

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 – Insulin glargin/Lixisenatid

Vom 16. August 2018

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4 Therapiekosten	14
3. Bürokratiekosten	18
4. Verfahrensablauf	19

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 folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Insulin glargin/Lixisenatid ist der 1. März 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. Februar 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2018 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 Insulin glargin/Lixisenatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik

gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Insulin glargin/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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) gemäß Fachinformation

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).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Patientengruppen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche, vom Anwendungsgebiet umfasste, Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurden für die dargestellten Therapiesituationen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Die Therapiesituation „wenn Metformin allein den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert“ wurde nicht betrachtet und dementsprechend wurde von einer Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgesehen. In der vorbenannten Therapiesituation ist eine Insulingabe in der Regel nicht indiziert. Somit stellt diese Therapiesituation unter Berücksichtigung des Wirkstoffcharakters der zu bewertenden Wirkstoffkombination (Insulin glargin/Lixisenatid plus Metformin) keine für den deutschen Versorgungskontext klinisch relevante Therapiesituation für das vorliegende Verfahren dar.

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

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin² *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid² *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² 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
- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin² *oder* Liraglutid²)

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

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

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

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

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

- zu 1. Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga) sind für die Mono- und die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Mono- wie für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika, u.a. Alpha-Glukosidaseinhibitoren, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) und Inkretinmimetika.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in diesem Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen vor:
- Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt, für die Kombination mit Metformin ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 16. Mai 2013 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),
 - Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt, für die Kombination mit oralen Antidiabetika gilt der Zusatznutzen als nicht belegt),
 - Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Vildagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Mai 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),

- Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 7. August 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt), Beschluss vom 20. August 2015 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin, für andere Therapieregime ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2015: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Insulin (mit oder ohne oralem Antidiabetikum), ansonsten ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Insulin degludec/Liraglutid (Beschluss vom 15. Oktober 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Februar 2016 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Empagliflozin (Beschluss vom 1. September 2016: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung für die Kombination mit Metformin; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Empagliflozin/Metformin (Beschluss vom 1. September 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Saxagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Sitagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin; für alle weiteren Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Sitagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Februar 2018 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Dapagliflozin (Beschluss vom 21. Juni 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 21. Juni 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),

Es liegen weiterhin ein Verordnungsausschluss der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) und Verordnungseinschränkungen zu schnell wirkenden/lang wirkenden Insulinanaloga, Gliniden, oralen Antidiabetika und Harn- und Blutzuckerteststreifen (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vor. Aus diesem

Grund werden diese Wirkstoffgruppen bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Für Liraglutid liegt eine Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid (Rapid Report des IQWiG, Auftrag A17-09 vom 23. August 2017) vor.

- zu 4. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid nur in Kombination mit Metformin zugelassen. Die mit der Fixkombination behandelten Patienten werden somit mit einer Kombinationstherapie von 3 blutzuckersenkenden Wirkstoffen, inklusive eines Insulins, behandelt.

Es ist folglich vorauszusetzen, dass für die Patienten, die für Insulin glargin/Lixisenatid in Kombination mit Metformin in Frage kommen, eine Insulintherapie angezeigt ist.

Des Weiteren wird vorausgesetzt, dass eine Pharmakotherapie erst nach Versagen einer alleinigen Basistherapie (nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Diät, Bewegung etc.) begonnen und stets in Kombination mit dieser durchgeführt wird.

Gemäß dem Therapiealgorithmus der Nationalen Versorgungsleitlinie³ zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ist es nicht vorgesehen, nach dem Versagen einer Pharmaka-Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum Patienten direkt mit einer Kombinationstherapie aus drei Wirkstoffen weiter zu behandeln.

Unter Berücksichtigung der einzusetzenden Wirkstoffkombination Insulin glargin/Lixisenatid in Kombination mit Metformin wird die Therapiesituation „wenn Metformin allein den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert“ im Rahmen der Nutzenbewertung nicht betrachtet, da in dieser Therapiesituation eine Insulingabe in der Regel nicht indiziert ist. Es werden allein die Therapiesituationen betrachtet, bei denen eine Insulintherapie angezeigt ist.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{4, 5}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁶.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Insulin als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet anzusehen.

Folglich stellt die Kombination aus Metformin und Humaninsulin nach Versagen von zwei oralen Antidiabetika eine Standardtherapie im Anwendungsgebiet dar.

Darüber hinaus liegen dem Beschluss zu Empagliflozin positive Studienergebnisse in der Zweifachkombination mit Metformin sowie Daten der Studie EMPA-REG-Outcome zugrunde. Auf Basis der Studie EMPA-REG wurde Empagliflozin in Kombination mit Humaninsulin für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren⁷ als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der EMPA-REG Outcome-Studie operationalisiert als mindestens eine der folgenden Bedingungen: bestätigter

³ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung, siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis der Vorteile von Liraglutid bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich zu Humaninsulin als zweckmäßig anzusehen ist für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren⁷. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER operationalisiert als mindestens eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III), siehe Studienprotokoll, Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

Somit stellen die Kombinationen von Empagliflozin bzw. Liraglutid mit Humaninsulin für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung weitere Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang Langzeitsicherheitsdaten, diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden. Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Das Fortführen einer(s) unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin oder mit Empagliflozin² oder mit Liraglutid² indiziert ist. Sofern Metformin, Empagliflozin² und Liraglutid² gemäß der Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind und eine Kombination mit Insulin nicht infrage kommt, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Es wird vorausgesetzt, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der

jeweiligen Komorbiditäten (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u.a.), insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2, durchgeführt wird.

Laut dem Stand der medizinischen Erkenntnisse wird in der antidiabetischen Therapiesituation für Patienten „die durch die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind“ die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin² oder Liraglutid²) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Optimierung der Insulintherapie sollte hierbei in Form einer konventionellen Insulintherapie (Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation des Patienten erfolgen. Im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid wie folgt bewertet:

- 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

Für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (ausschließlich orale, inklusive Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung

Der Nutzenbewertung liegt die dreiarmlige Studie EFC12404 (LixiLan-O) zugrunde. In dieser offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurden 1170 Patienten im Verhältnis 2:2:1 einer Behandlung (jeweils in Kombination mit Metformin) mit der Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid (469 Patienten), Insulin glargin (467 Patienten) oder Lixisenatid (243 Patienten) zugeteilt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen durch eine vorherige mindestens 3-monatige Behandlung mit Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem weiteren oralen Antidiabetikum der Blutzuckerspiegel nicht ausreichend kontrolliert werden konnte und die zuvor nicht mit Insulin behandelt wurden. Unter Berücksichtigung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für die Nutzenbewertung eine Teilpopulation der Insulin glargin/Lixisenatid- und Insulin glargin-Studienarme herangezogen worden. Diese umfasst 274 Patienten im Insulin glargin/Lixisenatid-Arm und 270 Patienten im Insulin glargin-Arm.

In der bewertungsrelevanten Teilpopulation waren die Patienten im Durchschnitt 59 Jahre alt und wiesen, bezogen auf den Diabetes, eine mittlere Erkrankungsdauer von 9 Jahren auf. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns hatten die Patienten im Mittel einen HbA1c-Wert von 8,0 % und einen Body-Mass-Index von 31,4 kg/m².

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie LixiLan-O die Änderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis Woche 30 erhoben. Weitere Endpunkte waren u.a. der Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse.

Im Rahmen der Studie erfolgte eine zielwertbasierte Titration der Dosis Insulin glargin/Lixisenatid bzw. Insulin glargin anhand des Nüchternplasmaglukosewertes. Das Therapieziel wurde hierbei nicht patientenindividuell festgelegt, sondern es sollte generell ein Nüchternplasmaglukosewert von 80 bis 100 mg/dl erreicht und aufrechterhalten werden.

Der in der Studie LixiLan-O verwendete Zielkorridor der Nüchternplasmaglukose lag unterhalb der von der Nationalen Versorgungsleitlinie empfohlenen Orientierungsgröße von 100 bis 125 mg/dl³ zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Laut Leitlinie hängt das spezifische Therapieziel hierbei von Faktoren wie z.B. Alter, Komorbidität und den individuell vereinbarten Therapiezielen des Patienten ab³. Vor dem Hintergrund der zu niedrig gewählten und nicht patientenindividuell festgelegten Zielwerte für die Nüchternplasma-glukose in der Studie LixiLan-O ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext daher mit großen Unsicherheiten behaftet.

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität wurde in der Studie LixiLan-O nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität basieren auf den Auswertungen zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Im Beobachtungszeitraum traten drei Todesfälle auf (Insulin glargin/Lixisenatid plus Metformin: 1 Todesfall; Kontrollarm: 2 Todesfälle). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Kardiale und zerebrale Morbidität

Den Ergebnissen zu den Endpunkten kardiale und zerebrale Morbidität liegen Auswertungen zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der MEDRA-SOC „Herzkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ zugrunde. Hinsichtlich des Endpunktes kardiale Morbidität ereigneten sich 5 Ereignisse (Insulin glargin/Lixisenatid Metformin: 1 Todesfall; Kontrollarm: 4). Für den Endpunkt zerebrale Morbidität liegt 1 Ereignis im Insulin glargin/Lixisenatid plus Metformin-Arm vor. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D, Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ des TRIM-D)

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde sowohl mit der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D als auch mit den Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ des TRIM-D erhoben.

Auf der VAS des EQ-5D schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Auf der Grundlage der Auswertungen zu der mittleren Veränderung des Gesundheitszustandes zwischen dem Studienbeginn und dem Studienende zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der TRIM-D ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen, der u.a. den Gesundheitszustand des Patienten erfasst. Er setzt sich aus 28 vom Patienten zu beantwortenden Fragen zusammen, die 5 Domänen zugeordnet werden. Der Gesundheitszustand wurde mit den Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ erhoben. Aus den Antworten wurden die Werte der Domänen jeweils auf einer Skala von 0 bis 100 errechnet. Ein höherer Wert beschreibt dabei einen besseren Gesundheitszustand. Es wurde die mittlere Veränderung zwischen dem Studienbeginn und dem Studienende betrachtet. Hierbei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassend kann hinsichtlich der Morbidität kein Vorteil einer Behandlung mit der Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid gegenüber Insulin glargin festgestellt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie LixiLan-O wurden keine relevanten Daten für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für Aussagen in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität den Fragebogen IWQoL-Lite heran. Dieser ist jedoch nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vorliegenden Indikation abzubilden. Der Fragebogen wurde zur Erfassung der Lebensqualität für übergewichtige Personen in Interventionsstudien zur Gewichtsreduktion entwickelt und auch an übergewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen von Interventionsstudien zur Gewichtsreduktion untersucht. Abweichend davon bestand das primäre Therapieziel in der Studie LixiLan-O jedoch nicht in der Reduktion des Körpergewichts des Patienten, sondern in der Untersuchung des Effektes einer antidiabetischen Therapie. Vor diesem Hintergrund wird der Fragebogen IWQoL-Lite als nicht ausreichend valide angesehen und daher nicht für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Therapieabbruch wegen UE zeigen sich, basierend auf den Gesamtraten, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien

Sowohl für die nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien in der Operationalisierung eines Plasmaglukosewertes < 56 mg/dl sowie ≤ 70 mg/dl als auch für die schweren Hypoglykämien liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Nierenfunktionsstörungen

Für den Endpunkt liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunktes Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) zu Ungunsten der Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid plus Metformin. Unter der Behandlung mit der Fixkombination ereigneten sich bei 23,4 % der Patienten UE des Gastrointestinaltraktes. Dem stehen 11,5 % im Kontrollarm gegenüber (Relatives Risiko 2,03; 95 %-KI [1,37; 3,02]; $p < 0,001$).

Die den Gastrointestinaltrakt betreffenden UE Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen (Preferred Terms) traten unter der Behandlung mit Insulin glargin/Lixisenatid plus Metformin statistisch signifikant häufiger als im Kontrollarm auf.

Gemäß der Fachinformation von Insulin glargin/Lixisenatid waren gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö) überwiegend leicht und von vorübergehender Dauer.

Zusammenfassend zeigen sich für die Behandlung mit der Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid gegenüber dem Kontrollarm keine Nachteile in den Endpunkten SUE und Therapieabbruch wegen UE. Negative Effekte von Insulin glargin/Lixisenatid werden ausschließlich innerhalb der spezifischen UE für gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c-Änderung, Änderung des Körpergewichtes

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für Aussagen in der Endpunktkategorie Morbidität die Änderung des HbA1c-Wertes und die Änderung des Körpergewichtes von Studienbeginn bis Woche 30 heran.

Zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich sowohl für den Endpunkt Änderung des HbA1c-Wertes (Mittwertdifferenz -0,33; 95 %-KI [-0,46; -0,20]; $p < 0,001$) als auch für den Endpunkt Änderung des Körpergewichtes (Mittwertdifferenz -1,24; 95 %-KI [-1,87; -0,61]; $p < 0,001$) statistisch signifikante Unterschiede.

Die Endpunkte HbA1c-Änderung und Änderung des Körpergewichtes stellen in der Behandlung des Diabetes mellitus Surrogatparameter dar und sind nicht *per se* patientenrelevant. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des Endpunktes HbA1c-Änderung spiegelt sich nicht in patientenrelevanten Endpunkten, wie zum Beispiel der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen, wider. Auch die Größenordnung der Änderung bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf, insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit, ist unklar.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung der Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, wenn Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen auf Basis der Studie LixiLan-O vor.

In der Studie LixiLan-O wurde die Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid in Kombination mit Metformin u.a. mit Insulin glargin in Kombination mit Metformin verglichen.

Für die bewertungsrelevante Teilpopulation zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität keine Vorteile für Insulin glargin/Lixisenatid in Kombination mit Metformin gegenüber Insulin glargin in Kombination mit Metformin.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse ebenfalls keine Nachteile von Insulin glargin/Lixisenatid gegenüber der Kontrolltherapie. Negative Effekte zeigen sich allerdings bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen hinsichtlich des Auftretens von gastrointestinalen Nebenwirkungen. Vor dem Hintergrund des Krankheitsbildes und unter Berücksichtigung, dass gastrointestinale Nebenwirkungen überwiegend leicht und von vorübergehender Dauer waren, hält es der G-BA nicht für sachgerecht, eine Herabstufung in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen vorzunehmen.

Insgesamt ist die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext mit großen Unsicherheiten behaftet. So wurden entgegen den Leitlinienempfehlungen die Zielwerte für die Nüchternplasmaglukose in der Studie LixiLan-O nicht patientenindividuell festgelegt. Auch lagen diese unter dem empfohlenen Zielkorridor zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.

In der Gesamtbetrachtung ist ein Zusatznutzen für die Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, wenn Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

- 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

Für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung

Es wurden keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die dreiarmlige Studie EFC12626 (GetGoal-Duo 2) vor. Hierbei handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit kurz wirksamem Insulin glulisin. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerspiegel mit einer Vortherapie aus Basalinsulin allein oder Basalinsulin in Kombination mit 1 bis 3 oralen Antidiabetika (inklusive Metformin) nicht ausreichend kontrolliert werden konnte.

Die Ergebnisse der Studie GetGoal-Duo 2 wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Dies ist einerseits in einem abweichenden Dosisverhältnis zwischen Insulin glargin und Lixisenatid im Vergleich zu der Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid begründet. So wurde Lixisenatid in der Studie GetGoal-Duo 2 additiv zur bereits bestehenden Insulin-glargin-Dosis gegeben. Dies resultierte zum Studienbeginn in Insulin glargin zu Lixisenatid-Dosisverhältnissen von 1:1 bis 19:1. Hingegen wird die Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid in den Verhältnissen 2:1 (Pen A; Insulin glargin: 10 bis 40 Einheiten, Lixisenatid: 5 bis 20 µg) oder 3:1 (Pen B; Insulin glargin: 30 bis 60 Einheiten, Lixisenatid: 10 bis 20 µg) angewendet. Auch muss die Insulin-glargin-Dosis laut Fachinformation zum Beginn der Therapie mit der Fixkombination je nach eingesetztem Pen und abhängig von der zuvor bestehenden Insulindosis auf 20 oder 30 Einheiten reduziert werden, da eine Lixisenatid-Anfangsdosis von 10 µg nicht überschritten werden darf. Insgesamt führte dies, bezogen auf die Therapievorgaben für die Fixkombination, bei einem Großteil der Patienten zu einer Überdosierung von Insulin glargin. Darüber hinaus entsprach das Dosisverhältnis zwischen Insulin glargin und Lixisenatid zu Studienbeginn und im Studienverlauf nicht dem Verhältnis, das für die Fixkombination vorgegeben ist.

