

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):
Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Albiglutid**

Vom 19. März 2015

Inhalt

| | |
|--|-----------|
| 1. Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 3. Bürokratiekosten | 18 |
| 4. Verfahrensablauf | 18 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Albiglutid ist der 1. Oktober 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. September 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Albiglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen,

nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß der Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Albiglutid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Albiglutid (Eperzan[®]) gemäß Fachinformation:

Eperzan[®] [Albiglutid] ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:

Monotherapie

Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.

Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)*

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Sulfonylharnstoffe sind für die Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Zulassungen in der Monotherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin), Pioglitazon und Repaglinid) sowie für Insulin.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2,3}. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁵ zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Vildagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Sitagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses bis 1. Juli 2016), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem

² UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131):854-865.

³ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577-1589.

⁴ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837-853.

⁵ Monotherapie.

allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Da in der Monotherapie gemäß dem vorgesehenen Anwendungsgebiet von Albiglutid der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, ist Metformin in dieser Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

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

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)*

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin), Repaglinid, Nateglinid (jeweils in Kombination mit Metformin), Pioglitazon) sowie Inkretinmimetika und Insulin.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkttrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2,3}. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁶ zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 02.05.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses bis 1. Juli 2016), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung der Beschlüsse bis 1. Juli 2016), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, Befristung des Beschlusses bis 1. Juli 2016), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie für Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

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

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

⁶ Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; Zusatznutzen wurde gegebenenfalls jeweils nur in Kombination mit Metformin nachgewiesen.

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Humaninsulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für Sulfonylharnstoffe und andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin) und Pioglitazon), sowie Inkretinmimetika.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2,3}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁷ zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin - neues Anwendungsgebiet (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Canagliflozin (Beschluss vom 04. 09 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie für Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

- Zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

⁷ Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Metformin + Humaninsulin*

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Siehe Ausführungen zu c)

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird

Für die Monotherapie mit Albiglutid, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Albiglutid-Monotherapie, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Albiglutid in der Kombination mit Metformin wie folgt bewertet:

Für die Zweifachkombination von Albiglutid mit Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt, liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen vor

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie GLP 112753 (HARMONY 3, im Folgenden HARMONY 3 genannt) vorgelegt.

Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte doppelblinde vierarmige Zulassungsstudie mit einer Behandlungsphase von insgesamt 156 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag über mindestens 8 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (Glykohämoglobin (HbA1c)-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$ zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine 2-wöchige Screeningphase, eine 4-wöchige Run-in-/Stabilisierungsphase, eine doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 156 Wochen sowie eine Nachbeobachtung von 8 Wochen. Eine Interimsanalyse war gemäß Protokoll geplant nachdem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten.

Es wurden insgesamt 1049 Patienten im Verhältnis 3:3:3:1 in die 4 Behandlungsarme Albiglutid + Metformin, Glimepirid + Metformin, Sitagliptin + Metformin und Placebo + Metformin randomisiert. In den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarmen wurden 302 Patienten mit Albiglutid in Kombination mit Metformin sowie 307 Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Metformin behandelt. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten zusätzlich ein Placebo des jeweils anderen Arzneimittels. Die Verblindung wurde trotz der unterschiedlichen Applikationsarten (subkutan vs. oral) und Applikationsfrequenzen (wöchentlich vs. täglich) durch ein Double-dummy-Design sichergestellt.

Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Körpergewicht, BMI, Diabetesdauer, Hintergrund-Metformin-Dosis sowie Anzahl der Therapieabbrecher besteht zwischen den Behandlungsarmen kein maßgeblicher Unterschied.

Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit 30 mg Albiglutid einmal wöchentlich subkutan, Patienten im Vergleichsarm mit 2 mg Glimepirid täglich behandelt.

Bei Bedarf erfolgte ab Woche vier nach Randomisierung eine einmalige (maskierte) Dosisanpassung von 30 mg auf 50 mg Albiglutid beziehungsweise von 2 mg auf 4 mg Glimepirid. Insgesamt haben 56 % der Patienten im Albiglutidarm und 57 % der Patienten im Glimepiridarm im Verlauf der Studie eine Dosiserhöhung erhalten. Diese Dosiserhöhung erfolgte im Mittel nach 41,9 Wochen im Albiglutidarm und nach 41,6 Wochen im Glimepiridarm.

Die Kriterien für die Dosiserhöhung waren in beiden Behandlungsarmen identisch. Des Weiteren war in beiden Behandlungsarmen innerhalb definierter Glukosegrenzwerte eine hyperglykämische Notfallmedikation zusätzlich zur Studienmedikation erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104-wöchiger Behandlung.

