		
Summenscore körperliches Wohlbefinden (adjustierte MWD)	---	1,9 [0,8; 3,1] ; p < 0,001
Lebensqualität mittels TRIM-D		
Gesamtscore TRIM-D Total (adjustierte MWD)	---	2,8 [0,9; 4,7]; p = 0,003
Nebenwirkungen		
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - gesamt		
Rate Ratio	0,66 [0,39; 1,13]; p = 0,1330	0,43 [0,30; 0,61]; p < 0,0001
RR	1,02 [0,73; 1,43]	0,59 [0,48; 0,73]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
	<ul style="list-style-type: none"> • vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	<ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - nächtlich		
Rate Ratio	0,81 [0,35; 1,90]; p = 0,6311	0,17 [0,10; 0,31]; p < 0,0001
RR	0,77 [0,38; 1,55]	0,27 [0,16; 0,44]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition - tagsüber		
Rate Ratio	0,65 [0,37; 1,14]; p = 0,1335	0,52 [0,36; 0,75]; p = 0,0005
RR	0,97 [0,68; 1,39]	0,63 [0,50; 0,79]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg NN9068-3912 (DUAL II)	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar NN9068-3952 (DUAL V)
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzuckermesswert < 3,1 mmol/l) - gesamt		
Rate Ratio	0,84 [0,44; 1,61]; p = 0,6054	0,40 [0,27; 0,60]; p < 0,0001
RR	0,92 [0,58; 1,45]	0,55 [0,42; 0,71]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzuckermesswert < 3,1 mmol/l) - nächtlich		
Rate Ratio	0,95 [0,31; 2,89]; p = 0,9321	0,16 [0,09; 0,30]; p < 0,0001
RR	1,10 [0,45; 2,70]	0,24 [0,14; 0,42]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien (Symptome + Blutzuckermesswert < 3,1 mmol/l) - tagsüber		
Rate Ratio	0,82 [0,41; 1,62]; p = 0,5705	0,50 [0,33; 0,78]; p = 0,0019
RR	0,87 [0,53; 1,42]	0,58 [0,43; 0,76]
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • statistisch signifikant geringerer Anteil Patienten mit Hypoglykämien
Schwere Hypoglykämien - gesamt		
Rate Ratio	---	---
RR	---	1,00 [1,00; 1,01]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IDeg	Anteil Patienten mit Ereignis / Effektschätzer [95 %-KI] für IDegLira vs. IGLar
	NN9068-3912 (DUAL II)	NN9068-3952 (DUAL V)
Gemeinsame Betrachtung mit langfristiger Blutzuckersenkung	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringer Ereignisrate 	Vorteil für IDegLira: <ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung • Vergleichbarer Anteil Patienten mit Hypoglykämien bei insgesamt geringer Ereignisrate
Änderung des Körpergewichts (adjustierte MWD)	-2,51 [-3,21; -1,82]; p < 0,0001	-3,20 [-3,77; -2,64]; p < 0,001
HbA _{1c} -Responder (<7,0 %) ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme (OR)	6,98 [3,76; 12,97]; p < 0,0001	6,54 [3,95; 10,82]; p < 0,0001
Sicherheitsprofil	Keine signifikanten Unterschiede	

Subgruppenanalysen im TAWG A2

In der Gesamtsicht ergaben sich aus den durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevanten Ergebnisse, die darauf schließen lassen, dass die für die Gesamtpopulation postulierten Effekte nur für bestimmte Subgruppen zu erwarten wären.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	Ja
A2	Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

TAWG A1: Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid im Teilanwendungsgebiet A1 wurden die Ergebnisse der Studie NN9068-3697 (DUAL I) bzw. NN9068-3697 (DUAL I, inkl. Extension) herangezogen. Die Studiendauer, inklusive

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Extensionphase, betrug 52 Wochen. In dieser Studie zeigte sich eine statistisch signifikant und klinisch bedeutsam stärkere HbA_{1c}-Senkung unter Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec. Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid hatten eine 2-mal höhere Chance, das Therapieziel bezüglich HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen, als Patienten unter Insulin degludec. Dieser Zielwert von < 7 % ist im Einklang mit den von der NVL empfohlen individuellen Therapiezielen. Für den Endpunkt zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec.

