

IQWiG-Berichte – Nr. 335

**Insulin degludec/Liraglutid
(neues Anwendungsgebiet) –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-30
Version: 1.0
Stand: 11.11.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

05.08.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-30

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

In die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Teresa Labahn
- Andreas Gerber-Grote
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Marco Knelangen
- Sarah Mostardt
- Katrin Nink

Schlagwörter: Insulin degludec, Liraglutid, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Insulin degludec, Liraglutide, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis | vi |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 1 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 1 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 3 |
| 2.2 Fragestellung | 5 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 5 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 6 |
| 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 6 |
| 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien | 7 |
| 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | 8 |
| 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1) | 8 |
| 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B) | 9 |
| 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien..... | 9 |
| 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse..... | 9 |
| 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung | 10 |
| 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung..... | 11 |
| 2.7.2.3.2 Studienpool | 12 |
| 2.7.2.4 Kommentar zu weiteren Abschnitten von Modul 4 B des Dossiers | 12 |
| 3 Kosten der Therapie | 13 |
| 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) | 13 |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 13 |
| 3.1.2 Therapeutischer Bedarf | 13 |
| 3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation | 13 |
| 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 14 |
| 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) | 14 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 3.2.1 | Behandlungsdauer | 14 |
| 3.2.2 | Verbrauch | 15 |
| 3.2.3 | Kosten..... | 15 |
| 3.2.4 | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 15 |
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten..... | 15 |
| 3.2.6 | Versorgungsanteile | 16 |
| 3.3 | Konsequenzen für die Bewertung..... | 16 |
| 4 | Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers..... | 17 |
| 4.1 | Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)..... | 17 |
| 4.2 | Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) | 17 |
| 4.3 | Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 B, Abschnitt 3.4).. | 17 |
| 5 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 18 |
| 5.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 18 |
| 5.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 18 |
| 5.3 | Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 19 |
| 5.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 20 |
| 5.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 20 |
| 6 | Literatur | 23 |
| Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) | | 25 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Insulin degludec/Liraglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 4 |
| Tabelle 3: Insulin degludec/Liraglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 7 |
| Tabelle 4: Insulin degludec/Liraglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 18 |
| Tabelle 5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 19 |
| Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient | 20 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AWG | Anwendungsgebiet |
| DDD | defined daily doses |
| EPAR | European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| GLP-1 | Glucagon-like-peptide 1 |
| IE | Internationale Einheit |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| OAD | orales Antidiabetikum |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.08.2015 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen).

Die Bewertung wurde unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| Kapitel 2 – Nutzenbewertung | |
|---|--|
| Abschnitt 2.1 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitte 2.2 bis 2.6 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Abschnitt 2.7 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) |
| Kapitel 3 – Kosten der Therapie | |
| Abschnitte 3.1 und 3.2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Abschnitt 3.3 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung |
| Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.3 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) |
| Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitte 5.1 bis 5.5 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1] |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.08.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination aus Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD) im Vergleich zu Metformin + Humaninsulin als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen orale Antidiabetika in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. Für Patienten, für die Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, stellt Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Ergebnisse

Der pU identifiziert keine relevante Studie für einen direkten Vergleich zwischen Insulin degludec/Liraglutid und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU 1 randomisierte kontrollierte Studie (RCT) NN9068-3851 (Studie DUAL III), in welcher Insulin degludec/Liraglutid mit der Fortführung einer bestehenden Therapie mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten verglichen wurde. Die Studie wurde im Teilanwendungsgebiet „Metformin gemäß Fachinformation geeignet“ durchgeführt, für welches Humaninsulin + Metformin die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Die Studie DUAL III war daher potenziell für einen indirekten Vergleich in diesem Teilanwendungsgebiet geeignet. Der pU hat auch nach Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich recherchiert, jedoch nach eigenen Angaben keine relevante Studie identifiziert. Der pU argumentiert, dass die von ihm identifizierten potenziell relevanten Studien inhaltlich nicht ausreichend ähnlich zur Studie DUAL III seien. Die Angaben des pU sind allerdings inhaltlich unvollständig und daher nicht überprüfbar. Die Suche des pU war darüber hinaus nicht geeignet, die potenziell relevanten Studien vollständig zu identifizieren. Es bleibt daher offen, ob ein indirekter Vergleich möglich gewesen wäre.