Die Studie HARMONY 3 ist insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber Glimperid in Kombination mit Metformin geeignet.

Ausmaß des Zusatznutzens

Zu den Ergebnissen der Studie HARMONY 3:

Die Gesamtdauer der Beobachtungszeit betrug 164 Wochen. Für die vorliegende Bewertung stellt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung (A 14-36 vom 23. Dezember 2014) für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum dar. Dies entspricht somit der best verfügbaren Evidenz zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung. Dies weicht von der ursprünglichen Darstellung der Ergebnisse durch den pharmazeutischen Unternehmer ab, der im Dossier einen Datenschnitt zum Zeitpunkt Woche 104 (primärer Endpunkt der Studie; in Analogie zu dem für die Zulassung eingereichten Datenschnitt) auswertet. Im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen zum Zeitpunkt Woche 164 nachgereicht.

Mortalität und Morbidität

Mortalität

In der Studie HARMONY3 traten für den Zeitraum bis Woche 164 insgesamt 4 Todesfälle unter Albiglutid + Metformin und 6 Todesfälle unter Glimperid + Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.

Schlaganfälle (alle, adjudiziert), Schlaganfälle (nicht tödlich, adjudiziert) und kardiale Morbidität

Die Erhebung der Schlaganfälle erfolgte im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse, der major adverse cardiac events (MACE). Diese wurden durch ein zentrales Endpunkt-Evaluationskomitee verblindet adjudiziert. Für die Endpunkte Schlaganfälle (alle, adjudiziert sowie nicht tödlich, adjudiziert) traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Für den Endpunkt kardiale Morbidität, operationalisiert als Anzahl der Patienten mit einem nicht tödlichen, schwerwiegenden Ereignis der MedDRA-SOC Herzerkrankungen, zeigte sich gleichfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ergänzende Endpunkte

Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt *HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 104* stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde für die Studie HARMONY 3 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Nicht-Unterlegenheit sowie die Überlegenheit von Albiglutid/Metformin gegenüber Glimperid/Metformin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest⁸. Im zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte bis ca. Woche 24 zeigt sich ein nahezu identischer Rückgang vom Ausgangswert in beiden relevanten Studienarmen

⁸ EPAR Eperzan, Seite 45ff sowie Seite 58, Stand Januar 2014

(Albiglutid + Metformin vs. Glimperid + Metformin). Ab Woche 24 zeigt sich eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid. Der Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nach 104wöchiger Behandlung signifikant (primärer Endpunkt HbA1c)⁸.

Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = 2,37, 95 %-KI [-3,03; -1,71], p <0,0001) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

Langzeitdaten zum Gesamtüberleben (oder zur kardiovaskulären Sicherheit) liegen für Albiglutid (in Kombination mit Metformin) noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden im Rahmen der Studie HARMONY3 nicht erhoben. Es liegen somit keine verwertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigten sich in der Studie HARMONY 3 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 164.

Schwere Hypoglykämien

In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)⁹, das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Aus dem Studienbericht ist jedoch ersichtlich, dass die einzige in der Studie aufgetretene schwere Hypoglykämie ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war und somit per Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses davon auszugehen ist, dass es sich bei der notwendigen Fremdhilfe um medizinische Hilfe handelte. Aus diesem Grunde ist davon

⁹ American Diabetes Association (ADA). Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the ADA Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care 2005; 28(5): 1245-1249.

auszugehen, dass eine adäquate Operationalisierung vorliegt, die für die Bewertung herangezogen wird.

In der Studie HARMONY 3 trat für den Zeitraum bis Woche 164 insgesamt eine schwere Hypoglykämie (unter Glimepirid + Metformin) auf, im Albiglutid-Arm trat keine schwere Hypoglykämie auf. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Ein größerer oder geringerer Schaden für Albiglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist damit nicht belegt.

Nicht schwere Hypoglykämien

Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik wie auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Obwohl ein Blutzuckergrenzwert von ≤ 54 mg eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz besitzt, werden auch die Ergebnisse mit einem normnahen Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl betrachtet. Dies begründet sich darin, dass Analysen zum Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl in der Studie a priori geplant waren, diejenigen zum Blutzuckergrenzwert ≤ 54 mg/dl nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden. Zudem liegen für die Operationalisierung zum Blutzuckergrenzwert ≤ 54 mg/dl ausschließlich für den kürzeren Zeitraum (alle Patienten haben mindestens Woche 104 erreicht) Auswertungen vor.