Gleichzeitig traten weniger hypoglykämische Ereignisse für alle untersuchten Hypoglykämie-Definitionen und -arten (mit Ausnahme schwerer Hypoglykämien, die bei geringen Ereignisraten keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten) unter Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec auf. Bei gemeinsamer Betrachtung von Hypoglykämien mit der langfristigen Blutzuckersenkung zeigte sich für Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec für alle betrachteten Hypoglykämie-Definitionen und -arten ein Zusatznutzen. Das Ausmaß des Zusatznutzens war für diese Endpunkte gering bis beträchtlich, wobei bei einem Großteil der betrachteten Endpunkte der Zusatznutzen als beträchtlich einzustufen war.

Patienten, die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelt wurden, konnten ihr Körpergewicht im Vergleich zu den mit Insulin degludec behandelten Patienten reduzieren. Der Zusatznutzen für diesen Endpunkt wurde als gering eingestuft.

In der betrachteten Studie wurde kein erhöhtes Risiko unter Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec bezüglich Mortalität, kardiovaskulärer Sicherheit, Nierenfunktionsstörungen und unerwünschter Ereignisse festgestellt.

Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine ausreichenden Daten vor. Zu den Einzelsubstanzen Insulin degludec und Liraglutid werden zur Zeit die Outcomestudien DEVOTE (Degludec cardiovascular outcomes trial) und LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results) durchgeführt, die das kardiovaskuläre Risiko untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studien waren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Patienten im Teilanwendungsgebiet A1 profitieren bei einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec von einer klinisch bedeutsam stärkeren Blutzuckerreduktion und einer deutlich höheren Responderrate (78 % mit einem HbA_{1c}-Zielwert < 7,0 %). Diese klinisch relevante Blutzuckerreduktion geht mit einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen in Form von weniger Hypoglykämien (für alle untersuchten Hypoglykämie-Definitionen und -arten (mit Ausnahme schwerer Hypoglykämien, die gleich selten auftraten)) sowie einer Reduktion des Körpergewichts einher. Die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelten Patienten haben im Vergleich zu den mit Insulin degludec behandelten Patienten eine 3-fach höhere Chance, ihre individuellen therapeutischen Ziele bzgl. einer ausreichenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme zu erreichen und profitieren damit von einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Tabelle 1-C: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im TAWG A1

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Mortalität		
Gesamtmortalität	kein Zusatznutzen	n.a.
Morbidität		
Kardiovaskuläre Ereignisse	kein Zusatznutzen	n.a.
Störungen der Nierenfunktion	kein Zusatznutzen	n.a.
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Nebenwirkungen		
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt/nächtlich/tagsüber	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Gemeinsame Betrachtung bestätigter Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition (gesamt/nächtlich/tagsüber) mit langfristiger Blutzuckersenkung	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt/nächtlich/tagsüber	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Gemeinsame Betrachtung nicht schwerer bestätigte Hypoglykämien (gesamt/nächtlich/tagsüber) mit langfristiger Blutzuckersenkung	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Schwere Hypoglykämien - gesamt	kein Zusatznutzen	n.a.
Gemeinsame Betrachtung schwerer Hypoglykämien mit langfristiger Blutzuckersenkung	geringer Zusatznutzen	Hinweis
Änderung des Körpergewichts	geringer Zusatznutzen	Hinweis
HbA _{1c} -Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Sicherheitsprofil	kein Zusatznutzen	n.a.

TAWG A2: Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid im Teilanwendungsgebiet A2 wurden die Ergebnisse der Studie NN9068-3912 (DUAL II) und NN9068-3652 (DUAL V) herangezogen. Die Studiendauer betrug jeweils 26 Wochen. In diesen Studien zeigte sich eine statistisch signifikant und klinisch bedeutsam stärkere HbA_{1c}-Senkung unter Insulin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. gegenüber Insulin glargin. Patienten unter Insulin degludec/Liraglutid hatten eine 3,5-5-mal höhere Chance, das Therapieziel bezüglich HbA_{1c}-Wert < 7 % zu erreichen, als Patienten unter Insulin glargin bzw. Insulin degludec. Dieser Zielwert von < 7 % ist im Einklang mit den von der NVL empfohlen individuellen Therapiezielen. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin glargin bzw. Insulin degludec.

