

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 - Lixisenatid**

Vom 5. September 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	23
4. Verfahrensablauf	23

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 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lixisenatid ist der 15. März 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 15. März 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Juni 2013 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 Lixisenatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (IQWiG A13-11) 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 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor

(Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Lixisenatid 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lixisenatid gemäß Fachinformation:

Lyxumia[®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder 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).

Weitere für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen:

Metformin, Sulfonylharnstoffe, Gliptine, Glinide, Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT2-Inhibitoren), Insulin.

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.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 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 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Nachdem die Änderungen in § 6 Abs.1 und 2 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S.3108 ff.), wird dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

a) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

Begründung:

1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
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), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Lixisenatid im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).

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 Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{1,2}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt³.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar

¹ 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.

² 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.

³ 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.

2013), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2. Mai 2013) sowie Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) vor.

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, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie eine Kombinationstherapie von Metformin und Exenatide für Patienten mit einem BMI über 30 kg/m² betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer begründet sein Vorgehen mit dem Therapiehinweis zu Exenatide, der besagt, dass Exenatide Patienten vorbehalten bleiben sollte „bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme zu rechnen ist“⁴.

Eine solche Population leitet sich zum einen jedoch nicht aus dem Anwendungsgebiet von Lixisenatid ab. Des Weiteren ist eine Therapie bestehend aus Sulfonylharnstoffen und Metformin auch bei Patienten mit einem BMI > 30 nicht ausgeschlossen.

Zum anderen entspricht das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, eine Patientenpopulation allein auf Basis des BMI festzulegen, nicht der im Therapiehinweis beschriebenen Patientenpopulation, für die im Einzelfall eine Therapie mit Exenatide geeignet ist. Weitere entscheidende Faktoren, die im Therapiehinweis die Patientenpopulation abgrenzen, wie unzureichende Blutzuckereinstellung unter Ausschöpfung einer oralen antidiabetischen Therapie sowie die hohe Wahrscheinlichkeit einer Insulinresistenz, blieben bei der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier abgegrenzten Patientenpopulation unberücksichtigt. Insgesamt liegen somit keine hinreichenden Gründe für die separate Betrachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer definierten Teilpopulation vor.

Die Daten zum Vergleich der Kombinationstherapie Lixisenatid plus Metformin gegenüber Exenatide in Kombination mit Metformin als alternative Vergleichstherapie werden daher bei der Bewertung von Lixisenatid in der Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird als weitere alternative Vergleichstherapie die Kombinationstherapie von Metformin und Humaninsulin für Patienten, für die eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen aufgrund von Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht infrage kommt, betrachtet. Diese Patientengruppe lässt sich anhand der Fachinformationen

⁴ Anlage IV der AM-Richtlinie, Therapiehinweis zu Exenatide, Seite 64 ff

nicht klar abgrenzen. Gemäß Fachinformation gehören z.B. schwere Leber- oder Nierenschäden zu den Kontraindikationen für eine Sulfonylharnstoff-Therapie. Für Metformin gelten diese jedoch ebenfalls, so dass für diese Patienten auch eine Kombination bestehend aus Lixisenatid und Metformin nicht geeignet ist. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind Sulfonylharnstoffe - unter Beachtung definierter Vorsichtsmaßnahmen - zugelassen. Auch für eine Therapieintensivierung mit Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen besteht keine Kontraindikation.

Darüber hinaus werden im Dossier keine Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientenpopulation gegenüber der von ihm alternativ als zweckmäßig angesehenen Therapie vorgelegt. Humaninsulin in Kombination mit Metformin ist vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kombination Lixisenatid plus Metformin bestimmt worden, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer eingegrenzte Patientengruppe. Zusammenfassend wird die im Dossier beschriebene Patientenpopulation, für die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen nicht infrage kommt, nicht als relevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet gesehen.

- b) Add-on Zweifach-Kombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Begründung:

1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
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), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Lixisenatid im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).
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^{1,2}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt³.
Weiterhin liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln

mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) vor.