Für den Endpunkt symptomatische, durch ein Blutzuckermessung Wert von ≤ 54 mg/dl bestätigte Hypoglykämien¹⁰ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Albiglutid in Kombination mit Metformin (3 (1,0 %) vs. 24 (7,8 %); RR = 0,13, 95 %-KI [0,04; 0,42], $p < 0,001$ ¹³).

Unter Albiglutid in Kombination mit Metformin traten über den Zeitraum bis 164 Wochen weniger symptomatische, durch ein Blutzuckermessung mit einem Wert von ≤ 70 mg/dl bestätigte Hypoglykämien¹¹ auf als unter Glimepirid in Kombination mit Metformin (12 (4,0 %) vs. 66 (21,5 %); RR = 0,18, 95 %-KI [0,10; 0,33]¹², $p < 0,001$ ¹³).

Im zeitlichen Verlauf der nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien (vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt bis Woche 104) zeigt sich eine deutliche Häufung der Hypoglykämien im Glimepiridarm zu Studienbeginn. Auch über den gesamten Studienverlauf trat auf niedrigerem Niveau eine höhere Anzahl von Hypoglykämien im Glimepiridarm als im Albiglutidarm auf.

Die Verläufe des HbA1c-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen nahezu identisch mit einer maximalen Senkung um ca. 0,8 Prozentpunkte zum Zeitpunkt 16 Wochen. Ab Woche 24 zeigt sich sogar eine stärkere Senkung des HbA1c-Wertes durch Albiglutid als durch Glimepirid. Die Ergebnisse zu Hypoglykämien sind daher nicht allein auf die Art der Glimepirid-Anwendung zurückzuführen und daher, mit bestehenden Unsicherheiten, interpretierbar.

¹⁰ Post-hoc durchgeführte Analyse

¹¹ A priori geplante Analyse

¹² Eigene Berechnung des IQWiG von Effektschätzer und Konfidenzintervall, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

¹³ Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. Berechnung des IQWiG, Nutzenbewertung A 14-36 vom 23. Dezember 2014.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt nicht schwere Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Albiglutid (in Kombination mit Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin).

Reaktionen an der Einstichstelle

Der Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle war als Anzahl der Patienten, die Reaktionen an der Injektionsstelle bis mindestens Woche 104 aufwiesen, operationalisiert. Reaktionen an der Injektionsstelle wurden mithilfe von mehreren MedDRA Terms klassifiziert und beinhalteten entweder Ereignisse mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder andere lokale Ereignisse, die von den Prüfarzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die bis Woche 164 mindestens eine Reaktion an der Einstichstelle erlitten hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Albiglutid plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin (55 (18,2 %) vs. 26 (8,5 %); RR = 2,15, 95 %-KI [1,39; 3,33]¹², $p < 0,001$ ¹³). Gemäß Fachinformation traten Reaktionen an der Injektionsstelle (typischerweise mit Hautausschlag, Erythem oder Juckreiz an der Injektionsstelle) bei 15 % der mit Albiglutid gegenüber 7 % der mit allen Vergleichsmedikationen behandelten Patienten auf und führten bei 2 % aller mit Albiglutid behandelten Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt und erforderten keine Behandlung.

In der mündlichen Anhörung gibt der pharmazeutische Unternehmer zudem an, dass von den betroffenen Patienten über 40 % eine einmalige Reaktion an der Injektionsstelle, weitere 20 % zwei Ereignisse und etwa 40 % drei oder mehr Ereignisse hatten. Die mediane Dauer der Reaktionen wurde mit sieben Tagen angegeben.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle ein größerer Schaden von Albiglutid im Vergleich zu Glimepirid.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein geringer Zusatznutzen von Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff). Dieser ist begründet in der Vermeidung von nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien. Dem gegenüber steht zwar ein größerer Schaden hinsichtlich der Reaktionen an der Einstichstelle, welcher jedoch nach Abwägung der jeweiligen klinischen Relevanz (symptomatische Hypoglykämien vs. Reaktionen an der Einstichstelle) eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht rechtfertigt.

Fazit:

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und ein negativer Effekt für Albiglutid jeweils in der gleichen Endpunktkategorie (nicht schwere/schwerwiegende Nebenwirkungen). Unter Abwägung des Ausmaßes des Vorteils eines geringeren Schadens hinsichtlich bestätigter, symptomatischer Hypoglykämien mit dem Nachteil eines größeren Schadens hinsichtlich des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle, ergibt sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen von Albiglutid gegenüber Glimepirid (jeweils in Kombination mit Metformin), da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin) erreicht wird.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet.

Mit der HARMONY 3-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, doppelblinde Phase III Studie hoher Qualität und niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene vor.