Andererseits waren die Patienten der Studie GetGoal-Duo 2 überwiegend nicht für eine Umstellung auf die Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid geeignet. So benötigten mehr als die Hälfte der Patienten bereits vor Randomisierung mehr als 60 Einheiten Insulin glargin. Die maximale Insulin glargin-Tagesdosis der Fixkombination beträgt jedoch 60 Einheiten, womit keine Dosis über 60 Einheiten hinaus möglich ist. Auch ist für diese Patienten gemäß Fachinformation keine Anfangsdosis zur Umstellung auf die Fixkombination von Insulin glargin/Lixisenatid definiert. Insgesamt kommen diese Patienten daher für eine Therapie mit der Fixkombination nicht infrage.

In der Gesamtschau ist eine Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Daten der Studie GetGoal-Duo 2 aus den genannten Gründen nicht möglich.

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.

Die Wirkstoffkombination Insulin glargin/Lixisenatid ist ausschließlich in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zugelassen, wenn Metformin allein (nicht Teil der vorliegenden Nutzenbewertung) oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert. Für die Patientenpopulation 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“ legt der G-BA dem Beschluss die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V angegebenen Patientenzahlen in vergleichbaren Indikationen zugrunde. Dabei werden einerseits die Patienten berücksichtigt, die bereits mehr als zwei orale Antidiabetika erhalten haben (ca. 62.400 bis 77.400 Patienten⁸). Darüber hinaus kann entsprechend der Leitlinienempfehlungen in dieser Therapiesituation ebenso eine basalunterstützte orale Therapie indiziert sein. Diese Patienten, die eine basalunterstützte orale Therapie erhalten (ca. 263.700 Patienten⁹), kommen ebenso für die Behandlung mit Insulin glargin/Lixisenatid in Frage und werden aus diesem Grund auch für die Angabe der Patientenzahlen herangezogen. Da Patienten, die eine basalunterstützte orale Therapie erhalten und mit dieser aber nicht ausreichend eingestellt sind, in die Patientenpopulation b) zugeordnet werden würden, diese Unterteilung jedoch vorliegend nicht vorgenommen werden kann, kann eine mögliche Überschätzung der Patientenzahlen nicht ausgeschlossen werden. Entsprechend ist auch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 die Angabe der Anzahl von ca. 326.100 – 341.100 Patienten zu Patientenpopulation a) mit Unsicherheiten behaftet.

Für die Patientenpopulation 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“ werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Patientenzahlen zugrunde gelegt. Vor dem Hintergrund des methodischen Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers und der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 ist auch die Angabe der Anzahl von ca. 135.300 – 146.400 Patienten für diese Patientenpopulation mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Suliqua® (Wirkstoff: Insulin glargin/Lixisenatid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Juli 2018):

⁸ Die Spanne der Patientenzahlen ergibt sich aus den Angaben zu Lixisenatid, Beschluss vom 5. September 2013 (Patientengruppe c „Add-on-Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken“) und Canagliflozin, Beschluss vom 4. September 2014 (Patientengruppe d „In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren“).

⁹ Ergibt sich aus den Angaben zu Insulin degludec, Beschluss vom 16. Oktober 2014 (Patientengruppe b „Kombinationstherapie mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen“)

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2018).

Behandlungsdauer und Verbrauch

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten (TAB), Einzeldosen (ED), Einheiten (E.) bzw. I.E.¹⁰ 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 Insulin glargin/Lixisenatid ist eine einmal tägliche Anwendung vorgesehen. Die Tageshöchstdosis beträgt 60 Einheiten Insulin glargin und 20 µg Lixisenatid.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3.000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1.000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertigpen).

Für Empagliflozin wird eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden daher beide Wirkstärken berücksichtigt.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die

¹⁰ I.E. = Internationale Einheit.

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 für Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) als „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. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. 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 zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ angenommen¹².

Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl der Behandlungen pro Jahr	Behandlungstage/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Insulin glargin/Lixisenatid	1 x täglich	kontinuierlich	365
Metformin	2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Empagliflozin	1 x täglich	kontinuierlich	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365
Liraglutid	1 x täglich	kontinuierlich	365
Metformin	2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>			
Humaninsulin (NPH-Insulin)	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)	3 x täglich	kontinuierlich	365
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>			
Mischinsulin	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365

¹¹ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: April 2018.

¹² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 5.11.2014. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. [Zugriff: 23.11.2017].
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung/ Tag	Einheiten (TAB, FP, I.E., E., ED)/ Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch (TAB, FP, I.E., E., ED)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Insulin glargin/ Lixisenatid	100 E./ 33 µg ¹³ (pro ml) bzw. 100 E. / 50 µg (pro ml)	10 E./ 5 µg – 60 E./20 µg ¹⁴	1500 E. / 495 µg bzw. 1.500 E. / 750 µg	3.650 E. / 1.825 µg – 21.900 E./ 7.300 µg
Metformin	1.000 mg	1.000 mg – 3.000 mg	180	365 – 1.095
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Empagliflozin	10 mg bzw. 25 mg	10 mg bzw. 25 mg	100	365
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁵	100 I.E./ml	0,5 – 1 I.E. pro kg/KG (38,15 – 76,3 I.E.)	3000	13.924,8 – 27.849,5
Liraglutid	6 mg/ml ¹⁶	1,2 mg bzw. 1,8 mg	100 – 150	365
Metformin	1.000 mg	1.000 mg – 3.000 mg	180	365 – 1.095
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie¹⁷</u>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E./ml	15,26 – 45,78 I.E.	3000	5.569,9 – 16.709,7
Humaninsulin (Bolusinsulin)	100 I.E./ml	15,26 – 45,78 I.E.	3000	5.569,9 – 16.709,7
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>				
Mischinsulin ¹⁵	100 I.E./ml	0,5 – 1 I.E. pro kg/KG (38,15 – 76,3 I.E.)	3000	13.924,8 – 27.849,5

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Humaninsulin und Mischinsulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der

¹³ Die Angabe von 33 µl Lixisenatid ist gerundet. Laut Fachinformation enthält jeder Fertigpen 300 Einheiten Insulin glargin und 100 Mikrogramm Lixisenatid in 3 ml Lösung.

¹⁴ Die Tageshöchstdosis von Insulin glargin beträgt 60 Einheiten.

¹⁵ Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg Körpergewicht (KG) („Mikrozensus 2013“¹²).

¹⁶ Jeder Fertigpen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 – 15 Einzeldosen. Es sind Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigpens erhältlich.

¹⁷ 40 - 60% des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1,0 I.E./kg Körpergewicht/Tag; Bezug: 76,3 kg Körpergewicht („Mikrozensus 2013“¹²); zusätzlich wird schnell wirkendes Insulin (Bolusinsulin) zu den Hauptmalzeiten gegeben.

benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Im Fall einer konventionellen Insulintherapie wurden die Kosten für Mischinsulin (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Insulin glargin/Lixisenatid 100 E./ml + 33 µg/ml	142,03 €	1,77 €	7,26 €	133,00 €
Insulin glaring/Lixisenatid 100 E./ml + 50 µg/ml	179,52 €	1,77 €	9,33 €	168,42 €
Metformin (1.000 mg) ¹⁸	18,78 €	1,77 €	0,62 €	16,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Empagliflozin (10 mg bzw. 25 mg)	192,34 €	1,77 €	10,04 €	180,53 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ¹⁸	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Humaninsulin 100 I.E. (NPH-Insulin) ¹⁸	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Konventionelle Insulintherapie 100 I.E. (Mischinsulin) ¹⁸	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Liraglutid	570,64 €	1,77 €	30,99 €	537,88 €
Metformin (1.000 mg) ¹⁸	18,78 €	1,77 €	0,62 €	16,39 €

Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden 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, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden. Im Rahmen einer intensivierten konventionellen Therapie kann die Messhäufigkeit ggf. auf 4 - 6 Mal täglich erhöht sein. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln

¹⁸ Festbetrag

werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung ¹⁹	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Insulin glargin/Lixisenatid	Blutzucker-teststreifen	17,90 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	3,90 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Einmal-nadeln	16,90 €	1 x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzucker-teststreifen	17,90 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	3,90 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Einmal-nadeln	16,90 €	1 – 2 x täglich	365 – 730
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzucker-teststreifen	17,90 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Lanzetten	3,90 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Einmal-nadeln	16,90 €	4 – 5 x täglich	1.460 – 1.825

Sonstige GKV-Leistungen:

keine

3. Bürokratiekosten

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

¹⁹ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. Januar 2018.

4. **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 6. April 2017, eingegangen am 7. April 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 16. Juni 2017 statt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. November 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 28. Februar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. März 2018 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 Insulin glargin/Lixisenatid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Mai 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Juli 2018 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 7. August 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. August 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	21. November 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie/ Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Juli 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	17. Juli 2018 31. Juli 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. August 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken