

# Beschluss



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## 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 – Insulin glargin/Lixisenatid

Vom 16. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. August 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. August 2018 (BAnz AT 05.09.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Insulin glargin/Lixisenatid wie folgt ergänzt:

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse  
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

## Insulin glargin/Lixisenatid

Beschluss vom: 16. August 2018

In Kraft getreten am: 16. August 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Januar 2017):

Suliqua wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Hinweis: Die Therapiesituation „wenn Metformin allein den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert“ wurde nicht betrachtet, da in dieser Therapiesituation eine Insulingabe in der Regel nicht indiziert ist und eine für den deutschen Versorgungskontext klinisch relevante Therapiesituation nicht gegeben ist.*

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (ausschließlich orale, inklusive Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>1</sup> *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid<sup>2</sup> *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

<sup>1</sup> Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>1</sup> oder Liraglutid<sup>1</sup>)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:**

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (ausschließlich orale, inklusive Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Studie LixiLan-O<sup>2</sup>: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Insulin glargin/ Lixisenatid <sup>a</sup>		Kontrollgruppe Insulin glargin <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität					
	274	1 <sup>b</sup> (0,4)	270	2 (0,7)	0,50 [0,05; 4,87] <sup>c</sup> 0,601 <sup>d</sup>
<b>Morbidität</b>					
Kardiale Morbidität					
	274	1 (0,4)	270	4 (1,5)	0,25 [0,03; 2,19] 0,227 <sup>d</sup>
Zerebrale Morbidität					
	274	1 (0,4)	270	0	2,9 [0,12; 72,25] 0,515 <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

<sup>2</sup> Soweit nicht anders angegeben, Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A18-16).

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Insulin glargin/ Lixisenatid <sup>a</sup>			Kontrollgruppe Insulin glargin <sup>a</sup>			Intervention vs. Kontrolle  Mittelwert- differenz <sup>f</sup> [95 %-KI] p-Wert
	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende MW <sup>f</sup> (SD)	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende MW <sup>f</sup> (SD)	
<b>Gesundheitszustand</b>							
EQ-5D VAS <sup>g, h</sup>	242	74,5 (15,9)	2,4 (2,4)	250	74,3 (15,6)	1,4 (2,4)	0,98 [-1,37; 3,33] 0,412
TRIM-D <sup>g, i, j</sup> „Tägliches Leben“	265	75,4 (17,7)	3,5 (3,3)	265	75,0 (18,6)	6,1 (3,3)	-2,69 [-5,62; 0,24] 0,072
„Psychische Gesundheit“	265	77,2 (17,9)	7,3 (3,0)	265	76,7 (18,7)	9,4 (3,0)	-2,14 [-4,61; 0,33] 0,089
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
keine relevanten Daten erhoben							
<b>Nebenwirkungen</b>							
Unerwünschte Ereignisse (UE) <sup>k</sup>	274	153 (55,8)		270	127 (47,0)		-
Schwerwiegende UE (SUE) <sup>k</sup>	274	12 (4,4)		270	12 (4,4)		0,99 [0,45; 2,15] 0,971
Therapieabbruch wegen UE	274	5 (1,8)		270	5 (1,9)		0,99 [0,29; 3,37] 0,981
Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien							
Plasmaglukose < 56 mg/dl	274	30 (10,9)		270	24 (8,9)		1,23 [0,74; 2,05] 0,423
Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl	274	73 (26,6)		270	71 (26,3)		1,01 [0,77; 1,34] 0,927
Schwere Hypoglykämien	274	0		270	0		n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
Nierenfunktions- störung	274	1 (0,4)		270	1 (0,4)		0,99 [0,06; 15,80] <sup>c</sup> > 0,999 <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Insulin glargin/ Lixisenatid <sup>a</sup>		Kontrollgruppe Insulin glargin <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert		
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts, darin enthalten:	274	64 (23,4)	270	31 (11,5)	2,03 [1,37; 3,02] < 0,001		
Diarrhö	274	27 (9,9)	270	12 (4,4)	2,22 [1,15; 4,29] 0,018		
Übelkeit	274	30 (10,9)	270	10 (3,7)	2,96 [1,47; 5,93] 0,002		
Erbrechen	274	13 (4,7)	270	3 (1,1)	4,27 [1,23; 14,82] 0,022		
	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW <sup>f</sup> (SD)	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW <sup>f</sup> (SD)	Mittelwert- differenz <sup>f</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Ergänzende Endpunkte</b>							
Körpergewicht (kg) <sup>i</sup>	273	88,8 (17,3)	-0,3 (0,4)	268	88,4 (15,0)	0,9 (0,4)	-1,24 [-1,87; -0,61] < 0,001
HbA1c (%) <sup>l</sup>	273	8,0 (0,7)	-1,7 (0,1)	267	8,0 (0,7)	-1,3 (0,1)	-0,33 [-0,46; -0,20] < 0,001
<p>a jeweils in Kombination mit Metformin</p> <p>b Der Todesfall ereignete sich im Anschluss an die Behandlungsphase.</p> <p>c Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko (Berechnung des IQWiG)</p> <p>d unbedingter exakter Test (Berechnung des IQWiG; CSZ-Methode nach Andrés A, Mato A, 1994)</p> <p>e Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>f wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der mITT-Population</p> <p>g positive Werte bedeuten eine Verbesserung</p> <p>h adjustiert nach Randomisierungsstrata HbA1c und 2. OAD zum Screening, geplante Visite, Land, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, sowie Interaktion zwischen EQ-5D VAS zu Baseline und Visite</p> <p>i adjustiert nach Randomisierungsstrata HbA1c und 2. OAD zum Screening, geplante Visite, Land, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, sowie Interaktion zwischen Körpergewicht zu Baseline und Visite</p> <p>j Die weiteren Domänen des TRIM-D „Belastung durch die Therapie“, „Diabetesmanagement“ und „Therapietreue“ sind nicht patientenrelevant.</p> <p>k Erfassung von symptomatischen Hypoglykämien als UE nur dann, wenn sie die Kriterien von SUE erfüllten.</p> <p>l adjustiert nach Randomisierungsstrata HbA1c und 2. OAD zum Screening, geplante Visite, Land, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, sowie Interaktion zwischen HbA1c zu Baseline und Visite</p> <p>Verwendete Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HbA1c: Hämoglobin A1c; IWQoL: Impact of Weight on Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-treat (randomisierte Patienten, die mindestens 1 Baseline- und 1 Post-Baseline-Messung eines Endpunkts aufwiesen); MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; OAD: orales Antidiabetikum; OR: Odds Ratio; SD: Standardabweichung; TRIM-D: Treatment related Impact Measure for Diabetes; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