Gleichzeitig traten weniger hypoglykämische Ereignisse für alle untersuchten Hypoglykämie-Definitionen und –arten (mit Ausnahme schwerer Hypoglykämien, die bei geringen Ereignisraten keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten) unter Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin glargin auf. Im Vergleich zu Insulin degludec zeigte sich eine diesbezügliche Tendenz zugunsten von Insulin degludec/Liraglutid. Bei gemeinsamer Betrachtung von Hypoglykämien mit der langfristigen Blutzuckersenkung zeigte sich für Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin degludec bzw. Insulin glargin für alle betrachteten Hypoglykämie-Definitionen und –arten ein Zusatznutzen. Das Ausmaß des Zusatznutzens war für diese Endpunkte gering bis beträchtlich, wobei bei einem Großteil der betrachteten Endpunkte der Zusatznutzen als beträchtlich einzustufen war.

Patienten, die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelt wurden, konnten ihr Körpergewicht im Vergleich zu den mit Insulin degludec bzw. Insulin glargin behandelten Patienten reduzieren. Der Zusatznutzen für diesen Endpunkt wurde als gering eingestuft.

Unter Insulin degludec/Liraglutid zeigte sich im Vergleich zu Insulin glargin eine signifikant bessere Lebensqualität in der SF-36 Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ und den Subscores „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Schmerzen“ und „Allgemeine Gesundheit“. Darüber hinaus wurde unter Verwendung des krankheitsspezifischen Lebensqualitäts-Fragebogens TRIM-D eine signifikante Verbesserung im Gesamtscore sowie hinsichtlich der Domänen „Diabetes Management“ und „Belastung der Patienten durch die Therapie“ festgestellt. Diese Verbesserung der Lebensqualität wird als geringer Zusatznutzen eingestuft.

In den betrachteten Studien wurde kein erhöhtes Risiko unter Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin bezüglich Mortalität, kardiovaskulärer Sicherheit, Nierenfunktionsstörungen und unerwünschter Ereignisse festgestellt.

Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine ausreichenden Daten vor. Zu den Einzelsubstanzen Insulin degludec und Liraglutid werden zur Zeit die Outcomestudien DEVOTE (Degludec cardiovascular outcomes trial) und LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results) durchgeführt, die das kardiovaskuläre Risiko untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studien waren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Patienten im Teilanwendungsgebiet A2 profitieren bei einer Therapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu Insulin degludec bzw. Insulin glargin von einer klinisch bedeutsam stärkeren Blutzuckerreduktion und einer deutlich höheren Responderrate (60 % bzw. 72 % mit einem HbA_{1c}-Zielwert < 7,0 %). Diese klinisch relevante Blutzuckerreduktion geht mit einer verbesserten Lebensqualität, einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen in Form von weniger Hypoglykämien (für alle untersuchten Hypoglykämie-Definitionen und –arten (mit Ausnahme schwerer Hypoglykämien, die gleich selten auftraten)) sowie einer Reduktion des Körpergewichts einher. Die mit Insulin degludec/Liraglutid behandelten Patienten haben im Vergleich zu den mit Insulin glargin bzw. Insulin degludec behandelten Patienten eine 6-7-fach höhere Chance, ihre individuellen therapeutischen Ziele bzgl. einer ausreichenden Blutzuckersenkung bei gleichzeitiger Vermeidung von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme zu erreichen und profitieren damit von einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Tabelle 1-D: Übersicht der Ergebnisse pro Endpunkt bezüglich Ausmaß des Zusatznutzens und Wahrscheinlichkeit im TAWG A2

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Mortalität		
Gesamtmortalität	kein Zusatznutzen	n.a.
Morbidität		
Kardiovaskuläre Ereignisse	kein Zusatznutzen	n.a.
Störungen der Nierenfunktion	kein Zusatznutzen	n.a.
Änderung des HbA _{1c} -Wertes	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Lebensqualität		
Lebensqualität mittels SF-36	geringer Zusatznutzen	Anhaltspunkt
Lebensqualität mittels TRIM-D	geringer Zusatznutzen	Anhaltspunkt
Nebenwirkungen		
Bestätigte Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition – gesamt/nächtlich/tagsüber	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Gemeinsame Betrachtung bestätigter Hypoglykämien nach DUAL-Studien-Definition (gesamt/nächtlich/tagsüber) mit langfristiger Blutzuckersenkung	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Nicht schwere bestätigte Hypoglykämien – gesamt/nächtlich/tagsüber	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Gemeinsame Betrachtung nicht schwerer bestätigte Hypoglykämien (gesamt/nächtlich/tagsüber) mit langfristiger Blutzuckersenkung	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Schwere Hypoglykämien - gesamt	kein Zusatznutzen	n.a.
Gemeinsame Betrachtung schwerer Hypoglykämien mit langfristiger Blutzuckersenkung	geringer Zusatznutzen	Hinweis
Änderung des Körpergewichts	geringer Zusatznutzen	Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
HbA _{1c} -Responder ohne bestätigte Hypoglykämien und ohne Gewichtszunahme	beträchtlicher Zusatznutzen	Hinweis
Sicherheitsprofil	kein Zusatznutzen	n.a.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Insulin degludec/Liraglutid: „Xultophy® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren“.

Daraus ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung die folgenden Teilanwendungsgebiete für die Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2:

- Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht (TAWG A1)
- Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (TAWG A2)

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zentrales Ziel eines erfolgreichen Diabetesmanagements ist eine gute Blutzuckerkontrolle entsprechend des in Leitlinien empfohlenen Zielkorridors eines HbA_{1c}-Wertes zwischen 6,5 % und 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele. Trotz

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorhandener effektiver Therapieoptionen erreichen in Deutschland nur rund zwei Drittel der 6,7 Millionen Menschen mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 das Stoffwechselziel eines HbA_{1c}-Wertes $\leq 7,5$ %, nur ein Drittel erreicht einen HbA_{1c}-Wert von $< 6,5$ %. Barrieren für das Ausbleiben einer Therapieintensivierung und damit für das Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle sind aus Patientenperspektive wie auch aus Arztperspektive das Auftreten von Hypoglykämien, die Sorge einer (weiteren) Gewichtszunahme und komplexe Therapieregime sowie mehrfache Injektionen täglich.

Eine adäquate Blutzuckereinstellung zu erreichen, ohne dabei Hypoglykämien zu verursachen, ist eine der größten Herausforderungen bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Hypoglykämien beeinträchtigen den Patienten ungeachtet ihrer Schwere beträchtlich in Bezug auf seine Gesundheit, seine Lebensführung und Lebensqualität. Schwere Hypoglykämien gehen meist mit einer Bewusstlosigkeit einher, zum Teil kommt es zum Auftreten von Krampfanfällen. Nicht schwere Unterzuckerungen können von einer unangenehm bis beängstigend empfundenen Symptomatik begleitet sein. Nicht schwere Hypoglykämien ohne deutliche Symptomatik sind für Patienten vor allem im Zusammenhang mit dem klinischen Bild der Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung als relevant anzusehen. Einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Entwickeln von schweren Hypoglykämien ist das wiederholte Auftreten von nicht schweren Hypoglykämien. Unabhängig vom Schweregrad und Vorhandensein assoziierter Symptome, stellen Hypoglykämien für den Patienten sowohl eine akute als auch eine mittelfristige Bedrohung dar im Sinne einer erhöhten Mortalität und Morbidität. Zusätzlich führen hypoglykämische Ereignisse zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität der betroffenen Patienten und zu einer ökonomischen Belastung des Gesundheitssystems

Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 neigen häufig zu Übergewicht (BMI 25-30 kg/m²) oder Adipositas (BMI > 30 kg/m²). Übergewicht und Fettleibigkeit sind als gesundheitliches Problemfeld mit rasch wachsender Bedeutung anzusehen: Es hat sich herausgestellt, dass Übergewicht oberhalb eines BMI von 25 kg/m² die Lebenserwartung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit dem Grad der BMI-Zunahme verkürzt. Eine Gewichtsabnahme bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer Insulinresistenz wirkt sich in der Regel positiv auf den glykämischen Status aus und zeigt darüber hinaus positive Effekte auf den Blutdruck und den Lipidstatus. Daher empfehlen die NICE-Leitlinien für übergewichtige Menschen mit Diabetes, eine initiale Gewichtsreduktion von 5 bis 10 %. Eine Gewichtszunahme reduziert auch die Lebensqualität der Patienten, die sich oft in einem Teufelskreis aus Übergewicht und Unbeweglichkeit wiederfinden. Eine antidiabetische Therapie, die keine (weitere) Gewichtszunahme mit sich bringt, hat daher das Potential, diese negative Spirale umzukehren.

Der Umgang mit der Erkrankung Diabetes mellitus und die täglichen Anforderungen des Diabetes Managements sind für die Patienten eine tägliche Herausforderung. Aber nicht nur die Erkrankung selbst, sondern auch die Art der Therapie kann die Lebensqualität beeinflussen. Patienten mit einer guten glykämischen Langzeit-Kontrolle weisen eine bessere Lebensqualität auf, solange der niedrige HbA_{1c}-Wert nicht mit einem signifikanten Anstieg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Belastung durch die Therapie selbst und durch vermehrte Hypoglykämien einhergeht. Eine langfristige, stabile Einstellung des HbA_{1c}-Wertes erweist sich damit nicht nur aus therapeutischer Sicht als sinnvoll und erstrebenswert, sondern hat auch noch einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

Komplexe Therapieschemata bedürfen sowohl aus Arztsicht als auch aus Patientensicht einigen Aufwands und stehen daher einer Entscheidung zur Intensivierung der antidiabetischen Behandlung sowie der Therapieeinhaltung durch den Patienten entgegen. Die Komplexität einer Therapie hat nachweislich einen großen Einfluss auf die Therapietreue des Patienten. Eine antidiabetische Therapie, die sich durch eine einfache Handhabung bei gleichzeitig verbesserter Blutzuckerkontrolle und verringertem Hypoglykämierisiko auszeichnet, ist als eine effektive Therapieoption anzusehen.

Mit Insulin degludec/Liraglutid steht eine wirksame Therapiealternative für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verfügung, die aufgrund einer inadäquaten Blutzuckereinstellung eine Intensivierung ihrer bisherigen antidiabetischen Therapie benötigen. Durch die Eigenschaften von Insulin degludec/Liraglutid und der einfachen, einmal täglichen Verabreichung können die Barrieren für das Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle, nämlich die Angst vor Hypoglykämien, einer Gewichtszunahme und komplexen Therapieschemata, aus Patienten- und Arztperspektive effektiv abgebaut werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	582.000 - 732.900
A2	Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	170.100 - 650.000

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A1	Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	Gesamte Zielpopulation	beträchtlich	582.000 - 732.900
A2	Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Gesamte Zielpopulation	beträchtlich	170.100 - 650.000

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A1	Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	Insulin degludec/Liraglutid + MET 733,32 €- 3.597,60 €	Insulin degludec/Liraglutid + MET 426.790.350 €- 2.636.680.135 €
		Insulin degludec/Liraglutid + MET + SU 746,66 €- 3.761,36 €	Insulin degludec/Liraglutid + MET + SU 434.555.847 €- 2.756.702.282 €
A2	Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Insulin degludec/Liraglutid + MET 1.152,61 €- 3.597,60 €	Insulin degludec/Liraglutid + MET 196.059.183 €- 2.338.439.197 €
		Insulin degludec/Liraglutid + MET + SU 1.165,95 €- 3.761,36 €	Insulin degludec/Liraglutid + MET + SU 198.328.789 €- 2.444.885.364 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Insulin degludec/Liraglutid + MET 622.849.533 €- 4.975.119.332 €
Insulin degludec/Liraglutid + MET + SU 632.884.636 €- 5.201.587.646 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A1	Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	Gesamte Zielpopulation	Insulin degludec/Liraglutid + MET 733,32 €- 3.597,60 €	Insulin degludec/Liraglutid + MET 426.790.350 €- 2.636.680.135 €
			Insulin degludec/Liraglutid + MET + SU 746,66 €- 3.761,36 €	Insulin degludec/Liraglutid + MET + SU 434.555.847 €- 2.756.702.282 €
A2	Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Gesamte Zielpopulation	Insulin degludec/Liraglutid + MET 1.152,61 €- 3.597,60 €	Insulin degludec/Liraglutid + MET 196.059.183 €- 2.338.439.197 €
			Insulin degludec/Liraglutid + MET + SU 1.165,95 €- 3.761,36 €	Insulin degludec/Liraglutid + MET + SU 198.328.789 €- 2.444.885.364 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Insulin degludec/Liraglutid + MET 622.849.533 €- 4.975.119.332 €
Insulin degludec/Liraglutid + MET + SU 632.884.636 €- 5.201.587.646 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A1	Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	Humaninsulin (NPH-Insulin) + MET [BOT]	Gesamte Zielpopulation	693,34 €- 1.243,41 €	403.521.407 €- 911.294.456 €
		Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) [CT]	Gesamte Zielpopulation: Patienten, die eine alleinige Insulintherapie und kein MET erhalten	658,84 €- 1.139,93 €	383.446.772 €- 835.455.796 €
A2	Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Humaninsulin (NPH-Insulin) + MET [BOT]	Gesamte Zielpopulation	693,34 €- 1.243,41 €	117.936.411 €- 808.215.850 €
		Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) [CT]	Gesamte Zielpopulation: Patienten, die eine alleinige Insulintherapie und kein MET erhalten	658,84 €- 1.139,93 €	112.069.237 €- 740.955.475 €
		Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) [ICT]	Gesamte Zielpopulation: Patienten, die eine alleinige Insulintherapie und kein MET erhalten	1.192,11 €- 1.673,20 €	202.777.613 €- 1.087.577.725 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation von Xultophy[®] können folgende Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung entnommen werden:

Xultophy[®] wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.

Xultophy[®] wird einmal täglich durch subkutane Injektion in Dosisschritten (ein Dosisschritt enthält 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid) gegeben und kann tageszeitunabhängig angewendet werden, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit. Patienten, die eine Dosis vergessen haben, werden angewiesen, sich diese zu geben, sobald sie es bemerken, und anschließend zu ihrem gewohnten einmal täglichen Dosierungsschema zurückzukehren. Es müssen immer mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen. Dies gilt auch dann, wenn eine Verabreichung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist. Die Tageshöchstdosis von Xultophy[®] beträgt 50 Dosisschritte (50 Einheiten Insulin degludec und 1,8 mg Liraglutid).

Xultophy[®] muss entsprechend des Bedarfes des einzelnen Patienten dosiert werden. Xultophy[®] kann zusätzlich zu einer bestehenden oralen antidiabetischen Behandlung gegeben werden. Die empfohlene anfängliche Dosis von Xultophy[®] beträgt hier 10 Dosisschritte (10 Einheiten Insulin degludec und 0,36 mg Liraglutid). Vor Aufnahme der Xultophy[®] Therapie muss eine Basalinsulintherapie abgesetzt werden. Bei der Umstellung von einer Basalinsulintherapie beträgt die empfohlene anfängliche Dosis von Xultophy[®] 16 Dosisschritte (16 Einheiten Insulin degludec und 0,6 mg Liraglutid) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die empfohlene anfängliche Dosis sollte nicht überschritten werden.

In den verschiedenen Abschnitten der Fach- und Gebrauchsinformation von Xultophy[®] sind alle Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beschrieben. Die Beachtung der zugelassenen Indikation, Dosierung und Art der Anwendung, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Informationen zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Informationen zur Überdosierung ist die Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung des Arzneimittels.

Gemäß der Angaben in Anhang II des EPAR in

- Abschnitt B (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) handelt es sich bei Xultophy® um ein Arzneimittel das der Verschreibungspflicht unterliegt.
- Abschnitt C (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) sind für Xultophy® regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen

In der Zusammenfassung des EU-Risiko-Management-Plans wird als Maßnahme zur Risikominimierung (siehe Tabelle „risk minimisation measures“ im EU-Risiko-Management-Plans) vorgesehen, dass vor der Markteinführung ein Schulungspaket zur Verfügung gestellt wird. Das Schulungspaket ist vorgesehen für alle Ärzte und medizinisches Fachpersonal, von denen erwartet wird, dass sie in die Behandlung und das Management von Diabetespatienten involviert sein werden und für alle Apotheker, von denen erwartet wird, dass sie Xultophy® abgeben werden. Der finale Inhalt und die Modalitäten zur Verteilung der Schulungsmaterialien zusammen mit dem Kommunikationsplan mit der nationalen Zulassungsbehörde in jedem Mitgliedsstaat sind vor der Versendung des Schulungspaketes im betreffenden Mitgliedsstaat abzustimmen. Novo Nordisk muss sicherstellen, dass das medizinische Fachpersonal darüber informiert ist, dass alle Patienten, denen Xultophy® verschrieben wurde, vor der Verschreibung bzw. der Abgabe von Xultophy® in der korrekten Anwendung des Fertiglins geschult werden müssen.