Zusammenfassend legt der pU im Dossier keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD bei Patienten, bei denen orale Antidiabetika in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec/

Liraglutid in Kombination mit OAD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD bei Patienten vorgelegt wurden, bei denen orale Antidiabetika in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, ist ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid.

Tabelle 2: Insulin degludec/Liraglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| Anwendungsgebiet | Zweckmäßige Vergleichstherapie | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|--|---|--|
| Kombination mit oralen Antidiabetika: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wenn orale Antidiabetika in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)</i> | Zusatznutzen nicht belegt |
| GLP-1: Glucagon-like-peptide 1 | | |

Dieses Ergebnis stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der für Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination aus Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD) im Vergleich zu Metformin + Humaninsulin als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen orale Antidiabetika in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet Humaninsulin + Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, ergänzt um den Hinweis, dass nur Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist.

Der pU schließt sich dieser Festlegung an.

Der pU gibt zudem an, für Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung neben Humaninsulin auch Insulinanaloga als Vergleichstherapie heranzuziehen. Die vorliegende Evidenz zu Langzeitdaten stützt Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Wegen fehlender Daten zu Folgekomplikationen kann nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte kann auf Basis der IQWiG-Bewertung [3] jedoch eine Übertragbarkeit für die beiden Insulinanaloga Insulin detemir und Insulin glargin angenommen werden.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Insulin degludec/Liraglutid (Stand zum 15.07.2015)
- bibliografische Recherche zu Insulin degludec/Liraglutid (letzte Suche am 02.06.2015)
- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec/Liraglutid (letzte Suche am 03.06.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.05.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.07.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Insulin degludec/Liraglutid (letzte Suche am 14.08.2015)

Der pU identifiziert keine relevante Studie für einen direkten Vergleich zwischen Insulin degludec/Liraglutid und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert.

Wenn keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, besteht die Option, den Zusatznutzen auf Basis indirekter Vergleiche zu untersuchen. Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 1 randomisierte kontrollierte Studie (RCT) NN9068-3851 (Studie DUAL III), in welcher Insulin degludec/Liraglutid mit der Fortführung einer bestehenden Therapie mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten verglichen wurde. Die Studie wurde im Teilanwendungsgebiet „Metformin gemäß Fachinformation geeignet“ durchgeführt, für welches Humaninsulin + Metformin die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Die Studie DUAL III war daher potenziell für einen indirekten Vergleich in diesem Teilanwendungsgebiet geeignet. Der pU hat auch nach Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich recherchiert, jedoch nach seinen Angaben keine relevante Studie identifiziert. Der pU argumentiert, dass die von ihm identifizierten potenziell relevanten Studien inhaltlich nicht ausreichend ähnlich zur Studie DUAL III sind. Die Angaben des pU sind allerdings inhaltlich unvollständig und daher nicht überprüfbar. Die Suche des pU war darüber hinaus nicht geeignet, die potenziell relevanten Studien vollständig zu identifizieren. Es bleibt daher offen, ob ein indirekter Vergleich möglich gewesen wäre (siehe auch Abschnitte 2.7.2.1 und 2.7.2.2).

Der pU legt auch keine weiteren Unterlagen (nicht randomisierte vergleichende Studien oder weitere Untersuchungen) zur Prüfung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD vor.