Die Endpunkte schwere Hypoglykämien sowie symptomatische Hypoglykämien werden jedoch als potenziell verzerrt eingestuft. Dies ergibt sich aus dem in der Studie angewendeten Dosierungsschema von Glimepirid. Gemäß Zulassung beträgt die Anfangsdosierung von Glimepirid 1 mg. Auch eine initiale Gabe von 2 mg Glimepirid ist aus der Angabe der Fachinformation ableitbar. Eine schrittweise Erhöhung, bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid ist gemäß Fachinformation möglich. Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag verbessern nur in Einzelfällen die Wirkung. In der vorliegenden Studie wurde eine Anfangsdosierung von 2 mg eingesetzt, bei Bedarf konnte eine maskierte Dosiserhöhung auf 4 mg Glimepirid erfolgen. Die Dosierungen 1 und 3 mg Glimepirid standen zwar nicht zur Verfügung, die Patienten hatten jedoch im Mittel einen hohen Ausgangs-HbA1c Wert von 8,1 % und Nüchtern-Blutzuckerwerte zwischen 160 – 180 mg/dl in beiden Behandlungsarmen, die eine Anfangsdosierung von 2 mg Glimepirid, auch unter Berücksichtigung des Versorgungsalltags in Deutschland, rechtfertigen. Es ist daher nicht anzunehmen, dass die Unterschiede zwischen den hypoglykämischen Ereignissen beider Studienarme bei gleichzeitig identischer (oder stärkerer) Blutzuckerkontrolle unter Albiglutid (ab Woche 24) allein durch die beschriebene Glimepirid Anwendung erklärt werden können.

In der Gesamtbetrachtung weist die Studie HARMONY 3 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der Bewertung der Vermeidung von (nicht schweren) Hypoglykämien ergeben könnten, rechtfertigen jedoch aufgrund der methodischen Güte der Studie in Verbindung mit den übereinstimmenden HbA1c-Verläufen in beiden Behandlungsarmen, nicht eine Herabstufung auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

Fazit:

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung liegt in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen ein Hinweis für einen Zusatznutzen für Albiglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) vor.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Albiglutid (in Kombination mit Metformin) auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen (nicht schwere symptomatische Hypoglykämien). Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als beträchtlich ist auch deswegen nicht gerechtfertigt, da insbesondere keine Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit sowie zur Lebensqualität vorliegen, die als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung

des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu werten wären.

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

Für die Kombinationstherapie von Albiglutid mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Albiglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) geeignet gewesen wäre.

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken

Für die Kombination von Albiglutid mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Albiglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

Für die Kombination von Albiglutid mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Albiglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eperzan® (Wirkstoff: Albiglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Februar 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002735/WC500165117.pdf

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Albiglutid) wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten müssen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

In einer Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer GLP-1-basierten Therapie (u.a. Albiglutid) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch derzeit nicht vorgenommen werden kann.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2015).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Albiglutid beträgt die empfohlene Dosis 30 mg einmal wöchentlich subkutan appliziert. Die Dosis kann abhängig vom individuellen Ansprechen des Blutzuckers auf 50 mg einmal wöchentlich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden beide Wirkstärken zu Grunde gelegt.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1 000 mg Metformin/ Tablette zu Grunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimpirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation¹⁴ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid, Glimpirid sowie Humaninsulin (NPH-Insulin) jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Für die Kombination Albiglutid mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt.

Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen

¹⁴ Fachinformation zu Insuman[®] Basal, Stand: Dezember 2013

Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden.

Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 1. Oktober 2012 eingegangen am 8. Oktober 2012 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. November 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 3. Dezember 2012 statt. Mit Schreiben vom 6. August 2013, eingegangen am 7. August 2013, forderte der Unternehmer eine erneute Beratung nach § 8 AM-NutzenV zu Fragen der Methodik sowie zum Verfahren. Die Fragen wurden mit Schreiben vom 25. September 2013 schriftlich beantwortet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. August 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. September 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Albiglutid ist der 1. Oktober 2014.

Am 28. Oktober 2014 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Oktober 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Albiglutid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 23. Dezember 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Februar 2015 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. März 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. März 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|----------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 27. November 2012 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 28. Oktober 2014 | Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. November 2014 | Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers |
| AG § 35a | 3. Februar 2015 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. Februar 2015 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 17. Februar 2015 3. März 2015 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. März 2015 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |

| | | |
|--------|---------------|---|
| Plenum | 19. März 2015 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |
|--------|---------------|---|

Berlin, den 19. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken