Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.02.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.5.1 Kodierung A (OAD-Versagen) – Aussagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	13
1.5.2 Kodierung B (BOT-Versagen) – Aussagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	15
1.5.3 Kodierung A (OAD-Versagen) – Diskussion des Zusatznutzens	17
1.5.4 Kodierung B (BOT-Versagen) – Diskussion des Zusatznutzens	19
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.6.1 Kodierung A (OAD-Versagen) – Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
1.6.2 Kodierung B (BOT-Versagen) – Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
1.6.3 Kodierung A (OAD-Versagen) – Therapeutischer Bedarf.....	23
1.6.4 Kodierung B (BOT-Versagen) – Therapeutischer Bedarf	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Ergebnisse der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404) auf Ebene der patientenrelevanten Endpunkte	13
Tabelle 1-9: Ergebnisse der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) auf Ebene der patientenrelevanten Endpunkte	15
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BOT	Basalunterstützte orale Therapie
CFB	Change from Baseline
CT	Konventionelle Therapie
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions 3 Levels
FRC	Fixed Ratio Combination
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H [‘] g	Hedges‘ g
ICT	Intensivierte konventionelle Therapie
IWQoL-Lite	Impact of Weight on Quality of Life Lite
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
PT	Preferred Term
q. d.	Quaque dies (täglich)
RR	Relatives Risiko
SIT	Supplementäre Insulintherapie
SOC	System Organ Class
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
t. i. d.	Ter in die (dreimal täglich)
TRIM-D	Treatment Related Impact Measure for Diabetes
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Frau Dr. Stephanie Rosenfeld
Position:	Value & Access Head
Adresse:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Potsdamer Straße 8 10785 Berlin
Telefon:	+49 (0)30 25752289
Fax:	+49 (0)30 25752673
E-Mail:	Stephanie.Rosenfeld@sanofi.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	sanofi-aventis groupe
Anschrift:	54, rue La Boétie 75008 Paris Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Insulin glargin/Lixisenatid
Handelsname:	Suliqua®
ATC-Code:	A10AE54

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Suliqua® enthält die beiden Wirkstoffe Insulin glargin und Lixisenatid (IGlarLixi) in Form eines Kombinationspräparats mit festem Dosisverhältnis (*fixed ratio combination*; FRC). Die beiden Wirkstoffe ergänzen sich insbesondere hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, da das langwirksame Basalinsulin Insulin glargin primär die Kontrolle des Nüchternblutzuckers verbessert, während der GLP-1-Rezeptoragonist Lixisenatid hauptsächlich den postprandialen Blutzucker senkt.

Insulin glargin ist ein Agonist des Humaninsulinrezeptors, dessen physiologische Wirkung die Regulierung des Glukosestoffwechsels ist. Es stimuliert die periphere Glukoseaufnahme durch Skelettmuskulatur und Fettgewebe sowie die Proteinsynthese und hemmt die Glukoneogenese durch die Leber sowie die Lipolyse im Fettgewebe. Bei subkutaner Verabreichung tritt die Wirkung von Insulin glargin aufgrund der Bildung von Mikropräzipitaten verzögert ein und ist langanhaltend.

Der Wirkmechanismus von Lixisenatid beruht auf einer Verstärkung des Inkretin-Effektes durch einen Agonistenstimulus auf den GLP-1-Rezeptor. Die Bindung am Rezeptor führt zu einer Aktivierung unterschiedlicher Signalwege, die die folgenden blutzuckersenkenden Effekte von Lixisenatid vermitteln:

- eine verlangsamte Magenentleerung,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- die Stimulation der Insulinsekretion der Betazellen,
- das Unterdrücken der postprandialen Glukagonfreisetzung,
- die Verstärkung des Sättigungsgefühls.

Lixisenatid bewirkt so primär eine Verringerung des postprandialen Blutzuckers. Die Stimulation der Insulinsekretion erfolgt nur bei hohen Blutzuckerspiegeln, wodurch das Hypoglykämierisiko bei der Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten niedriger ist.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Suliqua wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn Metformin allein [...] den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	11.01.2017	entfällt – siehe Niederschrift der G-BA-Beratung vom 16.06.2017
Suliqua wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn [...] Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel [...] den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	11.01.2017	A (OAD-Versagen)
Suliqua wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn [...] Metformin in Kombination mit [...] Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	11.01.2017	B (BOT-Versagen)
OAD: Orales Antidiabetikum; BOT: Basalunterstützte orale Therapie a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	OAD-Versagen	Humaninsulin + Metformin (BOT) ¹ <i>oder</i> Humaninsulin + Empagliflozin (BOT) ² <i>oder</i> Humaninsulin + Liraglutid ² <i>oder</i> Humaninsulin (CT) ³
B	BOT-Versagen	Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) ¹ <i>oder</i> Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Empagliflozin) ² <i>oder</i> Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Liraglutid) ²

OAD: Orales Antidiabetikum; BOT: Basalunterstützte orale Therapie; CT: Konventionelle Therapie; ICT: Intensivierte konventionelle Therapie

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹ Nur bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung.

² Nur bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

³ Nur bei Patienten, bei denen Humaninsulin + Metformin nicht ausreichend wirksam bzw. Empagliflozin und Liraglutid unverträglich, kontraindiziert oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam ist.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bezüglich der Aufteilung der Patientenpopulation und der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) fand am 16.06.2017 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2017-B-051). Die ursprünglich in der Niederschrift der Beratung vom 29.08.2017 festgelegte zVT wurde am 21.11.2017 per Beschluss des Unterausschuss Arzneimittel geändert, worüber der pharmazeutische Unternehmer am 24.11.2017 schriftlich informiert wurde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Festlegung der zVT durch den G-BA wird für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung im Wesentlichen entsprochen. Die in Teilanwendungsgebiet A durch den G-BA als zVT festgelegten Therapieoptionen werden operationalisiert als basalunterstützte orale Therapie (BOT) bzw. Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin und Liraglutid bzw. konventionelle Therapie (CT) mit einem Mischinsulin.

Die in Teilanwendungsgebiet B durch den G-BA als zVT festgelegten Therapieoptionen werden operationalisiert als intensivierte konventionelle Therapie (ICT), die ggf. mit Metformin oder Empagliflozin zu ergänzen ist. Die Therapie mit Liraglutid wird operationalisiert als Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin. Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Diabetes mellitus Typ 2 gilt die ICT als Therapie der Wahl bei fortgeschrittenem Diabetes mellitus Typ 2, da sie der physiologischen Insulinsekretion am nächsten kommt. Andere Insulin-Therapieschemata (z. B. CT) sind zwar ebenfalls möglich, stellen jedoch im Versorgungsalltag Ausnahmen dar, die nicht als optimierte Insulinregime angesehen werden können. Insbesondere kann eine BOT keine adäquate Therapieeskalation für Patienten in Teilanwendungsgebiet B („BOT-Versagen“) sein, da das Fortführen eines unzureichenden Therapieschemas nicht der zVT entspricht (vgl. Niederschrift der G-BA-Beratung). Die ICT ist daher als die einzig medizinisch sachgerechte Optimierungsmöglichkeit des Humaninsulinregimes anzusehen, sofern aufgrund der kardiovaskulären Vorteile des Wirkstoffs nicht Liraglutid angewendet wird.

Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung wird von der Festlegung der zVT durch den G-BA abgewichen. In der Niederschrift des Beratungsgesprächs merkt der G-BA an, dass die Therapiemöglichkeiten Humaninsulin + Metformin und Humaninsulin + Empagliflozin Alternativen seien, von denen eine auszuwählen sei. Mit G-BA-Beschluss vom 01.09.2016 wurde dem Wirkstoff Empagliflozin für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung jedoch ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT Humaninsulin + Metformin zugesprochen. Auf Grundlage dieses Beschlusses ist es daher nicht sachgerecht, bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung die beschriebenen Therapieoptionen als gleichwertige Alternativen darzustellen. Außer für Empagliflozin ist auch für Liraglutid durch die kardiovaskuläre Outcome-Studie LEADER, die auch vom IQWiG in einem Rapid Report positiv bewertet wurde, ein relevanter therapeutischer Vorteil bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung belegt. Diese beiden Wirkstoffe sind demnach als gleichwertig und im Vergleich zu Metformin überlegene Alternativen bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung anzusehen. Die zVT für Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung ist daher ausschließlich festzulegen als Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT; ggf. + Empagliflozin) *oder* Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Liraglutid).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

1.5.1 Kodierung A (OAD-Versagen) – Aussagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt in Modul 4A für die Teilpopulation a1), d. h. für erwachsene Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung im Teilanwendungsgebiet. Grundlage der Bewertung ist die randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Zulassungsstudie LixiLan-O (EFC12404). Die Studie hatte drei Behandlungsgruppen, in denen die Therapie mit IGLarLixi mit einer Therapie mit Insulin glargin sowie mit einer Therapie mit Lixisenatid verglichen wurde. Da nur die Therapie mit Insulin glargin der zVT entspricht, wird nur dieser Vergleich in Modul 4A dargestellt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. In die Studie LixiLan-O (EFC12404) wurden zudem neben Patienten, die vor der Studie zusätzlich zu Metformin ein zweites OAD erhielten, auch Patienten eingeschlossen, die vor der Studie ausschließlich Metformin erhielten. Da die letztgenannten Patienten nicht in Teilanwendungsgebiet A der FRC liegen, werden nur die Ergebnisse der Subpopulation derjenigen Patienten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, die vor Studienbeginn ein zweites OAD zusätzlich zu Metformin erhielten.

Tabelle 1-8: Ergebnisse der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie LixiLan-O (EFC12404) auf Ebene der patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	FRC + Metformin (n/N) vs. Insulin glargin + Metformin (n/N) Effektschätzer [95 % KI] p-Wert
Mortalität	
Anzahl der Todesfälle (während der Studie)	1/274 (0,4 %) vs. 2/270 (0,7 %) RR = 0,49 [0,04; 5,40] p = 0,5623
Morbidität	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Änderung des HbA1c-Werts in Prozentpunkten	CFB-Differenz = -0,33 [-0,457; -0,204] p = <0,0001 H'g = -0,026 [-0,036; -0,016]
Änderung des Körpergewichts in kg	CFB-Differenz = -1,24 [-1,869; -0,613] p = <0,0001 H'g = -0,100 [-0,150; -0,050]
Anteil Patienten mit Änderung der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 7	110/273 (40,3 %) vs. 89/269 (33,1 %) RR = 1,22 [0,97; 1,52] p = 0,0833
Anteil Patienten mit Änderung der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 10	99/273 (36,3 %) vs. 75/269 (27,9 %) RR = 1,30 [1,01; 1,67] p = 0,0380
Änderung des TRIM-D	CFB-Differenz = -0,89 [-2,777; 0,993] p = 0,3531 H'g = -0,082 [-0,256; 0,091]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Änderung des IWQoL-Lite	CFB-Differenz = 0,55 [-1,279; 2,370] p = 0,5572 H'g = 0,052 [-0,123; 0,228]
Verträglichkeit	
Gesamtrate TEAE ^a	153/274 (55,8 %) vs. 127/270 (47,0 %) RR = 1,19 [1,01; 1,40] p = 0,0411
Schwerwiegende TEAE	12/274 (4,4 %) vs. 12/270 (4,4 %) RR = 0,99 [0,45; 2,15] p = 0,9706
TEAE, die zum Therapieabbruch führten	5/274 (1,8 %) vs. 5/270 (1,9 %) RR = 0,99 [0,29; 3,37] p = 0,9813
Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (≤ 70 mg/dl)	73/274 (26,6 %) vs. 71/270 (26,3 %) RR = 1,01 [0,77; 1,34] p = 0,9271
Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (< 60 mg/dl)	41/274 (15,0 %) vs. 33/270 (12,2 %) RR = 1,22 [0,80; 1,88] p = 0,3523
Schwere symptomatische Hypoglykämien	In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat insgesamt eine schwere symptomatische Hypoglykämie auf (unter Insulin glargin).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten; CFB: *Change from Baseline*; H'g: Hedges' g; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio

^a In der Kategorie Gesamtrate TEAE werden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtrate TEAE werden ergänzend dargestellt.

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie LixiLan-O (EFC12404) ergaben keine konsistenten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch eines der festgelegten Subgruppenmerkmale.

1.5.2 Kodierung B (BOT-Versagen) – Aussagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt in Modul 4B für die Zielpopulation b1), d. h. Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung im Teilanwendungsgebiet. Grundlage der Bewertung ist die randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Zulassungsstudie GetGoal-Duo 2 (EFC12626). Die Studie hatte drei Behandlungsgruppen, in denen die Therapie mit der freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid mit einer Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin q. d. und mit einer ICT (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.) verglichen wurde. Da nur die ICT (Insulin glargin in Kombination mit Insulin glulisin t. i. d.) der zVT entspricht, wird nur dieser Vergleich in Modul 4B zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 1-9: Ergebnisse der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) auf Ebene der patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	ICT (n/N) vs. Lixisenatid + Insulin glargin (n/N) Effektschätzer [95 % KI] p-Wert
Mortalität	
Anzahl der Todesfälle (während der Studie)	2/294 (0,7 %) vs. 1/298 (0,3 %) RR = 2,03 [0,2; 22,2] p = 0,5631
Morbidität	
Änderung des HbA1c-Werts in Prozentpunkten	CFB-Differenz = -0,21 [-0,328; -0,095] p = 0,0004 H'g = -0,300 [-0,461; -0,133]
Änderung des Körpergewichts in kg	CFB-Differenz = 1,99 [1,396; 2,593] p = <0,0001 H'g = 0,54 [0,381; 0,707]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Änderung des IWQoL-Lite-Gesamtwerts	CFB-Differenz = -2,68 [-4,448; -0,919] p = 0,0029 H'g = -0,26 [-0,438; -0,090]
Verträglichkeit	
Gesamtrate TEAE ^a	236/294 (80,3 %) vs. 221/298 (74,2 %) RR = 1,08 [1,0; 1,2] p = 0,0770
Schwerwiegende TEAE	RR = 1,29 [0,6; 2,8] p = 0,5185
TEAE, die zum Therapieabbruch führten	3/294 (1,0 %) vs. 15/298 (5,0 %) RR = 0,20 [0,1; 0,7] p = 0,0109
Anzahl Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie (< 60 mg/dl)	131/294 (44,6 %) vs. 94/298 (31,5 %) RR = 1,41 [1,1; 1,7] ^b p = 0,0013
Schwere symptomatische Hypoglykämien	Es traten keine schweren symptomatischen Hypoglykämien auf.
n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten; CFB: <i>Change from Baseline</i> H'g: Hedges' g; RR: Risk Ratio	
^a In der Kategorie Gesamtrate TEAE werden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtrate TEAE werden ergänzend dargestellt.	
^b Angabe gerundet auf die erste Nachkommastelle. Bei Rundung auf vier Nachkommastellen ergeben sich Grenzen des 95 % KI von [1,1446; 1,7432].	

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) ergaben keine konsistenten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch eines der festgelegten Subgruppenmerkmale.

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	OAD-Versagen	nein
B	BOT-Versagen	nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

1.5.3 Kodierung A (OAD-Versagen) – Diskussion des Zusatznutzens

Mortalität

Ein Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen IGlaxLixi und der zVT Humaninsulin + Metformin (BOT) konnte auf Grundlage der für die Bewertung herangezogenen Studie LixiLan-O (EFC12404) nicht nachgewiesen werden.

Morbidität

Hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Werts und der Änderung des Körpergewichts wurden in der für die Bewertung herangezogenen Studie LixiLan-O (EFC12404) statistisch signifikante Vorteile für IGlaxLixi gegenüber Insulin glargin festgestellt. Das Konfidenzintervall des Hedges' g lag jedoch in beiden Fällen nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2], sodass ein klinisch relevanter Zusatznutzen von IGlaxLixi nicht sicher belegt ist.

Zudem wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für IGlaxLixi gegenüber Insulin glargin hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 10 Punkte festgestellt. Bei einer unteren Grenze des 95 % KI des RR von 1,01 wird aus diesem Ergebnis jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet, da eine Änderung des Werts der EQ-5D-3L (VAS) um ≥ 10 Punkte eine Verbesserung nicht schwerwiegender Symptome darstellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich der Änderung des TRIM-D konnte kein Unterschied zwischen der FRC und der zVT Humaninsulin + Metformin (BOT) nachgewiesen werden. Insgesamt ist in der Endpunktkategorie Morbidität daher für die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des IWQoL-Lite-Fragebogens, wurde in der Studie LixiLan-O (EFC12404) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen IGLarLixi und Insulin glargin festgestellt. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist daher für die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden belegt.

Verträglichkeit

In der Studie LixiLan-O (EFC12404) wurde ein statistisch signifikanter Nachteil für die FRC gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der nach MedDRA kodierten unerwünschten Ereignisse Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen festgestellt. Diese unerwünschten Ereignisse sind typische, überwiegend leichte Nebenwirkungen einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten, die im Allgemeinen nur vorübergehend zu Beginn der Behandlung auftreten und im weiteren Behandlungsverlauf rasch abnehmen. In der Studie LixiLan-O (EFC12404) führten die beobachteten Nebenwirkungen weder zu einem höheren Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder häufigeren Therapieabbrüchen noch zu einer weniger starken Verbesserung des Gesundheitszustands oder einer verringerten Lebensqualität unter IGLarLixi im Vergleich zu Insulin glargin. Aufgrund des vorübergehenden Charakters der Beschwerden, der fehlenden Auswirkungen auf andere den Gesundheitszustand und die Lebensqualität abbildenden Endpunkte sowie des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts ist ein höherer Schaden hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter IGLarLixi im Vergleich zu Insulin glargin nicht belegt.

Für die Häufigkeit bestätigter symptomatischer und schwerer symptomatischer Hypoglykämien, die eine häufige Nebenwirkung insulinotroper blutzuckersenkender Behandlungen darstellen, wurde in der Studie LixiLan-O (EFC12404) kein Unterschied zwischen IGLarLixi und Insulin glargin beobachtet.

Insgesamt ist auf Grundlage der für die Bewertung herangezogenen Studie LixiLan-O (EFC12404) für die Endpunktkategorie Verträglichkeit daher für die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden belegt.

Zusammenfassung der Aussagen zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau ist für IGLarLixi gegenüber der zVT Humaninsulin + Metformin (BOT) in keiner Endpunktkategorie ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen festzustellen. Daher ist auf Grundlage der für die Bewertung herangezogenen Studie LixiLan-O (EFC12404) insgesamt für die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT Humaninsulin + Metformin

(BOT) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung im Teilanwendungsgebiet **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden belegt.**

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung im Teilanwendungsgebiet liegt keine geeignete Studie vor. Daher ist auch bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung im Teilanwendungsgebiet für die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT Humaninsulin + Empagliflozin (BOT) *oder* Humaninsulin + Liraglutid weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden belegt.

1.5.4 Kodierung B (BOT-Versagen) – Diskussion des Zusatznutzens

Mortalität

Ein Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid und der zVT ICT konnte auf Grundlage der für die Bewertung herangezogenen Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) nicht nachgewiesen werden.

Morbidität

In der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) wurde ein statistisch signifikanter Nachteil für die Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der ICT hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Werts beobachtet. Der beobachtete Unterschied war jedoch sowohl gemessen an Hedges' g als auch gemäß der vorgegebenen Nicht-Unterlegenheitsschwelle nicht klinisch relevant.

Die Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) zeigte außerdem einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der ICT hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts. Auf Basis des Hedges' g war dies ein klinisch relevanter Effekt mit kleiner Effektstärke. Daher ergibt sich hinsichtlich der **Änderung des Körpergewichts ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des IWQoL-Lite-Fragebogens, wurde in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der ICT festgestellt. Das Konfidenzintervall des Hedges' g lag jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $[-0,2; 0,2]$, sodass ein klinisch relevanter Zusatznutzen von IGLarLixi nicht sicher belegt ist.

Verträglichkeit

In der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) wurde ein statistisch signifikanter Nachteil für die Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid hinsichtlich der Häufigkeit von TEAE, die zum Therapieabbruch führten, festgestellt. Das 95 % KI des RR deutet darauf hin, dass es sich bei diesem Nachteil um einen Effekt mit beträchtlichem Ausmaß handelt. Da ein Therapieabbruch wesentlich durch die subjektive Wahrnehmung und die individuelle

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Entscheidung des jeweiligen Patienten beeinflusst wird und die Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) ein offenes Design aufwies, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als hoch einzuschätzen. Daher ergibt sich hinsichtlich der Häufigkeit von **TEAE, die zum Therapieabbruch führten**, ein **Anhaltspunkt für einen Schaden** von beträchtlichem Ausmaß der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid.

Parallel wurde ein statistisch signifikanter Nachteil für die Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen festgestellt. Diese unerwünschten Ereignisse sind jedoch nicht als separate Schadenskategorie zu betrachten, da insbesondere die klinisch relevanten Ereignisse dieser Art auch durch TEAE, die zum Therapieabbruch führten, abgebildet werden. Generell sind die beobachteten Ereignisse typische, überwiegend leichte Nebenwirkungen einer Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten, die im Allgemeinen nur vorübergehend auftreten und im weiteren Behandlungsverlauf rasch abnehmen. Auch führten die beobachteten Nebenwirkungen weder zu einem höheren Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse noch zu einer verringerten Lebensqualität. Aufgrund des vorübergehenden Charakters der gastrointestinalen Beschwerden, der fehlenden Auswirkungen auf die Lebensqualität sowie des aufgrund des offenen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials ist ein Schaden, der über den durch TEAE, die zum Therapieabbruch führten, bereits abgebildeten Schaden hinausgeht, unter der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid nicht belegt.

Hinsichtlich der Häufigkeit bestätigter symptomatischer Hypoglykämien wurde in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid festgestellt. Das 95 % KI des RR deutet darauf hin, dass es sich bei diesem Vorteil um einen Effekt von geringem Ausmaß handelt. Da die Hypoglykämien durch eine objektiv einschätzbare Bestimmung des Blutzuckerwerts validiert wurden, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig einzuschätzen. Daher ergibt sich hinsichtlich der Häufigkeit von **bestätigten symptomatischen Hypoglykämien** ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** für die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid.

Für die Häufigkeit schwerwiegender TEAE wurde in der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) kein Unterschied zwischen der Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid und der ICT beobachtet. Es traten in keiner der betrachteten Behandlungsgruppen schwere symptomatische Hypoglykämien auf.

Zusammenfassung der Aussagen zum Zusatznutzen

In der Gesamtschau stehen für IGLarLixi gegenüber der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) Vorteile hinsichtlich der Änderung des Körpergewichts und der Häufigkeit von Hypoglykämien Nachteilen beim Auftreten von TEAE, die zum Therapieabbruch führen, gegenüber. Die Ergebnissicherheit des nachteiligen Effekts wird jedoch durch das offene Design der für die Bewertung herangezogenen Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) potenziell erheblich stärker verzerrt als die Ergebnissicherheit der vorteilhaften Effekte. Sowohl eine Gewichtsreduktion oder Gewichtsneutralität als auch die Vermeidung von Hypoglykämien sind laut der NVL Diabetes mellitus Typ 2 zudem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wesentliche Ziele der Diabetes-Therapie. Insgesamt ergibt sich aus der Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) kein eindeutiges Bild über die relative Bedeutung der Vor- und Nachteile von IGlaxLixi gegenüber der zVT. Daher ist auf Grundlage der für die Bewertung herangezogenen Studie GetGoal-Duo 2 (EFC12626) für die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung im Teilanwendungsgebiet **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden belegt**.

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung im Teilanwendungsgebiet liegt keine geeignete Studie vor. Daher ist auch bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung im Teilanwendungsgebiet für die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid gegenüber der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Empagliflozin) *oder* Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Liraglutid) weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden belegt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

1.6.1 Kodierung A (OAD-Versagen) – Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid ergibt sich aus der Fachinformation von Suliqua® gemäß dem Anwendungsgebiet der Zulassung. Aus der Definition des Anwendungsgebietes ergibt sich für die frühe Nutzenbewertung folgende Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet A (OAD-Versagen):

Die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angewendet bei:

Erwachsenen Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.

Die Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet A wird weiter aufgeteilt in Patienten mit und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, da für diese Patienten entsprechend des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 16.06.2017 jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt wurden.

Entsprechend den Maßgaben der NVL Diabetes mellitus Typ 2 ist die Behandlung von insulin-naiven Patienten in Form der BOT eine sowohl medizinisch sachgerechtere als auch wirtschaftlichere Therapieoptionen. Deshalb ist das spezifische Teilanwendungsgebiet A gemäß der NVL nicht für die frühe Nutzenbewertung relevant. Dies gilt für insulinnaive Patienten, die auf eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem zweiten OAD nicht ansprechen, ebenso wie für insulinnaive Patienten, die auf Metformin allein nicht ansprechen und für die eine Bewertung des Zusatznutzens gemäß der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 16.06.2017 im vorliegenden Dossier entfällt.

1.6.2 Kodierung B (BOT-Versagen) – Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation der FRC ergibt sich aus der Fachinformation von Suliqua® gemäß dem Anwendungsgebiet der Zulassung. Aus der Definition des Anwendungsgebietes ergibt sich für die frühe Nutzenbewertung der FRC folgendes Teilanwendungsgebiet B (BOT-Versagen) bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2:

Die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 angewendet bei:

- Erwachsenen Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit einem Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.

Die Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet B wird weiter aufgeteilt in Patienten mit und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, da für diese Patienten entsprechend des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 16.06.2017 jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt wurden.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

1.6.3 Kodierung A (OAD-Versagen) – Therapeutischer Bedarf

Patienten in Teilanwendungsgebiet A weisen unter einer Vortherapie mit Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD keine ausreichende Blutzuckerkontrolle auf. Eine Intensivierung der Therapie, die eine ausreichende Blutzuckerkontrolle sicherstellen könnte, ist laut NVL derzeit nur in Form eines Wechsels auf ein Therapieregime mit Insulin möglich. Eine Therapie mit Insulin geht jedoch mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien und häufig auch einer Gewichtszunahme einher. Diese Nebenwirkungen stellen für viele Patienten eine hohe Belastung dar, die ihre Lebensqualität erheblich beeinträchtigen und eine bedeutende Hürde für einen Wechsel des Therapieregimes bei unzureichender Blutzuckerkontrolle darstellen.

Der Beginn der Insulintherapie sollte mit einem Therapieregime mit möglichst geringer Komplexität und angemessener Intensität erfolgen. Dementsprechend ist der Beginn einer BOT für insulinnaive Patienten als maßgebliche Form der Therapieintensivierung für Patienten in Teilanwendungsgebiet A anzusehen. Aufgrund der angesprochenen Nebenwirkungen der Insulintherapie besteht jedoch bei diesen Patienten ein therapeutischer Bedarf nach Behandlungsoptionen, mit denen eine verbesserte Blutzuckerkontrolle ohne die potenziellen Nebenwirkungen der Insulintherapie realisiert werden kann. Durch die Kombination des Insulins mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten können einige der Nebenwirkungen der Insulintherapie gemildert oder verhindert werden. Da eine Therapie mit der FRC aus Insulin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

glargin und Lixisenatid jedoch eine intensivere blutzuckersenkende Therapie als die BOT darstellt, ist gemäß der NVL die FRC nicht für Patienten mit OAD-Versagen empfohlen.

1.6.4 Kodierung B (BOT-Versagen) – Therapeutischer Bedarf

Patienten in Teilanwendungsgebiet B weisen unter einer Vortherapie mit Metformin in Kombination mit Basalinsulin (BOT) trotz ausgeschöpfter Optimierung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle auf. Einer Intensivierung dieser Therapie stehen häufig Nebenwirkungen und die Komplexität der intensiveren Therapieformen entgegen. So geht eine Eskalation der Insulintherapie immer mit einem Regimewechsel einher, die im Regelfall mehrmals tägliche Injektionen von Basal- und Bolusinsulin erfordern (ICT). Sowohl Nebenwirkungen, wie eine Gewichtszunahme und ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien, als auch komplexe Behandlungsregime mit mehrmals täglichen Blutzuckermessungen und Berechnungen der Insulindosis stellen für viele Patienten eine hohe physische und psychische Belastung dar, die ihre Lebensqualität erheblich beeinträchtigen kann und eine bedeutende Hürde für einen Wechsel des Therapieregimes bei unzureichender Blutzuckerkontrolle ist.

Demgegenüber kann die Kombination der beiden Wirkstoffe Insulin glargin und Lixisenatid die Blutzuckerkontrolle bei Patienten in Teilanwendungsgebiet B dauerhaft verbessern, ohne das Risiko für Hypoglykämien durch die Hinzunahme eines Bolusinsulins (ICT) zu steigern. Gleichzeitig ermöglicht der GLP-1-Rezeptoragonist Lixisenatid eine Gewichtsreduktion, die der unter intensivierten Insulin-Regimen häufig beobachteten Gewichtszunahme gegenübersteht. Suliqua® kombiniert beide Wirkstoffe zudem in einem Präparat, das einmal täglich verabreicht wird, sodass die Komplexität der Therapie gegenüber intensivierten Insulinregimen und freien Kombinationen aus Insulin und GLP-1-Rezeptoragonist verringert und das Management der Erkrankung erleichtert ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	OAD-Versagen	59.059 – 71.893
B	BOT-Versagen	135.297 – 146.424

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	OAD-Versagen	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	Zusatznutzen nicht belegt	37.384 – 45.508
		Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung	Zusatznutzen nicht belegt	21.675 – 26.385
B	BOT-Versagen	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	Zusatznutzen nicht belegt	85.643 – 92.686
		Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung	Zusatznutzen nicht belegt	49.654 – 53.738
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	OAD-Versagen	1.269,15 € - 2.045,28 €	74.954.730 € - 147.041.315 €
B	BOT-Versagen	1.269,15 € - 2.045,28 €	171.712.187 € - 299.478.078 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
246.666.917 € – 446.519.393 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	OAD-Versagen	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	1.269,15 € - 2.045,28 €	47.445.903 € - 93.076.602 €
		Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung	1.269,15 € - 2.045,28 €	27.508.827 € - 53.964.713 €
B	BOT-Versagen	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	1.269,15 € - 2.045,28 €	108.693.813 € - 189.568.822 €
		Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung	1.269,15 € - 2.045,28 €	63.018.374 € - 109.909.256 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
246.666.917 € – 446.519.393 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	OAD-Versagen	Humaninsulin + Metformin (BOT)	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	442,35 € – 1.140,20 €	16.536.812 € – 51.888.222 €
		Humaninsulin (CT)	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	628,87 € – 1.036,72 €	23.509.675 € – 47.179.054 €
		Humaninsulin + Empagliflozin (BOT)	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung	1.066,79 € – 1.695,65 €	23.122.674 € – 44.739.725 €
		Humaninsulin + Liraglutid	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung	1.835,78 € – 3.110,10 €	39.790.533 € – 82.059.989 €
		Humaninsulin (CT)	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung	628,87 € – 1.036,72 €	13.630.758 € – 27.353.857 €
B	BOT-Versagen	Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT + Metformin)	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	1.105,36 € – 2.024,23 €	94.666.346 € – 187.617.781 €
		Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT)	Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	1.070,87 € – 1.920,75 €	91.712.519 € – 178.026.634 €
		Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT + Empagliflozin)	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung	1.729,80 € – 2.579,68 €	85.891.490 € – 138.626.843 €
		Optimierung des Humaninsulinregimes (Humaninsulin + Liraglutid)	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung	1.835,78 € – 3.110,10 €	91.153.820 € – 167.130.553 €
		Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT)	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung	1.070,87 € – 1.920,75 €	53.172.980 € – 103.217.263 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®) ist in zwei Pens erhältlich, die unterschiedliche Dosierungen ermöglichen. Um Medikationsfehler zu vermeiden, muss der Arzt sicherstellen, dass der richtige Pen und die korrekte Anzahl der Dosisschritte auf dem Rezept vermerkt sind. Die Dosierung der FRC erfolgt individuell auf Basis des klinischen Ansprechens und wird je nach Insulinbedarf des Patienten titriert. Die Lixisenatid-Dosis wird mit der Insulin-glargin-Dosis erhöht oder reduziert und hängt auch davon ab, welcher Pen verwendet wird. Die Lixisenatid-Dosis bewegt sich dabei bei beiden Pens im Bereich des therapeutischen Fensters der Zulassung von Lixisenatid (Lyxumia®).

Die Differenzierung zwischen den Pens basiert auf den Dosierungsbereichen der Pens.

- Suliqua® 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Fertigpen ermöglicht Dosisschritte von 10–40 Einheiten Insulin glargin in Kombination mit 5–20 µg Lixisenatid [Suliqua®-(10–40)-Pen].
- Suliqua® 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml Fertigpen ermöglicht Dosisschritte von 30–60 Einheiten Insulin glargin in Kombination mit 10–20 µg Lixisenatid [Suliqua®-(30–60)-Pen].

Die Anfangsdosis von IGLarLixi wird auf Basis der bisherigen Diabetestherapie festgelegt. Patienten, deren bisherige Therapie ausschließlich orale Antidiabetika umfasste (Insulin-naive Patienten), beginnen die Behandlung mit IGLarLixi stets mit dem Suliqua®-(10–40)-Pen und in keinem Fall mit dem Suliqua®-(30–60)-Pen. Patienten, die in der bisherigen Therapie bereits Insulin erhalten haben, beginnen die Behandlung mit IGLarLixi je nach Insulindosis in der Vortherapie entweder mit dem Suliqua®-(10–40)-Pen oder dem Suliqua®-(30–60)-Pen.

Für eine optimierte Blutzuckereinstellung wird eine Anpassung der Dosis auf Basis des Nüchternblutzuckerspiegels empfohlen. Während der Umstellung und in den darauf folgenden Wochen wird eine engmaschige Blutzuckerkontrolle empfohlen. Patienten sollten nur unter ärztlicher Kontrolle und mit angemessener Blutzuckerüberwachung Höhe oder Zeitpunkt der Dosierung verändern.

- Wenn Patienten mit dem Suliqua®-(10–40)-Pen beginnen, darf die Dosis mit diesem Pen bis auf 40 Dosisschritte auftitriert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei Dosen > 40 Dosisschritte/Tag muss die Titration mit dem Suliqua[®]-(30–60)-Pen fortgesetzt werden.
- Wenn Patienten mit dem Suliqua[®]-(30–60)-Pen beginnen, darf die Dosis mit diesem Pen bis auf 60 Dosisschritte auftitriert werden.
- Bei Gesamttagesdosen > 60 Dosisschritte/Tag darf die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid nicht angewendet werden.

Die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid sollte einmal täglich in der Stunde vor einer Mahlzeit injiziert werden. Nach Auswahl der am besten geeigneten Mahlzeit wird die FRC vorzugsweise täglich vor der gleichen Mahlzeit injiziert. Die FRC wird subkutan in den Bauch, den Bereich des Deltamuskels oder den Oberschenkel injiziert.

Bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird die Anwendung der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid nicht empfohlen, da keine ausreichenden therapeutischen Erfahrungen mit Lixisenatid vorliegen. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion können regelmäßige Blutzuckerkontrollen und eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann der Insulinbedarf aufgrund der verringerten Glukoneogenese-Kapazität und des verminderten Insulinabbaus reduziert sein. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen können regelmäßige Blutzuckerkontrollen und eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Um eine qualitätsgesicherte Anwendung sicherzustellen, sind außerdem die folgenden Abschnitte der Fachinformation von Suliqua[®] zu beachten: Zugelassene Anwendungsgebiete, Dosierung und Art der Anwendung, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Informationen zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Informationen zur Überdosierung.

Gemäß den Angaben in Anhang IIB des EPAR unterliegt die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid der Verschreibungspflicht. Gemäß Anhang IIC des EPAR hat der Inhaber der Zulassung der FRC regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte vorzulegen.

Als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung muss der Inhaber der Zulassung in Abstimmung mit den zuständigen nationalen Behörden ein Schulungspaket, bestehend aus einer Broschüre für das medizinische Fachpersonal und einer Patientenbroschüre, erstellen, das darauf abzielt, das Bewusstsein für die beiden erhältlichen Stärken des Arzneimittels zu erhöhen und das Risiko von Medikationsfehlern einschließlich einer Verwechslung der unterschiedlichen Stärken des Arzneimittels zu minimieren. Darüber hinaus hat der Zulassungsinhaber sicherzustellen, dass das medizinische Fachpersonal, von dem zu erwarten ist, dass es die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid verschreiben oder abgeben wird, sowie alle Patienten, die die FRC anwenden werden, auf das Schulungspaket zugreifen können bzw. dieses erhalten.