Zusammenfassend legt der pU damit im Dossier keine Studien vor, die geeignet sind, den Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu untersuchen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt im Dossier keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD bei Patienten, bei denen orale Antidiabetika in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD bei Patienten vorgelegt wurden, bei denen orale Antidiabetika in

Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, ist ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 3: Insulin degludec/Liraglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| Anwendungsgebiet | Zweckmäßige Vergleichstherapie | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Kombination mit oralen Antidiabetika: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wenn orale Antidiabetika in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)</i> | Zusatznutzen nicht belegt |
| GLP-1: Glucagon-like-peptide 1 | | |

Dieses Ergebnis stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der für Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das im Juni 2015 neu zugelassene Anwendungsgebiet von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD bei erwachsenen Patienten, bei denen orale Antidiabetika in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [4].

Der pU gibt in Abschnitt 3.1.1 (Modul 3 B) an, dass für die Zulassungserweiterung von Insulin degludec/Liraglutid kein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden habe. Stattdessen leitet der pU selbst folgende Vergleichstherapie ab:

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

Die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht damit bis auf folgenden Zusatz der vom G-BA für Insulin degludec/Liraglutid festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie: Der G-BA geht davon aus, dass in der antidiabetischen Therapiesituation, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird, eine alleinige orale antidiabetische Therapie nicht infrage kommt.

In Abschnitt 3.1.2 (Modul 3 B) gibt der pU an, für Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung neben Humaninsulin auch Insulinanaloga als Vergleichstherapie heranzuziehen und argumentiert – analog seiner Argumentation im vorangegangenen Dossier zu Insulin degludec/Liraglutid [5] – zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga auf Humaninsulin und zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec) untereinander.

Die vorliegende Evidenz zu Langzeitdaten stützt Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Wegen fehlender Daten zu Folgekomplikationen kann nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte kann auf Basis der IQWiG-Bewertung [3] jedoch eine Übertragbarkeit für die beiden Insulinanaloga Insulin detemir und Insulin glargin angenommen werden (siehe auch die Dossierbewertung zu Auftrag A15-15 [6]).

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Es wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen die beiden Insulinanaloga Insulin detemir oder Insulin glargin untersucht wurden, sofern die Studien

nicht auf Folgekomplikationen ausgerichtet waren. Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens für die Intervention Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Intervention) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckerkontrolle nach einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Patientenpopulation) zu bewerten. Die Bewertung soll auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Studientypen) basieren und im Vergleich zu Humaninsulin plus Metformin – Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen – (zweckmäßige Vergleichstherapie) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse) durchgeführt werden.

Der pU legt jeweils Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien für direkte Vergleiche sowie für den Einschluss von Studien für indirekte Vergleiche vor. Den Ein- und Ausschlusskriterien des pU zu direkten Vergleichen wird gefolgt.

Für die Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich verwendet der pU im Wesentlichen dieselben Ein- und Ausschlusskriterien wie für den direkten Vergleich, beschränkt sich jedoch auf das Teilanwendungsgebiet „Metformin gemäß Fachinformation geeignet“. Grund ist, dass zu Insulin degludec/Liraglutid nur die Zulassungsstudie DUAL III vorliegt, die in diesem Teilanwendungsgebiet durchgeführt wurde. Für einen indirekten Vergleich unter Verwendung der Studie DUAL III sind die vom pU formulierten Ein- und Ausschlusskriterien daher sachgerecht. Das Vorgehen führt allerdings dazu, dass potenziell relevante Studien zum Teilanwendungsgebiet „Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet“ nicht identifiziert werden können, was für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz ist.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da keine direkt vergleichende Studie zwischen Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt und auch kein indirekter Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens vorgelegt wurde, wird nachfolgend nur die Begründung des pU für die Nichtdurchführbarkeit eines indirekten Vergleichs kommentiert.

