

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy<sup>®</sup>)*

Novo Nordisk Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.07.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	22

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
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
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA <sub>1c</sub>	Glykiertes Hämoglobin
MET	Metformin
NN	Novo Nordisk
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
OAD	Orale Antidiabetika
SU	Sulfonylharnstoff
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

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novo Nordisk A/S
<b>Anschrift:</b>	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

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

*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 blutzuckersenkende 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 daher zu derselben pharmakologischen Wirkung wie humanes Insulin bei einer deutlich längeren Halbwertszeit als Humaninsulin und die anderen derzeit auf dem Markt befindlichen Basalinsulinaloga.

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 Dipeptidylpeptidase (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<sub>1c</sub>-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 <sup>a</sup>
Xultophy <sup>®</sup> wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel (...) in <b>Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten</b> (...) den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.	25.06.2015	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Xultophy® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um <b>in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln</b> die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn <b>diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin</b> den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.	18.09.2014

#### 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Kombinationstherapie mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, wenn diese Mittel in Kombination mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

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)*

Es fand kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ (ZVT) für das in diesem Dossier betrachtete Anwendungsgebiet B statt.

Unter Berücksichtigung der Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA, der zugelassenen Arzneimittel, bisheriger G-BA Beschlüsse und der vorliegenden klinischen Evidenz wählt Novo Nordisk für Insulin degludec/Liraglutid im betrachteten Anwendungsgebiet die folgende ZVT:

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung werden zum Nutznachweis neben Humaninsulin auch Insulinanaloga herangezogen. Für den Kostenvergleich wird gemäß der aktuellen Spruchpraxis des G-BA Humaninsulin betrachtet.

## 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)*

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. Eine Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid ist für Patienten nach Versagen einer Therapie mit OAD sowie nach Versagen einer Therapie mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten oder einer Therapie mit Basalinsulin, jeweils in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, geeignet. Durch die Eigenschaften von Insulin degludec/Liraglutid und der einfachen, 1-mal 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 abgebaut werden.

Der medizinische Nutzen von Insulin degludec/Liraglutid nach Versagen einer Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln wurde in der Zulassungsstudie NN9068-3851 (DUAL III) nachgewiesen. Allerdings wurden die Patienten im Vergleichsarm dieser Studie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten und nicht mit Insulin behandelt. Daher kann anhand der vorliegenden zulassungsrelevanten Studie NN9068-3851 (DUAL III) kein direkter Vergleich von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der anhand der G-BA-Kriterien gewählten ZVT „Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)“ durchgeführt werden. Ein indirekter Vergleich zum Nachweis eines Zusatznutzens konnte mangels dafür geeigneter Studien ebenso nicht durchgeführt werden. Ein Nachweis eines Zusatznutzens für Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der anhand der G-BA-Kriterien gewählten ZVT ist daher aus verfahrenstechnischen und methodischen Gründen für das Anwendungsgebiet B nicht möglich und wird von Novo Nordisk entsprechend nicht beansprucht.

## 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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Kombinationstherapie mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, wenn diese Mittel in Kombination mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Nein (Nachweis eines Zusatznutzens aus verfahrenstechnischen und methodischen Gründen nicht möglich)
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)

Ein Nachweis eines Zusatznutzens für Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der anhand der G-BA-Kriterien gewählten ZVT ist aus verfahrenstechnischen und methodischen Gründen für das Anwendungsgebiet B nicht möglich und wird von Novo Nordisk entsprechend nicht beansprucht.

## 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<sup>®</sup> wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.“ Daraus ergibt sich für die vorliegende Nutzenbewertung das folgende Anwendungsgebiet für die Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2:

Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen,

- wenn diese oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel in Kombination mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

*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 unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele. Barrieren für das Ausbleiben einer Therapieintensivierung und damit für das Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle sind aus Patienten- wie auch aus Arztperspektive das Auftreten von Hypoglykämien, die Sorge einer (weiteren) Gewichtszunahme und komplexe Therapieregime sowie mehrfache Injektionen täglich.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hypoglykämien beeinträchtigen den Patienten ungeachtet ihrer Schwere beträchtlich in Bezug auf seine Gesundheit, Lebensführung und Lebensqualität. Unabhängig vom Schweregrad und Vorhandensein assoziierter Symptome, stellen Hypoglykämien für den Patienten sowohl eine akute als auch eine mittelfristige Bedrohung im Sinne einer erhöhten Mortalität und Morbidität dar.

Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 neigen häufig zu Übergewicht oder Adipositas. Eine Gewichtsabnahme wirkt sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer Insulinresistenz in der Regel positiv auf den glykämischen Status aus und zeigt positive Effekte auf den Blutdruck, den Lipidstatus und die Lebensqualität.

Komplexe Therapieschemata bedürfen sowohl aus Arztsicht als auch aus Patientensicht einigen Aufwands. 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, 1-mal 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)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen,		
B: ... wenn diese oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel in Kombination mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	92.300 – 199.800	78.600 - 170.100
GLP-1: Glucagon-like peptide-1		

*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)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Anzahl der Patienten in der GKV</b>
Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen,			
B: ... wenn diese oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel in Kombination mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Gesamte Zielpopulation von Anwendungsgebiet B	Nachweis eines Zusatznutzens aus verfahrenstechnischen und methodischen Gründen nicht möglich	78.600 - 170.100
GLP-1: Glucagon-like peptide-1			

### 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
B	Kombinationstherapie mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, wenn diese Mittel in Kombination mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Insulin degludec/Liraglutid + MET 1.152,61 €- 3.597,60 €	Insulin degludec/Liraglutid + MET 90.595.249 €- 611.951.550 €
		Insulin degludec/Liraglutid + MET + SU 1.165,95 €- 3.761,36 €	Insulin degludec/Liraglutid + MET + SU 91.643.991 €- 639.807.693 €
MET: Metformin; SU: Sulfonylharnstoff 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)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
Insulin degludec/Liraglutid + MET <b>90.595.249 €- 611.951.550 €</b>
Insulin degludec/Liraglutid + MET + SU <b>91.643.991 €- 639.807.693 €</b>
MET: Metformin; SU: Sulfonylharnstoff

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Kombinationstherapie mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, wenn diese Mittel in Kombination mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Gesamte Zielpopulation	Ein Nachweis eines Zusatznutzens für Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der anhand der G-BA Kriterien gewählten ZVT ist aus verfahrenstechnischen und methodischen Gründen nicht möglich und wird von Novo Nordisk entsprechend nicht beansprucht.	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
Nicht zutreffend

Nicht zutreffend. Ein Nachweis eines Zusatznutzens für Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der anhand der G-BA-Kriterien gewählten ZVT ist aus verfahrenstechnischen und methodischen Gründen nicht möglich und wird von Novo Nordisk entsprechend nicht beansprucht.

*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)*

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
B	Kombinationstherapie mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, wenn diese Mittel in Kombination mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Humaninsulin (NPH-Insulin) + MET [BOT]	Gesamte Zielpopulation	693,34 €- 1.243,41 €	54.496.190 €- 211.503.871 €
		Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) [CT]	Gesamte Zielpopulation: Patienten, die eine alleinige Insulintherapie und kein MET erhalten	658,84 €- 1.139,93 €	51.785.079 €- 193.902.348 €
BOT: Basal-unterstützte orale Therapie; CT; Konventionelle Therapie; GLP-1: Glucagon-like peptide-1; MET: Metformin; NPH: Neutral Protamin Hagedorn 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 eine 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 einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder 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 der Fachinformation). Bei der Umstellung von einer Therapie mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten beträgt die empfohlene anfängliche Dosis von Xultophy® 16 Dosisschritte (16 Einheiten Insulin degludec und 0,6 mg Liraglutid). Die empfohlene anfängliche Dosis sollte nicht überschritten werden. Bei Umstellung von einem langwirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten (z. B. mit einmal wöchentlicher Gabe) sollte die verlängerte Wirkung berücksichtigt werden. Die Behandlung mit Xultophy® sollte zu dem Zeitpunkt, zu dem die nächste Dosis des langwirksamen GLP-1 Rezeptor-Agonisten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

angewendet werden würde, begonnen werden. Eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers während der Umstellung und in den nachfolgenden Wochen wird empfohlen. 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 Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Informationen zur Überdosierung ist Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung des Arzneimittels.

Gemäß der Angaben in Anhang II des European Public Assessment Reports (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 vorgesehen.

In der Zusammenfassung des EU-Risiko-Management-Plans wird als Maßnahme zur Risikominimierung (siehe Tabelle „risk minimisation measures“ im EU-Risiko-Management-Plan) 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 Fertipens geschult werden müssen.