## **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (ausschließlich orale, inklusive Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind

ca. 326.100 – 341.100 Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind

ca. 135.300 – 146.400 Patienten

## **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 Suliqua® (Wirkstoffkombination: Insulin glargin/Lixisenatid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Juli 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004243/WC500224673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004243/WC500224673.pdf)

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten 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. Lixisenatid) 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.

Gemäß der Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial soll das medizinische Fachpersonal und den Patienten über das Risiko von Medikationsfehlern einschließlich einer Verwechslung der unterschiedlichen Stärken des Arzneimittels informieren.

**4. Therapiekosten**

**Jahrestherapiekosten:**

a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (ausschließlich orale, inklusive Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Insulin glargin/Lixisenatid	409,82 € – 1.941,80 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
	Summe:
Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin	443,06 € – 2.041,51 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Empagliflozin	658,93 €
Liraglutid	1.308,84 € – 1.963,26 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 € – 757,97 €
	Summe:
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin	1.037,92 € – 1.416,91 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid <sup>1</sup>	1.687,83 € – 2.721,23 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	412,22 € – 857,68 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin <sup>1</sup> und Liraglutid <sup>1</sup> gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 € – 757,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Insulin glargin/Lixisenatid	Blutzuckerteststreifen	130,67 € – 392,01 €
	Lanzetten	7,12 € – 21,35 €
	Einmalnadeln	61,69 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	130,67 € – 392,01 €
	Lanzetten	7,12 € – 21,35 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Insulin glargin/Lixisenatid	409,82 € – 1.941,80 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
	Summe:
Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin	443,06 € – 2.041,51 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Empagliflozin	658,93 €
Liraglutid	1.308,84 € – 1.963,26 €
Metformin	33,24 € – 99,71 €
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	151,59 € – 454,78 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	151,59 € – 454,78 €
	Summe:
	378,99 € – 757,97 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)</u>	
	378,99 € – 757,97 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>1</sup> oder Liraglutid<sup>1</sup></u>	
	Summe:
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Empagliflozin <sup>1</sup>	1.037,92 € – 1.416,91 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Liraglutid <sup>1</sup>	1.687,83 € – 2.721,23 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Metformin	412,22 € – 857,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Insulin glargin/Lixisenatid	Blutzuckerteststreifen	130,67 € – 392,01 €
	Lanzetten	7,12 € – 21,35 €
	Einmalnadeln	61,69 €

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	130,67 € – 392,01 €
	Lanzetten	7,12 € – 21,35 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	522,68 € – 784,02 €
	Lanzetten	28,47 € – 42,71 €
	Einmalnadeln	246,74 € – 308,43 €

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. August 2018 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.  
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.