In Abschnitt 4.2.5.6 (Modul 4 B) legt der pU dar, weshalb aus seiner Sicht keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden konnten. Der pU beschreibt hierbei zunächst seine Recherche nach geeigneten Studien, die als Grundlage für einen indirekten Vergleich verwendet werden könnten. Dabei wurde ausschließlich die Studie DUAL III identifiziert, die Zulassungsstudie für die Anwendung von Insulin degludec/Liraglutid im neuen Anwendungsgebiet. Von der Grundlage dieser Studie ausgehend hat der pU nach Studien recherchiert, die die für einen indirekten Vergleich relevanten Brückenkomparatoren aufwiesen.

Der pU hat dabei in einem ersten Schritt die firmeneigene Studiendatenbank durchsucht, da aus seiner Sicht ein qualitativ hochwertiger und aussagekräftiger indirekter Vergleich nur durchgeführt werden könne, wenn hierfür Rohdaten zur Verfügung stünden und damit eine infrage kommende Studienpopulation adäquat ausgewertet werden könne. Der pU identifizierte bei seiner Suche in der firmeneigenen Datenbank 4 Studien (NN2211-1697 [LEAD 5], NN2211-1842, NN1250-3944, NN2211-3917). Der pU kommt allerdings zu dem Schluss, dass die Studien nicht ausreichend ähnlich zur Studie DUAL III seien und damit ein qualitativ hochwertiger und aussagekräftiger indirekter Vergleich anhand der 4 Studien nicht möglich sei. Es ist richtig, dass Studien für einen indirekten Vergleich ausreichend ähnlich sein müssen. Der pU hat die 4 von ihm identifizierten Studien allerdings nur rudimentär beschrieben und im Dossier keine ausführlichen Unterlagen zu diesen Studien vorgelegt. Die vom pU vorgelegten Daten sind daher inhaltlich unvollständig, die Argumentation des pU ist inhaltlich nicht überprüfbar.

In einem zweiten Schritt führte der pU eine Informationsbeschaffung in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern nach RCT für indirekte Vergleiche durch. Dabei konnte der pU laut eigenen Angaben keine Studie identifizieren, die für einen indirekten Vergleich geeignet wäre. Die Suche war jedoch nicht geeignet, die potenziell relevanten Studien für einen indirekten Vergleich vollständig zu identifizieren (siehe Abschnitt 2.7.2.3).

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise auf eine Unvollständigkeit der Studienliste.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine relevanten Studien von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung der Recherchen ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine bibliografische Recherche zu Insulin in der Kombination mit Metformin durchgeführt.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, Embase sowie Central in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat in den Datenbanken die Suche jeweils mit einem Suchblock zu Metformin stark eingeschränkt. Ein Abgleich in MEDLINE mit den Referenzen eingeschlossener Studien mit Metformin als Begleittherapie aus vorangegangenen Dossiers hat gezeigt, dass mit dem Vorgehen des pU diese Referenzen nicht vollständig erfasst werden. Darunter fällt auch eine Studie, die der pU in einem anderen Dossier eingeschlossen hatte [7,8].

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine Suche in Studienregistern zu Insulin durchgeführt.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Der pU verwendet in der Suchstrategie im ICTRP Search Portal Trunkierungen in der Mitte von Suchbegriffen (z. B. NN*2211) und Klammern zur Strukturierung der Suche. Beides wird in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum indirekten Vergleich ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU selbst in seinem Dossier keinen indirekten Vergleich vorlegt.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU legt keine Studie für die Bewertung der Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daher entfällt die Kommentierung des Studienpools.

