

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Insulin glargin/Lixisenatid (neues Anwendungsgebiet: Diabetes Mellitus Typ 2, Kombination mit Metformin und mit SGLT-2- Inhibitoren)

Vom 15. Oktober 2020

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	9
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4 Therapiekosten	11
3. Bürokratiekosten	18
4. Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

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

Die Wirkstoffkombination Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) wurde am 1. März 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 9. März 2020 hat Insulin glargin/Lixisenatid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 03. April 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, das abschließende Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2020 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 vorgetragene(n) 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 als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet. (Zu Studienergebnissen hinsichtlich Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle sowie der untersuchten Populationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf die neue Kombinationstherapie bestehend aus Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin + SGLT-2-Inhibitoren.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten²

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

² 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 oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin *oder* Liraglutid)

Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten²

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. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben:

Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloge) 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. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

- 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),

- 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),
- 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; Beschluss vom 16. Mai 2019 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezogen ausschließlich auf die Behandlung erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2): 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),
- 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), Beschluss vom 1. Februar 2018 (neues Anwendungsgebiet): 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; Beschluss vom 22. März 2019 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf bezogen ausschließlich auf die Zweifachkombinationstherapie mit Metformin): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen).
- Sitagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).

- Insulin glargin/Lixisenatid (Beschluss vom 16. August 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Ertugliflozin/Sitagliptin (Beschluss vom 01. November 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Semaglutid (Beschluss vom 2. Mai 2019: Anhaltspunkt für einen geringen 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; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).
- Empagliflozin/Linagliptin (Beschluss vom 22. November 2019: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).
- Dapagliflozin (Beschluss vom 19. Dezember 2019: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen in der Kombinationstherapie aus Dapagliflozin mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln und nur für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).
- Dapagliflozin/Metformin (Beschluss 19. Dezember 2019: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen nur für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt).
- Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2020: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen nur für die Kombination mit Insulin (mit oder ohne oralem Antidiabetikum), jeweils bei Patienten ohne bzw. mit Niereninsuffizienz; für alle weiteren Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

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 bzw. 4 blutzuckersenkenden Wirkstoffen, inklusive eines Insulins, behandelt.

Es ist folglich vorauszusetzen, dass für die Patienten, die für Insulin glargin/Lixisenatid in Kombination mit Metformin, mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren, in Frage kommen, eine Insulintherapie angezeigt ist. Es werden daher allein die Therapiesituationen betrachtet, bei denen 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.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{3,4}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁵.

³ 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.

⁴ 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.

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 in der klinischen Praxis regelhaft angewendeten Standardtherapie im Anwendungsgebiet dar, und wurde daher als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Patientengruppe a) bestimmt.

Darüber hinaus liegen dem Beschluss zu Empagliflozin positive Studienergebnisse der Studie EMPA-REG Outcome hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung zugrunde. Auf Basis der Studie EMPA-REG Outcome wurde Empagliflozin in Kombination mit Humaninsulin für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren 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 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 Durchblutungsstörung⁶.

Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis der positiven Studienergebnisse bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid zusätzlich zu mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, darunter Insulin, für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren⁷ als zweckmäßig anzusehen ist. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER operationalisiert als mindestens eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische ischämische 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)⁸. Darüber hinaus zeigten sich für Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in der Studie LEADER Vorteile bei der Gesamtmortalität, bei Schlaganfällen sowie dem kombinierten Endpunkt MACE.

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

Bei den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen, für die zum Teil kardiovaskuläre Endpunktstudien vorliegen, konnten bisher entweder keine positiven Effekte auf patientenrelevante Endpunkte nachgewiesen werden, oder es handelt sich um positive Effekte von lediglich

⁵ 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

⁶ Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

⁷ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

⁸ Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

geringem Ausmaß, so dass diese Wirkstoffe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt werden.

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

Zu Patientengruppe „a“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind*): eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen kritisch diskutiert, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie in Kombination mit Metformin, mit Empagliflozin oder mit Liraglutid indiziert ist. Sofern Metformin, Empagliflozin und Liraglutid 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.

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wird bei den Patienten der Patientengruppe „b“ (*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind*) eine Optimierung des Humaninsulinregimes empfohlen, die durch verschiedene Therapieformen mit Insulin z.B. im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie (CT) bzw. einer intensivierten Insulintherapie (ICT) erfolgen kann. Im Rahmen einer ICT gilt die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert.

Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u.a.) eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird.

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.

Bei Insulin glargin handelt es sich um ein Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.

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 (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 nach neuem Anwendungsgebiet zusätzlich zu Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor wurden keine Daten gegenüber der jeweils in Patientengruppe a) bzw. b) bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebiets für die Wirkstoffkombination Insulin glargin/Lixisenatid.

Anwendungsgebiet (laut Zulassung von 9. März 2020):

„Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet.“

Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die neue Kombinationsmöglichkeit aus Insulin glargin/Lixisenatid mit Metformin und mit einem SGLT-2-Inhibitor.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden.

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind

und

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

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin oder
- Humaninsulin + Liraglutid

- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

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.

Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin, oder Empagliflozin oder Liraglutid)

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.

Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen nicht belegt.

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.

Gemäß Zulassung darf Insulin glargin/Lixisenatid ausschließlich in Kombination mit Metformin, bzw. mit Metformin und SGLT-2-Inhibitoren, verordnet werden. Da Metformin bei Verträglichkeit vorrangig verordnet wird, kann angenommen werden, dass Patienten ohne Metformin-Verordnung eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen aufweisen und dementsprechend nicht für eine Therapie mit Insulin glargin/Lixisenatid infrage kommen. Auch wenn durch die Änderung des Anwendungsgebietes nicht mehr zwingend eine Vortherapie mit Metformin vorgeschrieben ist, wird auch davon ausgegangen, dass die Patienten, die Insulin glargin/Lixisenatid erhalten, in der Regel zuvor eine Therapie mit Metformin hatten. Vor diesem Hintergrund werden im vorliegenden Fall die auf Basis des IQWiG-Arbeitspapiers⁹ aktualisierten Patientenzahlen aus dem Beschluss von Dapagliflozin/Metformin¹⁰ gemäß den entsprechenden Patientengruppen b) und c) zugrunde gelegt. Hierbei werden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die eine Therapie mit Metformin erhalten bzw. beibehalten. Die vorliegenden Patientenzahlen unterscheiden sich von den Patientenzahlen im Erstbeschluss von Insulin glargin/Lixisenatid vom 16. August 2018 insofern, da letztere auf einer anderen, nicht aktualisierten, Datengrundlage beruhen.

⁹ https://www.iqwig.de/download/GA16-03_Routinedaten-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2_Arbeitspapier_V1-1.pdf

¹⁰ Beschluss vom 19. Dezember 2019 (Patientengruppe b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter Metformin, außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4089/2019-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin-Metformin_D-462_BAnz.pdf [Zugriff 10.09.2020]

Der G-BA weist jedoch darauf hin, dass die Angaben zu den Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet sind. Gemäß Fachinformation wird Insulin glargin/Lixisenatid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet. Es wird jedoch angenommen, dass nicht alle Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2, die in der klinischen Praxis mit der fixen Kombination aus Insulin glargin/Lixisenatid behandelt werden, tatsächlich eine vierfache Wirkstoffkombination aus Insulin glargin/Lixisenatid mit Metformin und mit SGLT-2-Inhibitoren erhalten. Vor diesem Hintergrund kann nicht ausgeschlossen werden, dass die zur Berechnung zugrunde gelegten Patientenzahlen überschätzt sind.

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 Suliquala® (fixe Wirkstoffkombination: Insulin glargin/Lixisenatid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. August 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/suliqua-epar-product-information_de.pdf

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Lixisenatid) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

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. September 2020).

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten (TAB), Einzeldosen (ED), Einheiten (E.) bzw. I.E.¹¹ 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. Die Wirkstärke 10 Einheiten Insulin glargin und 5 µg Lixisenatid ist derzeit nicht in Verkehr. Als untere Spanne wurde deshalb der Verbrauch von 30 Einheiten Insulin glargin und 10 µg Lixisenatid herangezogen.

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

¹¹ I.E. = Internationale Einheit.

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 (Fertipen).

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 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 Fachinformation¹² 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 77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen¹³.

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 77 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a) und b)				
Insulin glargin/Lixisenatid	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	365	
+ Metformin	Kontinuierlich,	365	1	365

¹² Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: April 2018.

¹³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 02.08.2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 01.11.2019] https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
	2 – 3 x täglich			
+ Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
+ Metformin oder	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
+ Empagliflozin oder	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
+ Liraglutid oder	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>				
Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>				
Humaninsulin (Bolusinsulin) +	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>				
Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365	1	365
ggf + Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	365	1	365
ggf + Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ggf + Liraglutid	kontinuierlich,	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
	1 x täglich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a) und b)					
Insulin glargin/ Lixisenatid	30 E./10 µg	30 E./10 µg	1 x 30 E./10 µg	365	365 x 30 E./10 µg -
Insulin glargin/ Lixisenatid	60 E./20 µg	60 E./20 µg	1 x 60 E./20 µg	365	365 x 60 E./20 µg
+ Metformin	500 mg	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
+ Empagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Humaninsulin (NPH)	0,5	38,5	1 x 38,5 I.E.	365	14052,5 I.E.
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28105 I.E.
+ Metformin oder	500 mg	1.000 mg -	1 x 1.000 mg -	365	365 x 1.000 mg
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
+ Empagliflozin oder	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
+ Liraglutid ¹⁴	1,2 mg	1,2 mg	1 x 1,2 mg	365	365 x 1,2 mg

¹⁴ 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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
oder	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>					
Mischinsulin	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14.052,5 I.E. -
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28.105 I.E.
Patientenpopulation b)					
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie¹⁵</u>					
Humaninsulin (NPH-Insulin) +	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 -	365	5.621 I.E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 I.E.		16.863 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 -	15,4 -	1 x 15,4 -	365	5.621 I.E. -
	0,6 I.E. pro kg/KG	46,2 I.E.	1 x 46,2 I.E.		16.863 I.E.
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>					
Mischinsulin	0,5 -	38,5 -	1 x 38,5 I.E. -	365	14.052,5 I.E. -
	1 I.E. pro kg/KG	77 I.E.	1 x 77 I.E.		28.105 I.E.
ggf. + Metformin	500 mg	1.000 mg	1 x 1.000 mg	365	365 x 1.000 mg
	1.000 mg	3.000 mg	3 x 1.000 mg		1095 x 1.000 mg
ggf. + Empagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
	25 mg	25 mg	1 x 25 mg		365 x 25 mg
ggf. + Liraglutid ¹⁴	1,2 mg	1,2 mg	1 x 1,2 mg	365	365 x 1,2 mg

¹⁵ 40 – 60 % des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1,0 I.E./kg Körpergewicht/Tag; Bezug: 77 kg Körpergewicht („Mikrozensus 2017“); zusätzlich wird schnell wirkendes Insulin (Bolusinsulin) zu den Hauptmalzeiten gegeben.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	1,8 mg	1,8 mg	1 x 1,8 mg		365 x 1,8 mg

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 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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a) und b)					
Insulin glargin/Lixisenatid 100 E./ml + 33 µg/ml	10 x 3 ml ILO	187,62 €	1,77 €	10,05 €	175,80 €
Insulin glaring/Lixisenatid 100 E./ml + 50 µg/ml	Derzeit nicht in Verkehr				
+ Metformin ¹⁶ 1.000 mg	180 FTA	18,36 €	1,77 €	0,62 €	15,97 €
+ Empagliflozin 10 mg	100 FTA	187,55 €	1,77 €	10,04 €	175,74 €
+ Empagliflozin 25 mg	100 FTA	187,55 €	1,77 €	10,04 €	175,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	187,55 €	1,77 €	10,04 €	175,74 €
Empagliflozin 25 mg	100 FTA	187,55 €	1,77 €	10,04 €	175,74 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ¹⁶	3000 I.E.	87,44 €	1,77 €	6,22 €	79,45 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁶	3000 I.E.	87,44 €	1,77 €	6,22 €	79,45 €
Metformin ¹⁶ 1.000 mg	180 FTA	18,36 €	1,77 €	0,62 €	15,97 €

¹⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Mischinsulin ¹⁶	3000 I.E.	87,44 €	1,77 €	6,22 €	79,45 €
Liraglutid 18 mg	100 – 150 ED	556,31 €	1,77 €	30,99 €	523,55 €

Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten, I.E. = Internationale Einheiten; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung ¹⁷	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Insulin glargin/Lixisenatid	Blutzuckerteststreifen	15,95 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	4,10 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Einmalnadeln	16,90 €	1 x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	15,95 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	4,10 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Einmalnadeln	16,90 €	1 – 2 x täglich	365 – 730

¹⁷ Anzahl Blutzuckerteststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. September 2020.

Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Lanzetten	4,10 €	4 – 6 x täglich	1.460 – 2.190
	Einmal-nadeln	16,90 €	4 – 5 x täglich	1.460 – 1.825
Liraglutid	Einmal-nadeln	16,90 €	1 x täglich	365

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.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. April 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 3. April 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. April 2020 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 13. Juli 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 24. August 2020 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 6. Oktober 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. August 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. August 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. September 2020 16. September 2020 30. September 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Oktober 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken