

Insulin glargin/Lixisenatid

Beschluss vom: 16. August 2018 / 4. Juli 2019
In Kraft getreten am: 16. August 2018 / 4. Juli 2019
BAnz AT 20.09.2018 B4 / BAnz AT 24.07. 2019 B3

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Januar 2017):

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

| |
|--|
| 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|--|

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin *oder*
- Humaninsulin + Empagliflozin¹ *oder*
- Humaninsulin + Liraglutid¹ *oder*
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin¹ *oder* Liraglutid¹)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Studie LixiLan-O²: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

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

(Fortsetzung)

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

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

(Fortsetzung)

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

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

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

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

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

ca. 326.100 – 341.100 Patienten

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

ca. 135.300 – 146.400 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004243/WC500224673.pdf

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten müssen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

In einer Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer GLP-1-basierten Therapie (u.a. Lixisenatid) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch derzeit nicht vorgenommen werden kann.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--|----------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | |
| Insulin glargin/Lixisenatid | 409,82 € – 1.941,80 € |
| Metformin | 33,24 € – 99,71 € |
| Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin | Summe: 443,06 € – 2.041,51 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| Empagliflozin | 658,93 € |
| Liraglutid | 1.308,84 € – 1.963,26 € |
| Metformin | 33,24 € – 99,71 € |
| <u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u> | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) | 151,59 € – 454,78 € |
| Humaninsulin (Bolusinsulin) | 151,59 € – 454,78 € |
| | Summe: 378,99 € – 757,97 € |
| <u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)</u> | 378,99 € – 757,97 € |
| <u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin oder Empagliflozin¹ oder Liraglutid¹</u> | Summe: |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Empagliflozin ¹ | 1.037,92 € – 1.416,91 € |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Liraglutid ¹ | 1.687,83 € – 2.721,23 € |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Metformin | 412,22 € – 857,68 € |

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung | Kosten/Jahr |
|------------------------------------|------------------------|---------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Insulin glargin/Lixisenatid | Blutzuckerteststreifen | 130,67 € – 392,01 € |
| | Lanzetten | 7,12 € – 21,35 € |

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