2.7.2.4 Kommentar zu weiteren Abschnitten von Modul 4 B des Dossiers

Da der pU keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt hat, entfällt die Kommentierung der weiteren Abschnitte von Modul 4 B des Dossiers.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 wird vom pU nachvollziehbar dargestellt. Laut Fachinformation kann Insulin degludec/Liraglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei erwachsenen Patienten angewendet werden, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern. In der aktuellen Fachinformation von Juni 2015 findet sich gegenüber der Vorgängerversion eine Erweiterung der Zielpopulation um Patienten, bei denen orale blutzuckersenkende Arzneimittel in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren [4]. In der vorliegenden Bewertung ist nur die Gruppe der Patienten zu betrachten, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu anderen Basalinsulinen durch das flache Wirkprofil ein geringeres Hyperglykämierisiko aufweist und zu einer signifikanten Gewichtsreduktion sowie einer verbesserten Lebensqualität führt.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU erläutert, dass es nur eingeschränkt Daten zur Epidemiologie gibt. Er bezieht sich daher auf Angaben zur GKV-Zielpopulation aus dem Beschluss zu Lixisenatid [9] und Angaben des Arzneimittelverordnungsreports 2013 [10].

Der pU nimmt an, dass die Indikation von Lixisenatid plus Basalinsulin und die Anwendungsgebietserweiterung von Insulin degludec/Liraglutid vergleichbar sind und überträgt deshalb die Zielpopulation von 170 100 GKV-Patienten aus dem Beschluss von Lixisenatid [9] auf die Zielpopulation des hier zu bewertenden Arzneimittels.

Der pU zieht als weitere Quelle die Anzahl der verordneten Defined Daily Doses (DDD) von GLP-1-Rezeptoragonisten in der GKV heran. Unter der Annahme, dass Verordnungen kontinuierlich über ein Jahr erfolgen, geht der pU von 78 600 Patienten aus, die im Jahr 2013 mit GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt wurden.

Basierend auf diesen beiden Quellen geht der pU für die Anwendungsgebietserweiterung von Insulin degludec/Liraglutid von 78 600 bis 170 100 Patienten in der Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch stimmen die zitierten Patientenzahlen nicht mit der Anwendungserweiterung von Insulin degludec/Liraglutid überein.

Relevant für die Zielpopulation von Insulin degludec/Liraglutid sind die Patienten, bei denen die Kombinationstherapie von OAD und einem GLP-1-Rezeptoragonisten nicht ausreicht bzw. die von einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten auf eine Kombinationstherapie mit Insulin umgestellt worden sind. Die Zielpopulation von Lixisenatid umfasst ausschließlich Patienten, die eine Kombinationstherapie von OAD mit Basalinsulin erhalten. Es wird dabei nicht berücksichtigt, welche Therapie die Patienten vorher erhalten haben. Die Daten des Arzneimittelverordnungsreports können auch Monotherapien mit GLP-1-Rezeptoragonisten beinhalten, die nicht in die Zielpopulation des hier zu bewertenden Arzneimittels fallen. Insgesamt fehlt die Abschätzung der Anzahl der Patienten, bei denen vorher eine orale antidiabetische Kombinationstherapie mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten nicht ausgereicht hat und die jetzt eine Kombinationstherapie mit Insulin erhalten.

Die Fachinformation beinhaltet zudem die Einschränkung, dass bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung die Gabe von Insulin degludec/Liraglutid nicht empfohlen wird [4]. Dies berücksichtigt der pU insgesamt nicht.

Die Anzahl der GKV-Patienten wird daher als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einem Anstieg der Prävalenz aus. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht bei der Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid und den zweckmäßigen Vergleichstherapien von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Diese Angaben entsprechen den Fachinformationen [4,11-14].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien Humaninsulin und Metformin entsprechen den Fachinformationen [4,11-14].

Für die Berechnung der Humaninsulindosis wird ein durchschnittlicher Insulinbedarf von 0,5 bis 1,0 Internationalen Einheiten (IE) pro kg und ein Körpergewicht von 90 kg zugrunde gelegt. Pro Gabe wird ein Verbrauch zwischen 45 und 90 IE berechnet. Für die Berechnung von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln sollte grundsätzlich ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2013“ angenommen werden; indikationsspezifische Durchschnittswerte werden daher nicht berücksichtigt. Der Humaninsulinverbrauch wurde daher vom pU zu hoch angesetzt.