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, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.
- c) Add-on Dreifach-Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Begründung:

1. Metformin und Humaninsulin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Siehe Ausführungen zur Monotherapie bzw. Kombinationstherapie unter a) bzw. b)
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 als Vergleichstherapie infrage kommenden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine Kombination aus drei blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird vom G-BA als nicht zweckmäßig eingestuft, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin indiziert ist. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

Sofern Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht

ausreichend wirksam ist, ist gegebenenfalls eine Therapie mit Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

- d) Add-on Kombinationstherapie mit Basalinsulin (mit oder ohne Metformin), wenn Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

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

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

1. Metformin und Humaninsulin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
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), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Lixisenatid im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).
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 Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{1,2}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt³.
Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 16. Mai 2013), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2. Mai 2013) sowie Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) vor.
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 als Vergleichstherapie infrage kommenden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u. a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert.

Sofern Metformin gemäß Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Lixisenatid darf aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos nicht in Kombination mit einem Basalinsulin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet werden. Daher wird diese Kombination bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt.

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

Allgemeine Anmerkungen zu patientengruppenübergreifenden Aspekten:

Der Wirkstoff Lixisenatid wurde für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowohl für die Add-on-Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren, sowie für die Add-on-Kombinationstherapie mit Basalinsulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) zugelassen.

In placebokontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit von Lixisenatid hinsichtlich eines moderaten blutzuckersenkenden Effektes⁵ gezeigt werden. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Lixisenatid zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kardiale Nebenwirkungen wie Tachykardien⁶.

Vor dem Hintergrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer ist eine valide Bewertung, insbesondere des Sicherheitsprofils von Lixisenatid, nicht möglich. Langzeitdaten für Lixisenatid zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten jedoch dringend erforderlich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lixisenatid wie folgt bewertet:

- a) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit einer Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Ein Zusatznutzen von Lixisenatid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) in Kombination mit Metformin ist nicht belegt.

Begründung:

⁵ EPAR Lixisenatid, S. 57 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002445/WC500140449.pdf

⁶ EPAR Lixisenatid, S. 61

Für den Vergleich von Lixisenatid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen keine direkt vergleichenden Studien vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] in Kombination mit Metformin) vorgelegt.

Als Brückenkomparatoren für die indirekten Vergleiche ergaben sich durch die vorgelegten Studien Exenatide plus Metformin (indirekter Vergleich 1) sowie Sitagliptin plus Metformin (indirekter Vergleich 2). Hierzu wurden auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels in Kombination mit Metformin 2 Studien herangezogen (Studien GetGoal-X für den indirekten Vergleich 1 und die Studie EFC10780 für den indirekten Vergleich 2). Auf Seiten der Intervention Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin wählte der pharmazeutische Unternehmer die Studien Derosa 2010, Derosa 2011 (indirekter Vergleich 1) und Arechavaleta 2011 (indirekter Vergleich 2).

Indirekter Vergleich 1

Bei der Studie GetGoal-X handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie mit einer primären Studiendauer von 24 Wochen, gefolgt von einer variablen offenen Verlängerungsphase bis zu 52 Wochen. In dieser Studie wurden Patienten untersucht, die trotz Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten (Einschlusskriterium HbA1c $\geq 7,0$ und ≤ 10 % zum Screening-Zeitpunkt). In der Studie wurde eine Behandlung von Lixisenatid in Kombination mit Metformin mit einer Behandlung von Exenatide in Kombination mit Metformin verglichen.

Dabei erhielten Patienten im Interventionsarm eine stabile Metformin-Dosis von 1500 - 3000 mg/Tag sowie Lixisenatid in einer Dosierung von 10 µg/Tag für 1 Woche, gefolgt von 15 µg/Tag für eine weitere Woche. Die Erhaltungsdosis betrug ab der dritten Woche bis zum Ende der Behandlungsdauer 20 µg/Tag. Dieses Titrationsschema folgt nicht den Empfehlungen der Fachinformation für Lixisenatid. Gemäß Fachinformation wird die Lixisenatid-Behandlung mit einer Dosis von 10 µg/Tag begonnen; ab dem 15. Tag beträgt die Dosis 20 µg/Tag. Der Titrationsschritt von 15 µg/Tag mit Beginn der 2. Behandlungswoche, wie er in der Studie GetGoal-X vorgenommen wurde, ist demnach nicht vorgesehen.

Bei den Studien Derosa 2010 und Derosa 2011 handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, einfach verblindete Studien mit einer Studiendauer von je 12 Monaten, an der ausschließlich Patienten mit einem BMI > 25 kg/m² und < 30 kg/m² teilgenommen haben, bei denen trotz Metformin-Behandlung in einer mittleren Dosierung von 1000 - 2000 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Ausgangswert $> 8,0$ %). In den Studien wurde eine Therapie von Exenatide in Kombination mit Metformin gegenüber einer Kombination aus Glimepirid mit Metformin (Studie Derosa 2011) bzw. Glibenclamid mit Metformin (Studie Derosa 2010) untersucht.

Diese Studien sind jedoch nicht für einen indirekten Vergleich geeignet, da die Dosierung der Sulfonylharnstoffe nicht zulassungskonform erfolgte. In der Studie Derosa 2011 betrug die initiale Glimepirid-Dosierung 3-mal täglich 1 mg, nach 4 Wochen erfolgte eine Dosiserhöhung auf die Erhaltungsdosis von 3-mal täglich 2 mg. In der Studie Derosa 2010 lag die initiale Glibenclamid-Dosis bei 3-mal täglich 2,5 mg für vier Wochen, die

Erhaltungsdosis betrug 5 mg⁷ 3-mal täglich.

Diese Titrationen erfolgten unabhängig vom jeweils gemessenen Blutzuckerwert und ohne Berücksichtigung eines individuellen Hypoglykämierisikos. Alle Patienten wurden mit der maximal zugelassenen Dosierung von 6 mg/Tag Glimepirid bzw. 15 mg Glibenclamid/Tag behandelt.

Gemäß Fachinformation soll die Sulfonylharnstoff-Therapie jedoch einschleichend und mit einer niedrigen Dosierung erfolgen. Eine weitere Dosiserhöhung soll in Abhängigkeit von der diabetischen Stoffwechsellaage schrittweise auf die therapeutisch erforderliche Dosis erfolgen.

Somit entsprachen in den Studien Derosa 2011 und Derosa 2010 weder die initiale Dosierung noch die Titration der Zulassung von Glimepirid bzw. Glibenclamid. Darüber hinaus erscheint fraglich, ob tatsächlich für alle Patienten die maximale Sulfonylharnstoff-Dosierung erforderlich war, oder eine niedrigere Dosierung ausreichend gewesen wäre. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die intensive antidiabetische Therapie, wie sie in diesen Studien für die Sulfonylharnstoffe erfolgte, zu einer Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere zu Hypoglykämien, zuungunsten der Sulfonylharnstoffe führt, wohingegen für Lixisenatid eine gegenüber der Fachinformation schonendere Aufdosierung erfolgte.

Ungeachtet dessen lag der als Einschlusskriterium für die Studie GetGoal-X gewählte untere Wert des HbA1c von 7,0 % bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war.

Insgesamt kann somit auf Basis dieses indirekten Vergleichs keine Aussage zum Zusatznutzen von Lixisenatid in der Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) getroffen werden.