3.2.3 Kosten

Insulin degludec/Liraglutid ist erstmals mit dem Stand 01.05.2015 in der Lauer-Taxe gelistet. Den Apothekenverkaufspreis von Insulin degludec/Liraglutid stellt der pU korrekt dar: 305,25 € pro Packung à 5 Spritzen mit 300 IE Insulin degludec und 10,8 mg Liraglutid. Der Apothekenrabatt von 1,77 € sowie der Rabatt nach § 130a SGB V werden berücksichtigt. Die Kosten pro Packung nach Abzug dieser Rabatte betragen 287,19 €

Die Kosten für Humaninsulin und Metformin stellen eine leichte Überschätzung dar, da der pU den entsprechenden Herstellerrabatt nach § 130 a SGB V nicht berücksichtigt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bei der Anwendung von Humaninsulin werden zusätzliche Kosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln angesetzt. Die Kostenberechnung ist nachvollziehbar. Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie bei Humaninsulin Kosten für Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden. Die Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient betragen für das zu bewertende Arzneimittel 1118,12 € bis 3494,12 €. Diese Angaben sind plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient betragen für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) 693,34 € bis 1243,41 €. Der pU stellt ebenfalls die Jahrestherapiekosten für die Therapieoption Humaninsulin dar, wenn Metformin nicht geeignet ist. Die Kosten für Humaninsulin und Metformin stellen eine leichte Überschätzung dar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU schätzt abweichend von den Angaben zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, dass durch die Anwendungsgebietserweiterung 1300 Patienten im Jahr 2015 mit Insulin degludec/Liraglutid behandelt werden. Er geht weiterhin davon aus, dass sich die Anzahl der Patienten, die Insulin degludec/Liraglutid bekommen, in den nächsten Jahren erhöht wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar. Jedoch stimmen die zitierten Patientenzahlen nicht mit der tatsächlichen Zielpopulation durch die Anwendungsgebietserweiterung von Insulin degludec/Liraglutid überein.

Die Zielpopulation von Lixisenatid betrachtet ausschließlich Patienten, die eine Kombinationstherapie von oralen Antidiabetika mit Basalinsulin erhalten. Es wird nicht betrachtet, welche Therapie die Patienten vorher erhielten. Die Daten des Arzneimittelverordnungsreports können auch Monotherapien mit GLP-1-Rezeptoragonisten beinhalten, die nicht in die Zielpopulation des hier zu bewertenden Arzneimittels fallen. Es fehlen gänzlich die Patienten, bei denen vorher eine orale antidiabetische Kombinationstherapie mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten nicht ausgereicht hat und die jetzt eine Kombinationstherapie mit Insulin erhalten. Weiterhin berücksichtigt der pU nicht, dass laut Fachinformation die Gabe von Insulin degludec/Liraglutid bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen wird. Die Anzahl der GKV-Patienten wird daher als nicht quantifizierbar eingeschätzt.

Die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Humaninsulin in Kombination mit Metformin stellen eine Überschätzung dar, weil bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Humaninsulin von einem zu hohen Verbrauch ausgegangen wird. Für die Berechnung der Therapiekosten von Insulin sollten neben Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen und Insulinpens bzw. Kolbenspritzen nach weiterer Interpretation der Fachinformation berücksichtigt werden.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers macht der pU Angaben zu den Wirkmechanismen von Insulin degludec und Liraglutid sowie zu den Eigenschaften der Wirkstoffkombination Insulin degludec/Liraglutid und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 B, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. Fach- und Gebrauchsinformation, Informationen zum Risk-Management-Plan sowie Anhang IIB des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts [EPAR]) ergeben. Die Angaben des pU sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