Indirekter Vergleich 2

Bei der Studie EFC10780 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit einer Studiendauer von 24 Wochen. In dieser Studie wurden Patienten mit einem BMI > 30 im Alter von 18 bis 50 Jahren, einem HbA1c-Ausgangswert von $\geq 7\%$ und $< 10\%$ (HbA1c-Mittelwert zu Studienbeginn 8,3 %) sowie einer bestehenden, stabilen Metformin-Dosis (mind. 1500 mg/Tag) untersucht. In dieser Studie wurde eine Behandlung von Lixisenatid in Kombination mit Metformin mit einer Behandlung von Sitagliptin in Kombination mit Metformin verglichen. Wie auch in der Studie GetGoal-X erhielten Patienten im Interventionsarm Lixisenatid in einer Dosierung von 10 µg einmal täglich für 1 Woche, gefolgt von 15 µg/Tag für eine weitere Woche. Die Erhaltungsdosis betrug ab der dritten Woche bis zum Ende der Behandlungsdauer 20 µg/Tag. Dieses Titrationsschema entspricht - wie bereits zur Studie GetGoal-X auf Seite 10 ausgeführt - nicht gänzlich den Empfehlungen der Fachinformation für Lixisenatid.

Bei der Studie Arechavaleta 2011 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit einer Studiendauer von 30 Wochen, in der eine Behandlung von Sitagliptin plus Metformin gegenüber einer Behandlung von Glimepirid plus Metformin bei Patienten untersucht wurde, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle (HbA1c-Ausgangswert $\geq 6,5\%$ und $\leq 9,0\%$) unter einer stabilen Metformin-Behandlung

⁷ In der Studie wurde die nicht mikronisierte Form verwendet. 15 mg entsprechen 10,5 mg der in Deutschland gängigen mikronisierten Form.

(mindestens 1500 mg/Tag) aufwiesen. Das mittlere Alter der Patienten lag in dieser Studie bei ca. 56 Jahren, der mittlere HbA1c-Wert zu Studienbeginn betrug 7,5 %.

Diese Studien sind jedoch nicht für einen indirekten Vergleich geeignet, da sich die in den Studien beobachteten Patientenpopulationen studienübergreifend hinsichtlich des Alters, des Körpergewichts, des Ausgangs-HbA1c-Wertes und der Geschlechterverteilung voneinander unterscheiden. In der Studie EFC10780 wurden junge, übergewichtige Patienten eingeschlossen (mittleres Alter 43,4 Jahre (Sitagliptin/Metformin-Population) bzw. 42,7 Jahre (Lixisenatid-Population); mittlerer BMI: 36,8 kg/m²), während das mittlere Alter der Patienten in der Studie Arechavaleta 2011 deutlich höher bei ca. 56,3 Jahren und der mittlere BMI bei 29,7 (Sitagliptin/Metformin-Population) bzw. 30,2 kg/cm² in der Glimepirid/Metformin-Population lagen.

Insbesondere die Unterschiede im mittleren HbA1c-Wert zu Studienbeginn führen dazu, dass die resultierenden Therapieeffekte, u.a. hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, nicht valide interpretierbar sind, da davon auszugehen ist, dass ein Vergleich unterschiedlicher Patientenpopulationen und unterschiedlicher Therapiesituationen erfolgt. Dabei ist nicht allein der Unterschied der HbA1c-Werte zu Studienbeginn an sich zu kritisieren, sondern die damit in Zusammenhang stehenden zu erwartenden Unterschiede im Ausmaß der Blutzuckersenkung über den weiteren Studienverlauf und somit auch der Hypoglykämierisiken. So ist bei einem höheren HbA1c-Ausgangswert eine vergleichsweise stärker ausgeprägte absolute Senkung im Vergleich zu einem niedrigeren Ausgangswert möglich. Dies wird durch den Vergleich der durchschnittlichen HbA1c-Senkung durch den in beiden Studien EFC10780 und Arechavaleta 2011 verwendeten Brückenkomparator Sitagliptin plus Metformin bestätigt: Während in der Studie EFC10780 eine durchschnittliche HbA1c-Senkung unter Sitagliptin/Metformin von 0,7 % (HbA1c-Ausgangswert 8,1 %) erreicht wurde, betrug die Senkung in der Studie Arechavaleta 2011 (HbA1c-Ausgangswert 7,5 %) ca. 0,4 %. Die blutzuckersenkende Wirkung von Lixisenatid im Vergleich zu Glimepirid kann daher auf Basis dieses vorgelegten indirekten Vergleichs nicht bewertet werden.

Auch die für den Brückenkomparator 2 beobachteten unterschiedlichen Hypoglykämieraten in den beiden Studien bestätigen den Einfluss unterschiedlicher HbA1c-Werte auf den Therapieeffekt: Während in der Studie Arechavaleta 2011 7 % der mit Sitagliptin plus Metformin behandelten Patienten (Brückenkomparator 2) eine symptomatische Hypoglykämie aufwiesen, sind es in der Studie EFC10780 im entsprechenden Vergleichsarm (Sitagliptin/Metformin-Arm) nur 2 %. Somit ist auch eine valide Bewertung der Hypoglykämien auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs nicht möglich.

Ungeachtet dessen lagen die als Einschlusskriterium für die Studien EFC10780 und Arechavaleta 2011 gewählten unteren Werte des HbA1c von 7,0 % bzw. 6,5 % bereits in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %. Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war.

Der Anteil der Patienten in der Studie Arechavaleta 2011, die einen HbA1c-Wert < 7 % zu Studienbeginn aufwiesen, betrug 23 %. Insbesondere bei diesen Patienten - die in der Studie EFC10780 explizit nicht eingeschlossen wurden - kann eine Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden sein.

Insgesamt kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die studienübergreifende Heterogenität der Patientenpopulationen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte hat und die beobachteten Therapieeffekte somit nicht allein auf die eingesetzten Wirkstoffe, sondern auf die beschriebenen Unterschiede der Patientenkollektive zurückzuführen sind, so dass eine valide Interpretation der Ergebnisse daher nicht möglich ist.

In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten für die Kombination von Lixisenatid plus Metformin kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Lixisenatid kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) - festgestellt wird.

b) Add-on Kombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Für Patienten, bei denen eine Therapie mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin) zusammen mit Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin) in Kombination mit Lixisenatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid bzw. Glimepirid) + Metformin bzw. Sulfonylharnstoff + Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist) geeignet gewesen wäre.

c) Add-on Dreifach-Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichen senken:

Für Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie mit zwei oralen Antidiabetika zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Begründung:

Für diese Konstellation betrachtet der pharmazeutische Unternehmer die Kombination Lixisenatid plus Metformin und Sulfonylharnstoffe und benennt eine basalunterstützte orale Therapie (BOT), bestehend aus Basalinsulin in Kombination mit oralen Antidiabetika (Metformin und Sulfonylharnstoff), als zweckmäßige Vergleichstherapie. Begründet wird dies vom pharmazeutischen Unternehmer damit, dass dieses von ihm vorgeschlagene Therapieschema im Versorgungsalltag häufig Anwendung findet und beruft sich darüber hinaus auf Leitlinien^{8,9}, in denen eine BOT erst nach dem Versagen von zwei oralen Antidiabetika empfohlen wird. Der pharmazeutische Unternehmer weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, der für diese Indikation Humaninsulin in Kombination mit Metformin, ggf. Humaninsulin allein, wenn die zusätzliche Gabe von Metformin unverträglich oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht mehr ausreichend wirksam ist, benannt hat.

⁸ Matthei s et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft. 10.2008

⁹ Matthei s et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Diabetologie und Stoffwechsel 2009; 4 (1):32-64.

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 angesehen¹⁰. Eine Dreifachkombination wird in den vom pharmazeutischen Unternehmer zitierten Leitlinien nicht empfohlen, vielmehr wird zur Dreifachkombination angemerkt, dass die Evidenz hierzu begrenzt ist. Des Weiteren wird eine BOT dahingehend spezifiziert, dass primär Metformin zusätzlich zu einem Basalinsulin empfohlen wird und nicht eine Kombination mit zwei oralen Antidiabetika. Auch ist nach Versagen einer Kombinationstherapie aus zwei oralen Antidiabetika im Rahmen einer Therapieeskalation nicht zwingend die Fortführung der bisherigen Therapie, sondern vielmehr ein Austausch einzelner Behandlungs-Komponenten gegen Basalinsulin möglich^{8,9}.

Zusammenfassend wird der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gefolgt. Da somit keine Nachweise für die Nutzenbewertung von Lixisenatid in der Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika (Metformin und Sulfonylharnstoffen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin, ggf. nur Humaninsulin vorliegen, gilt der Zusatznutzen von Lixisenatid als nicht belegt.

d) Add-on Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin), wenn Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Für Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt, ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit Metformin, ggf. nur Humaninsulin) nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer werden in dieser Patientengruppe für die Betrachtung des Zusatznutzens zwei Teilpopulationen unterschieden: zum einen Patienten, die mit Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin allein behandelt wurden und zum anderen Patienten, die mit Lixisenatid in Kombination mit einem Basalinsulin und Metformin behandelt wurden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Metformin und Humaninsulin festgelegt. Für Patienten, für die Metformin nicht geeignet oder unwirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Patientengruppe wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht betrachtet.

Für den Vergleich von Lixisenatid in Kombination mit einem Basalinsulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lagen keine direkt vergleichenden Studien vor. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über die Verkettung von zwei Brückenkombinationen (Basalinsulin plus orale Antidiabetika bzw. Premix-Insulin plus orale Antidiabetika) durchgeführt. Hierzu wurden insgesamt fünf Studien vorgelegt. Auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels wurde die Studie GetGoal-L

¹⁰ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012 Jun;55(6):1577-96.

eingeschlossen, für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Studien Robbins 2007, Ligthelm 2011, Rosenstock 2008 sowie Fritsche 2010.

Der G-BA erachtet die vorgelegten Studien und somit den indirekten Vergleich jedoch als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. In der Studie von Ligthelm 2011 war eine zusätzliche Anwendung von Insulinsekretagoga (Sulfonylharnstoffen oder Gliniden) und Glitazonen möglich. Dies entspricht jedoch nicht der Vergleichstherapie in der Studie GetGoal-L, in der lediglich die Anwendung von Basalinsulin und ggf. Metformin (sowie Placebo) erfolgte. Die Intervention Basalinsulin + Metformin + Sulfonylharnstoffe /Glinide + ggf. Glitazone der Studie Ligthelm 2011 ist somit nicht als Brückenkomparator geeignet. In der Studie Rosenstock 2008 entspricht die Intervention (Insulin Glargin + Insulin lispro + ggf. Metformin + ggf. Glitazone) durch den zusätzlichen Einsatz von Glitazonen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch die Vergleichstherapie (Premix-Insulin + ggf. Metformin + ggf. Glitazone) in der Studie Rosenstock 2008 entspricht durch die zusätzliche Gabe von Glitazonen nicht dem Brückenkomparator 2 der Studie Robbins 2007 (Premix-Insulin + Metformin).

Es ist unklar, ob bzw. welche Wechselwirkungen die zusätzliche Gabe der Insulinsekretagoga und Glitazone mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hervorrufen und in welchem Ausmaß diese zusätzliche Gabe einen Einfluss auf den therapeutischen Effekt der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein Behandlungseffekt der Glitazone zusätzlich zur Intervention Humaninsulin ggf. plus Metformin zum Tragen kommt, ist es mit diesem Vergleich nicht möglich, den Effekt von Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin ggf. plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin ggf. plus Metformin abzuschätzen. Diese Studien eignen sich somit nicht für einen indirekten Vergleich von Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin und ggf. Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auch die Studien Robbins 2007 und Fritsche 2010 sind für einen indirekten Vergleich nicht geeignet.

Zum einen wurden in den Studien unterschiedliche Therapiestrategien verfolgt. Während in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (GetGoal-L) die Dosis des Basalinsulins weitgehend unverändert fortgeführt werden sollte (Abweichungen von $\pm 20\%$ erlaubt), d.h. die Optimierung des eingesetzten Therapieregimes nicht darauf ausgerichtet war, einen vorgegebenen Blutzuckerzielwert zu erreichen, waren in den Studien von Robbins 2007 und Fritsche 2010 die Insulin-Dosierungen an den gemessenen Blutglukosewert bis zur Erreichung des jeweils vorgegebenen Zielwertes (Robbins 2007: <120 mg/dl bzw. Fritsche 2010: ≤ 110 mg/dl) anzupassen. Es kann daher, insbesondere aufgrund eines zu erwartenden unterschiedlichen blutzuckersenkenden Potentials nicht ausgeschlossen werden, dass beobachtete Effekte auf die unterschiedlichen Therapiestrategien und nicht auf die verwendeten Wirkstoffkombinationen zurückzuführen sind.

Des Weiteren unterscheiden sich die in den Studien GetGoal-L, Robbins 2007 und Fritsche 2010 untersuchten Patienten hinsichtlich ihrer antidiabetischen Vorbehandlung. In den Studien Get-Goal-L und Fritsche 2010 waren Patienten eingeschlossen, die mit einer stabilen Insulin-Dosierung bzw. Insulin-Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht hatten, wohingegen in der Studie Robbins 2007 eine unzureichende Behandlung mit einem Insulin nicht als Einschlusskriterium gefordert wurde. Darüber hinaus erhielten ca. 21 % der in der Studie Robbins 2007 untersuchten Patienten vor Studienbeginn keine Vorbehandlung mit einem Insulin, sondern mit oralen Antidiabetika. Somit entsprachen diese Patienten nicht der relevanten Zielpopulation der Patienten, die mit Basalinsulin (mit oder ohne orale Antidiabetika) keine ausreichende Blutzuckersenkung erreichten. Aufgrund der

unterschiedlichen Vorbehandlungen ist davon auszugehen, dass sich die Patienten der Studie GetGoal-L sowie Robbins 2007 in unterschiedlichen Stadien ihrer Diabetes-Erkrankung befinden, was zu unterschiedlichen Therapieeffekten in den Studien führen kann.

Zum anderen wurden in die Studie Robbins 2007 im Vergleich zu den Studien GetGoal-L und Fritsche 2010 Patienten mit unterschiedlichen HbA1c-Ausgangswerten eingeschlossen (mittlerer HbA1c 7,8 % in Studie Robbins 2007 / 8,4 % bzw. 8,5 % in Studie Fritsche 2010 bzw. GetGoal-L). Dabei ist nicht allein der Unterschied der HbA1c-Werte zu Studienbeginn an sich zu kritisieren, sondern die damit in Zusammenhang stehenden Unterschiede in der Blutzuckersenkung über den Studienverlauf und somit auch der Hypoglykämierisiken. So ist bei einem höheren HbA1c-Ausgangswert eine vergleichsweise stärker ausgeprägte absolute Senkung im Vergleich zu einem niedrigeren Ausgangswert möglich. Dies wird durch den Vergleich der durchschnittlichen HbA1c-Senkung durch den in beiden Studien verwendeten Brückenkomparator Premix-Insulin ggf. in Kombination mit Metformin bestätigt. Während in der Studie Robbins 2007 eine durchschnittliche HbA1c-Senkung von 0,7 % (Ausgangswert 7,8 % HbA1c) erreicht wurde, betrug die Senkung in der Studie Fritsche 2010 1 % (HbA1c-Ausgangswert 8,5 %). Die blutzuckersenkende Wirkung von Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin im Vergleich zu Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin kann daher durch den vorgelegten indirekten Vergleich nicht verglichen werden.

Auch die für den Brückenkomparator 1 (Basalinsulin plus Metformin) beobachteten unterschiedlichen Hypoglykämieraten in den Studien GetGoal-L sowie Robbins 2007 bestätigen die Heterogenität der Patientenpopulation und damit – ebenso wie durch die unterschiedlichen Therapiestrategien in den Studien GetGoal-L und Robbins 2007 bedingt – der Hypoglykämierisiken: Während in der Studie Robbins 2007 48 % der mit Basalinsulin plus Metformin behandelten Patienten (Brückenkomparator 1) eine Hypoglykämie aufwiesen, sind es in der Studie GetGoal-L im entsprechenden Vergleichsarm 22 %. Somit ist eine valide Bewertung der Hypoglykämien auf Basis dieses vorgelegten indirekten Vergleichs nicht möglich.