Ein Anhang IV des EPAR liegt nicht vor, sodass in Abschnitt 3.4.3 des Dossiers keine Angaben erforderlich sind. Der pU stellt in diesem Abschnitt den Inhalt des Anhangs IID des EPAR (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) dar.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Insulin degludec/Liraglutid 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-Rezeptoragonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf die im Juni 2015 neu zugelassene Anwendung bei erwachsenen Patienten, bei denen orale Antidiabetika in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 4 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 4: Insulin degludec/Liraglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| Anwendungsgebiet | Zweckmäßige Vergleichstherapie | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Kombination mit oralen Antidiabetika: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wenn orale Antidiabetika in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)</i> | Zusatznutzen nicht belegt |
| GLP-1: Glucagon-like-peptide 1 | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a | Kommentar |
|---|--|---|---|
| Insulin degludec/Liraglutid | Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn orale Antidiabetika in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 78 600–170 100 | Die vom pU verwendeten Quellen betrachten die Zielpopulation nicht umfassend und spezifisch genug. Es fehlen die Patienten, bei denen vorher eine orale antidiabetische Kombinationstherapie mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten nicht ausgereicht hat und die schon eine Kombinationstherapie mit Insulin erhalten. Weiterhin berücksichtigt der pU nicht, dass die Gabe von Insulin degludec/Liraglutid bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung laut Fachinformation nicht empfohlen wird. Die Anzahl der GKV-Patienten wird daher als nicht quantifizierbar eingeschätzt. |
| a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-like-peptide 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | |

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a | Kommentar |
|--|--|--|--|
| Insulin degludec/ Liraglutid + OAD | Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn orale Antidiabetika in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen | 1118,12–3494,12 (+ Kosten für OAD) | Die Jahrestherapiekosten für Insulin degludec/Liraglutid sind nachvollziehbar und plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Humaninsulin in Kombination mit Metformin stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt und bei Humaninsulin von einem zu hohen Verbrauch ausgeht. Bei der Berücksichtigung dieser Punkte ergeben sich Kosten von 589,98 € bis 1035,44 € für Metformin + Humaninsulin. Für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie bei Humaninsulin für Insulinpens bzw. Kolbenspritzen sollten Kosten veranschlagt werden. Die Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert. |
| Metformin + Humaninsulin | | 693,34–1243,41 | |
| Humaninsulin ^b | | 658,84–1139,93 | |
| <p>a: Angaben des pU b: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-like-peptide 1; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„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 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 Fertigpens geschult werden müssen.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 18.08.2015]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 18.08.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-03; Version 1.1 [online]. 26.02.2009 [Zugriff: 24.08.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.
4. Novo Nordisk. Xultophy: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 18.08.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Novo Nordisk Pharma. Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit oralen Antidiabetika; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 24.04.2015 [Zugriff: 25.08.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-837/2015-04-24_Modul3A_Insulindegludec-Liraglutid.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec/Liraglutid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-15 [online]. 30.07.2015 [Zugriff: 27.08.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 316). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-15_Insulin-degludec-Liraglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
7. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Munoz-Torres M et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379(9825): 1498-1507.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-13 [online]. 30.07.2014 [Zugriff: 05.08.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 230). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Lixisenatid [online]. 05.09.2013 [Zugriff: 25.02.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_BAnz.pdf.
10. Freichel M, Mengel K. Antidiabetika. In: Schwabe U, Paffrath D (Ed). Arzneiverordnungs-Report 2014: aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer; 2014. S. 393-418.
11. Sanofi. Euglucon N: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 01.09.2015]. URL: www.fachinfo.de.
12. Sanofi. Amaryl: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 01.09.2015].
13. Sanofi. Insuman Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 01.09.2015].
14. Merck. Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 01.09.2015]. URL: www.fachinfo.de.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

In die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name; Institution | Frage 1 | Frage 2 / Ergänzende Frage | Frage 3 / Ergänzende Frage | Frage 4 / Ergänzende Frage | Frage 5 | Frage 6 |
|---|----------------|---|---|---|----------------|----------------|
| Westermann, Sabine; Deutscher Diabetiker Bund e. V. | nein | nein / nein | ja / nein | ja / nein | nein | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?