Des Weiteren weichen die Operationalisierungen einzelner Endpunkte, z.B. Hypoglykämien, in den Studien voneinander ab. Bei der Erfassung von Hypoglykämien hat die Definition eines hypoglykämischen Ereignisses jedoch einen großen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse, um subjektive Interpretationen und ungewollte Einflussnahmen zu reduzieren und ist daher bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Diese beschriebenen Unterschiede, insbesondere im mittleren HbA1c-Wert zu Studienbeginn, führen dazu, dass die resultierenden Therapieeffekte, u.a. hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, nicht valide interpretierbar sind, da insgesamt von einem Vergleich unterschiedlicher Patientenpopulationen in unterschiedlichen Krankheitsstadien bzw. einem Vergleich verschiedener Therapiesituationen auszugehen ist.

In der zusammenfassenden Würdigung der beschriebenen Mängel sind die vorliegenden Studien nicht für einen indirekten Vergleich und somit insgesamt für die Bewertung eines Zusatznutzens von Lixisenatid in Kombination mit Insulin geeignet. In der Gesamtschau ergibt sich daher kein Zusatznutzen von Lixisenatid in der Kombination mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin).

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 legt die im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin vom 21. Februar 2013 angegebenen Patientenzahlen für die Kombination mit Metformin sowie für die Add-on Dreifach-Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika dem Beschluss zugrunde. Für die Add-on Zweifachkombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin) wurden die Patienten berücksichtigt, die für eine Kombination aus einem Sulfonylharnstoff und einem anderen oralen Antidiabetikum infrage kommen. Für diese Patientenpopulation, sowie für die Add-on Kombination mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) wurden die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin vom 6. Juni 2013 - angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Für die Kombinationstherapie von Lixisenatid mit Dipeptidylpeptidase-4- (DPP-4-) Inhibitoren liegen bislang keine Studien vor.

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

In einer aktuellen 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 nicht abschließend bewertet werden kann.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2013).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. / Fertipens 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 Lixisenatid wird eine einmal tägliche Dosierung von 20 µg (Erhaltungsdosis) empfohlen. Laut Fachinformation enthält jeder Fertipen 14 Einzeldosen á 20 µg.

Für die Kombination Lixisenatid plus Metformin sind keine Dosisanpassungen für Metformin erforderlich.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Die Anfangsdosis von Glimepirid beträgt 1 mg pro Tag, bei ausreichender Stoffwechseleinstellung ist diese Dosierung beizubehalten. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für Metformin in Kombination mit Insulin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen von bis zu 3 g Metformin täglich, verteilt über 2 - 3 Tagesdosen, möglich. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin/ Tablette zugrunde gelegt.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und 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 Fachinformation¹¹ 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 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ 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 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

¹¹ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

Kosten:

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

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,85 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen (bzw. Fertipens für Lixisenatid) nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen (Fertipens für Lixisenatid) 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 von Lixisenatid mit Insulin bzw. Metformin mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt.

Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin oder einer Metformin-Unverträglichkeit ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen 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 und Lanzetten 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 zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht berücksichtigt wurden.

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

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

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 20. Dezember 2011, eingegangen am 23. Dezember 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 22. Februar 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. Februar 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerFO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 15. März 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerFO des Wirkstoffs Lixisenatid ist der 15. März 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. März 2013 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 Lixisenatid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Juni 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Juni 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Juli 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Juli 2013 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 27. August 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. September 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	31. Januar 2012 14. Februar 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Juli 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. Juli 2013 13. August 2013 20. August 2013	Beratungen über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2013	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. September 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. September 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken