

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 A

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei erwachsenen Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	83
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	85
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	90
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	90
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	104
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	105
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	108
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	110
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	111
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	111

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapie	10
Tabelle 3-2: Odds Ratios für Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus (Typ 1 und 2) im Vergleich zu Personen ohne Diabetes mellitus (Quelle [10])	17
Tabelle 3-3: Anamnese und körperliche Untersuchung bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 (Quelle [8]).....	18
Tabelle 3-4: Geschätzte Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland auf Grundlage epidemiologischer Studien der letzten 5 Jahre	31
Tabelle 3-5: Schätzungen der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland (modifiziert nach [40])	32
Tabelle 3-6: Geschätzte Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland bei Personen mit einem Alter über 40 Jahren	35
Tabelle 3-7: Prognostizierte Entwicklung der Prävalenz und der Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland (eigene Berechnungen auf Grundlage von [5, 39]).....	36
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-9: Definition der Teilanwendungsgebiete und Größe der Zielpopulation für die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid und in den Beschlüssen zu Lixisenatid und Canagliflozin	38
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-15: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr	68
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-17: Übersicht der durchschnittlich verordnungsfähigen Blutzuckerteststreifen pro Tag je Kassenärztlicher Vereinigung.....	76
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	77
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	79

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	83
Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung	108

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Algorithmus zur Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 (Quelle [8])	19
Abbildung 3-2: Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Quelle [8]).....	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMI	Body-Mass-Index
BOT	Basal unterstützte orale Therapie
BOT-Versagen	Teilanwendungsgebiet B
BVA	Bundesversicherungsamt
CT	Konventionelle Insulintherapie
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für innere Medizin
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FRC	Fixed Ratio Combination
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IDF	International Diabetes Federation
I. E.	Internationale Einheit
ICT	Intensivierte konventionelle Therapie

ISI	Insulinunterstützte Inkretin-Therapie
IU	International Unit
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
OAD	Orales Antidiabetikum
OAD-Versagen	Teilanwendungsgebiet A
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium dependent Glucose Transporter 2
SIT	Supplementäre Insulintherapie
TK	Techniker Krankenkasse
U	Unit
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die *fixed ratio combination* (FRC) aus Insulin glargin und Lixisenatid (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 [1]. In Modul 3A des vorliegenden Dossiers werden die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT), Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung in Teilanwendungsgebiet A dargestellt. Teilanwendungsgebiet A umfasst erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.

Bezüglich der Aufteilung der Patientenpopulation und der zweckmäßigen Vergleichstherapie fand am 16.06.2017 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2017-B-051) [2]. Die ursprünglich in der Niederschrift der Beratung vom 29.08.2017 festgelegte zVT wurde am 21.11.2017 per Beschluss des Unterausschusses Arzneimittel geändert, worüber der pharmazeutische Unternehmer am 24.11.2017 schriftlich informiert wurde. Als zVT im Teilanwendungsgebiet A wurde demnach vom G-BA festgelegt [3]:

„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“

Weiter heißt es in der Information über die Änderung der zVT: „Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenkern, und nur bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung (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).“

Da Patienten mit einer Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation gemäß Fachinformation von Suliqua® nicht im Anwendungsgebiet der FRC liegen, ergeben sich in

Teilanwendungsgebiet A folgende zVT für unterschiedliche Teilpopulationen im Anwendungsgebiet:

Tabelle 3-1: Teilpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapie

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
a1) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ¹ , bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Humaninsulin + Metformin (BOT) <i>oder</i> Humaninsulin (CT), wenn Humaninsulin + Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist
a2) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung ¹ , bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Humaninsulin + Empagliflozin (BOT) <i>oder</i> Humaninsulin + Liraglutid <i>oder</i> Humaninsulin (CT), wenn Empagliflozin und Liraglutid unverträglich oder kontraindiziert oder in Kombination mit Humaninsulin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
¹ Operationalisierung entsprechend der Einschlusskriterien der Studien EMPA-REG Outcome bzw. LEADER [4, 5]	

Die Humaninsulinkomponente der zVT wird, wenn sie mit einem oralen Antidiabetikum (OAD) oder dem GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid kombiniert wird, für beide Teilpopulationen operationalisiert als Basalinsulin, wobei der Nachweis des Zusatznutzens auch gegenüber langwirksamen Insulinanaloga anstelle von Humaninsulin erfolgen kann (vgl. Abschnitt 3.1.2). Wenn das jeweilige Basalinsulin in Kombination mit einem OAD gegeben wird, stellt diese Operationalisierung der zVT die Umsetzung einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) dar. Wird Humaninsulin ohne ein OAD und ohne Liraglutid gegeben, d. h. bei Patienten, bei denen Humaninsulin + Metformin nicht ausreichend wirksam ist bzw. Empagliflozin und Liraglutid unverträglich, kontraindiziert oder in Kombination mit Humaninsulin nicht ausreichend wirksam sind, wird die zVT operationalisiert als konventionelle Therapie (CT) mit einem Mischinsulin.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Bezüglich der Aufteilung der Patientenpopulation und der zweckmäßigen Vergleichstherapie fand am 16.06.2017 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2017-

B-051) [2]. 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 [3]. Die in der Information über die Änderung der zVT vom 24.11.2017 vom G-BA festgelegte zVT ist in Abschnitt 3.1.1 dargestellt.

Der G-BA erläuterte im Rahmen des Beratungsgesprächs, dass die dargestellten Möglichkeiten Humaninsulin + Metformin und Humaninsulin + Empagliflozin für Teilpopulation a2) Alternativen seien, von denen eine auszuwählen sei [2]. Dieser Festlegung wird im vorliegenden Dossier nicht entsprochen (siehe unten).

Weiter legt der G-BA zu Empagliflozin dar, dass bislang Ergebnisse zum Zusatznutzen von Humaninsulin + Empagliflozin nur eingeschränkt für eine bestimmte Patientengruppe, nämlich der in der Studie EMPA-REG Outcome untersuchten Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, vorlägen. Für Patienten mit abweichenden Charakteristika könne die Zweckmäßigkeit von Humaninsulin + Empagliflozin nicht beurteilt werden. Für eine Übertragung auf eine andere Patientengruppe sei in Kenntnis aller Daten sicherzustellen, dass medizinisch sinnvolle Kriterien zur Abgrenzung von Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung bei Studieneinschluss definiert waren. Sanofi geht im vorliegenden Dossier davon aus, dass diese Einschätzung des G-BA für Liraglutid ebenso zutrifft.

Der G-BA merkt zum Vergleich mit Insulinanaloga an, dass nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnis weder ein Vor- noch ein Nachteil für Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bestehe. Es lägen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter klinischer Endpunkte vor. Evidenz aus Studien, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden, würden bei der Nutzenbewertung berücksichtigt, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu beachten.

Vom G-BA wird auch für Patienten, bei denen Metformin unverträglich oder kontraindiziert ist, eine zVT festgelegt [2]. Dieser Festlegung wird im vorliegenden Dossier nicht gefolgt (siehe unten). Zudem benennt der G-BA für Patienten, bei denen „die bestimmten Kombinationspartner“ (von Humaninsulin) nicht ausreichend wirksam sind, Humaninsulin als zVT. Die Patientengruppe, für die diese zVT umgesetzt werden soll, wird im vorliegenden Dossier leicht abweichend definiert, um die entsprechenden Patienten im Sinne des G-BA eindeutig charakterisieren zu können (siehe unten).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen

Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Festlegung der zVT in Teilpopulation a1) durch den G-BA wird (mit Ausnahme der zVT für Patienten mit einer Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation) entsprochen. In der Teilpopulation a2) wird im vorliegenden Dossier 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 ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT zugesprochen. Für insulinnaive Patienten, die unter einer Therapie mit zwei OAD keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, war die zVT, die diesem Beschluss zugrunde lag, „Metformin + Humaninsulin in Kombination mit weiteren medikamentösen Maßnahmen (z. B. Antihypertensiva, Lipidsenker) zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren“ [6]. Auf Grundlage dieses Beschlusses ist es daher nicht sachgerecht, bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung die beschriebene Therapiemöglichkeit Humaninsulin + Metformin als gleichwertige Alternativen zur Therapie mit Humaninsulin + Empagliflozin darzustellen. Vielmehr wurde Empagliflozin gegenüber Metformin in der Kombination mit Humaninsulin bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung ein beträchtlicher Zusatznutzen zugesprochen. Der therapeutische Nutzen von Empagliflozin ist in diesen Fällen also beträchtlich größer als der einer Therapie mit Metformin. Die dargestellten Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung können somit auf Grundlage des G-BA-Beschlusses zum Zusatznutzen von Empagliflozin keinesfalls gleichwertige Alternativen darstellen. Die Therapie mit Empagliflozin ist vielmehr eine beträchtlich überlegene Alternative und entspricht somit in der Teilpopulation a2) dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis.

Liraglutid wurde auf Grundlage der kardiovaskulären Outcome-Studie LEADER als weitere Option einer zVT definiert. In dieser Studie zeigte Liraglutid, ebenso wie zuvor Empagliflozin in der Studie EMPA-REG Outcome, signifikante Vorteile hinsichtlich klinischer kardiovaskulärer Endpunkte im Vergleich zum Behandlungsstandard [5]. Die Ergebnisse der Studie wurden auch vom IQWiG in einem Rapid Report positiv bewertet [7]. Daher ist außer für Empagliflozin auch für Liraglutid ein relevanter Vorteil bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung belegt. Diese beiden Therapieoptionen sind daher als gleichwertig und im Vergleich zu Metformin überlegene Therapiealternativen bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung anzusehen. Die zVT für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung ist demnach ausschließlich festzulegen als Humaninsulin + Empagliflozin *oder* Humaninsulin + Liraglutid.

Für Patienten, bei denen Metformin, Empagliflozin und Liraglutid gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind, benennt der G-BA die zVT Humaninsulin. Die FRC

muss jedoch stets in Kombination mit Metformin gegeben werden. Daher sind Patienten mit einer Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation nicht im Anwendungsgebiet der FRC enthalten [1]. Für Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation wird dementsprechend im vorliegenden Dossier keine zVT bestimmt.

Zudem umfasst Teilanwendungsgebiet A bereits Patienten in einem Krankheitsstadium, das so weit fortgeschritten ist, dass Metformin (in Kombination mit einem zweiten OAD) nicht ausreichend wirksam ist. Daher fasst Sanofi die Definition der Patientenpopulation, bei der die zVT Humaninsulin (ohne Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) angewendet werden soll, so auf, dass für diejenigen Patienten, bei denen *Metformin in Kombination mit Humaninsulin* bzw. *Empagliflozin in Kombination mit Humaninsulin* (dies entspricht in beiden Fällen einer BOT) bzw. *Liraglutid in Kombination mit Humaninsulin* aufgrund eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums nicht ausreichend wirksam ist, der Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin (dies entspricht einer CT) nachzuweisen ist.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid wurde der Fachinformation von Suliqua[®] entnommen [1]. Angaben zur zVT wurden aus der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs vom 16.06.2017 (2017-B-051) sowie der schriftlichen Information über eine Änderung der zVT durch den G-BA vom 24.11.2017 zitiert [2, 3]. Ergänzend wurden der Beschluss des G-BA zum Zusatznutzen von Empagliflozin vom 01.09.2016 und der Rapid Report des IQWiG zur Studie LEADER herangezogen [6, 7].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Suliqua[®] 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung / Suliqua[®] 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Oktober 2017 [Zugriff: 5. Januar 2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AMNutzenV Beratungsanforderung 2017-B-051 vom 29. August 2017.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2017-B-051 Lixisenatid/Insulin glargin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. (2015): Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med; 373(22):2117-28.
5. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. (2016): Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med; 375(4):311-22.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin vom 1. September 2016. [Zugriff: 9. März 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017): Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid. [Zugriff: 12. Dezember 2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-09_Bewertung-der-Studie-LEADER-zu-Liraglutid_Rapid-Report_V1-0.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselkrankheit, die durch den Leitbefund einer chronischen Hyperglykämie gekennzeichnet ist. Der erhöhte Blutzuckerspiegel resultiert dabei aus einer mangelhaften Insulinfreisetzung aus den Betazellen des Pankreas, der eine Insulinresistenz der peripheren Gewebe vorausgehen kann. Sowohl ein Insulinmangel als auch eine Insulinresistenz resultieren in einer verringerten Aufnahme von Glukose durch periphere Körpergewebe, wodurch es zum erhöhten Blutzuckerspiegel kommt [1].

Neben dem erhöhten Blutzuckerspiegel können beim Diabetes mellitus verschiedene weitere Stoffwechselstörungen auftreten, etwa des Fett-, Eiweiß- und Elektrolytstoffwechsels. Im natürlichen Verlauf des Diabetes mellitus treten aufgrund der chronischen Hyperglykämie zudem häufig Folgeerkrankungen und Komplikationen auf, die für die Patienten mit einer verringerten Lebensqualität und Lebenserwartung verbunden sind [2]. Wichtigster Faktor für die Progredienz der Erkrankung ist der fortschreitende Funktionsverlust der Betazellen. Hinsichtlich der Therapie führt dieser dazu, dass mit zunehmender Krankheitsdauer die Therapie der Patienten intensiviert werden muss, da z. B. eine orale Monotherapie in späteren Krankheitsstadien keine ausreichende Blutzuckerkontrolle mehr gewährleistet [1].

3.2.1.1 Abgrenzung des Diabetes mellitus Typ 2

Beim Diabetes mellitus werden vier Untergruppen unterschieden, wobei insbesondere die Ursache der chronischen Hyperglykämie maßgeblich für die Abgrenzung der verschiedenen Diabetes-Typen ist [2, 3]:

1. Diabetes mellitus Typ 1
2. Diabetes mellitus Typ 2
3. Andere Typen des Diabetes mellitus
4. Schwangerschaftsdiabetes

Der **Diabetes mellitus Typ 1** ist im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 2 gekennzeichnet durch einen primären, absoluten Insulinmangel, der aus der Zerstörung der Betazellen in den

Langerhans-Inseln des Pankreas resultiert. Häufig, aber nicht in allen Fällen, kann eine fehlgeleitete Immunreaktion als Ursache der Zerstörung der Betazellen festgestellt werden [4]. Der Diabetes mellitus Typ 1 tritt bevorzugt im Kinder- und Jugendalter auf und macht ca. 5–10 % aller Diabetes-Erkrankungen aus [2].

Beim **Diabetes mellitus Typ 2** liegt hingegen zu Beginn der Erkrankung kein absoluter Insulinmangel vor. Stattdessen führt eine Insulinresistenz der peripheren Körpergewebe zu einem relativen Insulinmangel, da die Stimulation dieser Gewebe mit Insulin abgeschwächt ist, sodass diese Gewebe weniger Glukose aufnehmen. Um den gesteigerten Insulinbedarf der Körpergewebe zu decken, steigern die Betazellen zunächst die Insulinsekretion, sodass es nicht zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels kommt. Dieser Zustand mit erhöhtem Insulin- aber normnahen Blutzuckerwert wird häufig als Prädiabetes bezeichnet. Erst wenn die Betazellen den gesteigerten Insulinbedarf nicht mehr decken können und der Blutzuckerspiegel chronisch erhöht ist, liegt ein potentiell symptomatischer Diabetes mellitus Typ 2 vor. Im weiteren Verlauf der Erkrankung gehen aufgrund der gesteigerten Aktivität auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die Betazellen zugrunde, was gegebenenfalls eine Umstellung bzw. Intensivierung der Therapie erforderlich macht [1, 2].

Andere Typen des Diabetes mellitus treten auf z. B. bei einem genetischen Defekt der Betazellfunktion, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien, Medikamenteneinnahme, Kontakt mit bestimmten Chemikalien oder Infektionen [2].

Der fast immer vorübergehende **Schwangerschaftsdiabetes** wird eigenständig klassifiziert [2].

3.2.1.2 Risikofaktoren für Diabetes mellitus Typ 2

Die Entwicklung einer Insulinresistenz und des darauffolgenden Diabetes mellitus Typ 2 wird begünstigt durch eine hyperkalorische Ernährung, mangelhafte körperliche Bewegung und der mit diesen Faktoren häufig einhergehenden Adipositas [1]. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die genetische Disposition bzw. familiäre Vorbelastung für die Erkrankung. Die Insulinresistenz tritt häufig zusammen mit einer zentralen Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Dieser Symptomkomplex wird als metabolisches Syndrom bezeichnet und ist ebenfalls häufig ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 [1, 2].

Diabetes mellitus Typ 2 ist mit etwa 415 Millionen Patienten eine der häufigsten Krankheiten weltweit, und 90 bis 95 % aller Patienten mit Diabetes mellitus haben einen Diabetes mellitus Typ 2. Die Krankheit tritt meist bei älteren Patienten auf, mit einem deutlichen Anstieg der Inzidenz nach dem 50. Lebensjahr [1, 2, 5].

3.2.1.3 Symptomatik und natürlicher Verlauf des Diabetes mellitus Typ 2

Die beim Diabetes mellitus Typ 2 auftretende chronische Hyperglykämie, die medizinisch meist anhand der als Langzeitgedächtnis des Blutzuckerspiegels geltenden Konzentration des glykierten Hämoglobins HbA1c nachvollzogen wird, verursacht häufig über einen längeren Zeitraum keine Symptome. Wenn Symptome auftreten, sind sie häufig unspezifisch und

schwierig zuzuordnen. So sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung etwa Polyurie, Polydipsie, Gewichtsabnahme, Leistungsschwäche, depressive Verstimmungen, Konzentrationsstörungen, erhöhte Infektanfälligkeit, Polyphagie, Pruritus, Übelkeit, Muskelkrämpfe und Bewusstseinsstörungen Hauptsymptome des Diabetes mellitus. Da auch bei Ausbleiben derartiger Symptome durch die chronische Hyperglykämie pathologische Veränderungen an verschiedenen Organen auftreten können, wird ein Diabetes mellitus Typ 2 häufig erst dann entdeckt, wenn ein durch die Hyperglykämie verursachtes bedeutendes klinisches Ereignis eintritt. So wird etwa bei 17–22 % der Patienten mit kardiovaskulären Symptomen ein unentdeckter Diabetes mellitus und bei 32–40 % eine prädiabetische Stoffwechsellage festgestellt [6, 7]. Weitere Folge- und Begleiterkrankungen des Diabetes mellitus, die schon bei der Diagnose oder im weiteren Verlauf der Erkrankung auftreten können, sind arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Schlaganfall und die typischen mikrovaskulären diabetischen Folgeerkrankungen wie diabetische Neuropathie, Retinopathie und Nephropathie [8]. Bei 20–30 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist bereits zum Zeitpunkt der Diagnose mit angiopathischen und nephrologischen Folgeschäden zu rechnen [9], und das Risiko verschiedener schwerwiegender Folgeerkrankungen ist bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Personen ohne Diabetes mellitus deutlich erhöht, wobei Diabetiker seltener eine Nierentransplantation erhalten (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Odds Ratios für Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus (Typ 1 und 2) im Vergleich zu Personen ohne Diabetes mellitus (Quelle [10])

Spätfolgen	Frauen OR [95 % KI]	Männer OR [95 % KI]
Dialyse	6,38 [6,12–6,65]	6,19 [5,94–6,45]
Nierentransplantation	0,59 [0,47–0,74]	0,74 [0,62–0,89]
Amputation unterer Gliedmaßen	8,13 [7,55–8,77]	10,24 [9,61–10,91]
Insult	5,27 [5,12–5,42]	5,44 [5,29–5,60]
Myokardinfarkt	5,47 [5,32–5,63]	5,5 [5,38–5,63]
OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall		

3.2.1.4 Diagnostik des Diabetes mellitus Typ 2

Die NVL Diabetes mellitus Typ 2 stellt zwei mögliche Vorgehensweisen für die Diagnostik des Diabetes mellitus Typ 2 vor: Die Diagnose anhand Anamnese und klinischer Untersuchung (Tabelle 3-3) sowie eine Stufendiagnostik, die maßgeblich auf der Messung des HbA1c-Werts bzw. der venösen Plasmaglukose basiert (Abbildung 3-1).

Tabelle 3-3: Anamnese und körperliche Untersuchung bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 (Quelle [8])

Anamnese: Übergewicht, hoher Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen, Durst, häufiges Wasserlassen, ungewollte Gewichtsabnahme, Infektneigung – insbesondere Entzündungen der Haut, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schwäche, körperliche Aktivität, Medikamenteneinnahme (z. B. Glucocorticoide), Rauchen, Depression, Merk- und Konzentrationsfähigkeit, Sehstörungen, erektile Dysfunktion, Geburt von Kindern > 4000 g Zu beachten ist, dass der Typ-2-Diabetes initial symptomarm ist bzw. dass die Symptome häufig verkannt werden.
Familienanamnese: Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Herzinfarkt, Schlaganfall, frühe Sterblichkeit, Amputation
Körperliche Untersuchung: Größe, Gewicht (BMI), Taillen-/Hüftumfang, kardiovaskuläres System, Blutdruck, periphere Arterien, peripheres Nervensystem, Haut, Augenuntersuchungen, Fußuntersuchung, Hinweise auf sekundäre Formen der Glukosetoleranz (z. B. bei Glucocorticoid-Therapie oder bei einigen endokrinologischen Erkrankungen)
Laborwerte: Plasmaglukose, HbA1c, Kreatinin, Kalium, Lipidprofil, Urinanalysen, Ketonkörper im Urin (nur bei hohen Glukosewerten)
Technische Untersuchungen: EKG, augenärztliche Untersuchung, Belastungs-EKG bei Verdacht auf Myokardischämie und normalem Ruhe-EKG, Knöchel-Arm-Index bei nicht oder nur schwach tastbaren Fußpulsen (Cave: Mediasklerose)
BMI: Body-Mass-Index; EKG: Elektrokardiogramm

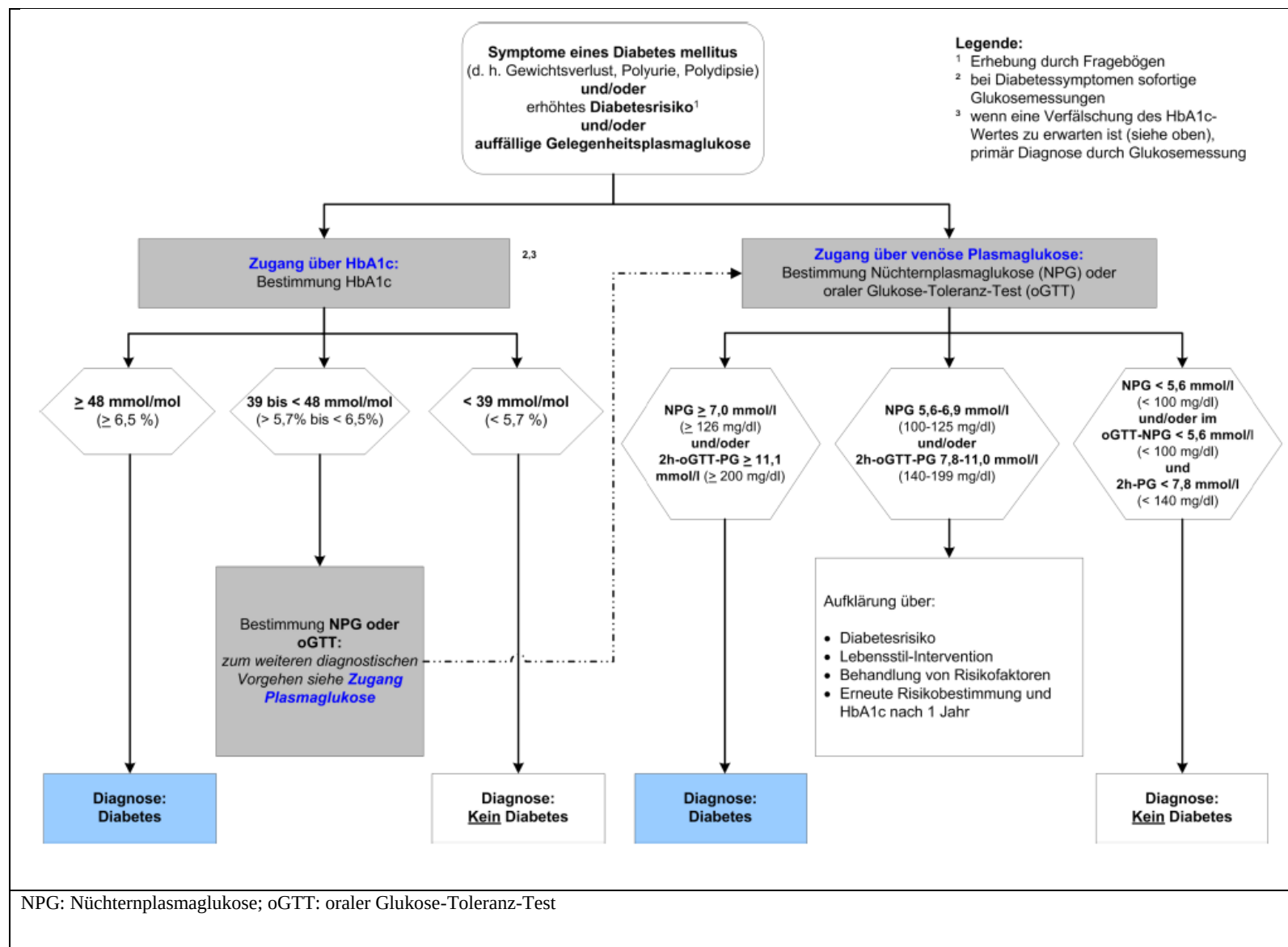


Abbildung 3-1: Algorithmus zur Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 (Quelle [8])

3.2.1.5 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Die NVL Diabetes mellitus Typ 2 gibt allgemeine Therapieziele vor, deren konkrete Ausgestaltung vom Alter und den Begleiterkrankungen des einzelnen Patienten abhängen [8]:

- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität
- Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung
- Verminderung eines Krankheitsstigmas
- Behandlungszufriedenheit
- Förderung der Therapieadhärenz
- Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makrovaskuläre Folgekomplikationen
- Vermeidung und Behandlung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie)
- Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms
- Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung
- Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten
- Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung)
- Reduktion von Morbidität und Mortalität

Um diese allgemeinen Therapieziele zu erreichen, soll sich die Therapie des Diabetes mellitus an fünf Parametern orientieren, für die je nach Patienten individuelle Ziele abgestimmt werden sollen. Diese Parameter sind

- Lebensstil
- Glukosestoffwechsel
- Lipidstatus
- Körpergewicht
- Blutdruck

Für die Auswahl der geeigneten Therapieform für die jeweiligen Patienten stellt die NVL ein Stufenschema vor, bei dem sich der Übergang von einer Stufe zur nächsten am HbA1c-Wert der Patienten orientiert. Für den HbA1c-Wert wird ein allgemeiner Zielkorridor von 6,5 bis 7,5 % angegeben, in dessen individuelle Festlegung jedoch auch individuelle Faktoren wie das Risiko von Komplikationen, Komorbiditäten, Alter, Lebenserwartung, Lebensqualität, Patientenpräferenz und das soziale Umfeld der Patienten in die Wahl der Therapie einbezogen werden sollen. Bei übergewichtigen oder adipösen Patienten wird zudem empfohlen, eine Gewichtsreduktion von 5 bzw. 10 % anzustreben [8].

Die Grundlage jeglicher Therapie sind nach Maßgabe der NVL als Basistherapie nicht-medikamentöse Maßnahmen (1. Therapiestufe), die nur dann, wenn sie alleine nicht ausreichen, durch medikamentöse antihyperglykämische Therapieformen ergänzt werden sollen (2. bis 4. Therapiestufe). Nicht-medikamentöse Maßnahmen umfassen dabei die Schulung der Patienten, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Raucherentwöhnung [8].

1. Stufe: Basistherapie (gilt zusätzlich auch für alle weiteren Therapiestufen)

Die Basistherapie umfasst alle nicht-medikamentösen Maßnahmen zur Behandlung der Patienten. Ein wichtiges Therapieziel ist die Motivation und Schulung der Patienten zu einer gesunden Lebensweise hinsichtlich des Rauchens, der Ernährung, der körperlichen Aktivität und des Alkoholkonsums. Insbesondere soll die Basistherapie daraufhin abgestimmt werden, dass die Patienten ihre individuellen Therapieziele hinsichtlich Lebensqualität, Glukosestoffwechsel, Lipidstatus und Blutdruck erreichen und ein wünschenswertes Körpergewicht bzw. eine Gewichtsreduktion erlangen [8].

Ist absehbar, dass die Basistherapie allein nicht ausreichen wird, um die Therapieziele zu erreichen, kann ihr auch von Beginn der Therapie an eine medikamentöse Therapie hinzugefügt werden. Wird der individuelle HbA1c-Zielkorridor innerhalb von 3 bis 6 Monaten nicht erreicht, sollte eine medikamentöse Therapie begonnen werden und somit ein Wechsel auf die 2. Therapiestufe erfolgen. Die Basistherapie wird dabei auch nach dem Wechsel und auf allen weiteren Therapiestufen weitergeführt [8].

2. Stufe: Basistherapie + Pharmaka-Monotherapie

Ab der 2. Therapiestufe unterscheidet der Algorithmus der NVL zwischen den Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) einerseits und denen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) andererseits.

Auf der 2. Stufe der Therapie besteht zwischen den Fachgesellschaften Konsens, dass Metformin das Mittel der ersten Wahl für die medikamentöse Erstbehandlung der Patienten darstellt. Unterschiedliche Ansichten bestehen, wenn eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin vorliegt und eine alternative Pharmaka-Monotherapie

eingesetzt werden muss. In diesem Fall führen DEGAM und AkdÄ Humaninsulin, in Form eines konventionellen (CT) oder präprandial kurzwirksamen (supplementäre Insulintherapie; SIT) Regimes, und orale Antidiabetika (OAD) der Klassen Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren und Glukosidasehemmer als Alternativen zu Metformin auf. Demgegenüber operationalisieren DDG und DGIM die Insulintherapie auf dieser Therapiestufe als ein Regime, das häufig aus einem Verzögerungsinsulin besteht, und nennen als zusätzliche orale Therapieoptionen die SGLT-2-Inhibitoren, Glinide und Pioglitazon (Wirkstoffe der beiden letztgenannten Klassen sind in Deutschland jedoch nur noch in Ausnahmefällen erstattungsfähig [8, 11]).

Wird mit einer Pharmaka-Monotherapie in Kombination mit der Basistherapie der HbA1c-Zielwert innerhalb von 3 bis 6 Monaten nicht erreicht, sollte die Therapie laut NVL weiter intensiviert werden [8].

3. Stufe: Insulin allein oder Pharmaka-Zweifachkombination

Auf der 3. Therapiestufe ist nach Ansicht aller Fachgesellschaften zunächst allgemein zu entscheiden, ob ein Patient, der auf der 2. Therapiestufe keine ausreichende Kontrolle seines Blutzuckers erzielen konnte, mit einer Insulintherapie oder einer OAD-Zweifachkombination weiterbehandelt werden soll. Es bestehen jedoch unterschiedliche Ansichten der Fachgesellschaften darüber, wie die Insulintherapie umzusetzen ist und welche Wirkstoffe für eine OAD-Kombinationstherapie geeignet sind.

Hinsichtlich der Insulintherapie zeigen DEGAM und AkdÄ zwei mögliche Umsetzungen auf: 1. Eine Insulin-Monotherapie und 2. eine Kombination von Insulin und Metformin, was in den meisten Fällen einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) entspricht, da eine Anwendung einer SIT von der NVL nur in besonderen Stoffwechselsituationen (postprandial erhöhter Blutzuckerwert bei normnahe Nüchternblutzucker) empfohlen wird [8]. Die Kombination von Humaninsulin und Metformin wird von DEGAM und AkdÄ zudem mit dem Hinweis versehen, dass sie zwar einerseits eine durch zuverlässige Endpunktstudien nachgewiesene Wirksamkeit, aber andererseits auch das Risiko von Hypoglykämie und Gewichtszunahme aufweist. DDG und DGIM nennen hingegen die Insulin-Monotherapie nicht als mögliche Therapieform auf dieser Stufe, sondern stellen Insulin, insbesondere Verzögerungsinsulin, als einen von zahlreichen Kombinationspartnern für eine Pharmaka-Zweifachkombination dar [8]. Daraus lässt sich ableiten, dass für DDG und DGIM die BOT die maßgebliche Umsetzung der Insulin-Therapie auf der 3. Stufe des Therapiealgorithmus darstellt.

Hinsichtlich einer Zweifachkombination mit oralen Wirkstoffen formulieren DEGAM und AkdÄ, dass auf der 3. Therapiestufe die Insulin-Therapie den oralen Kombinationstherapien allgemein vorzuziehen und eine OAD-Kombination nur dann einzusetzen sei, wenn eine umfangreiche Aufklärung über deren Risiken stattgefunden hat. Die möglichen Zweifachkombinationen beschränken DEGAM und AkdÄ auf Kombinationen von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff oder Metformin mit einem DPP-4-Inhibitor. DDG und DGIM

sehen hingegen OAD aller derzeit zugelassenen Wirkstoffklassen als potentiell geeignete Kombinationspartner an.

Kombinationen aus drei OAD werden von DEGAM und AkdÄ generell nicht empfohlen, während DDG und DGIM zwar darauf hinweisen, dass zu derartigen Kombinationen keine Studien mit relevanten Endpunkten vorlägen und das Sicherheitsprofil und die Therapieadhärenz aufgrund von unerwünschten Arzneimittelinteraktionen möglicherweise eingeschränkt seien, Dreifachkombinationen jedoch trotzdem „wünschenswert und sinnvoll“ sein könnten.

Wird mit einer optimal eingestellten BOT bzw. Insulin-Monotherapie oder einer Pharmaka-Zweifachkombination, zusätzlich zur Basistherapie, der HbA1c-Zielwert innerhalb von 3 bis 6 Monaten nicht erreicht, sollte die Therapie laut NVL weiter intensiviert werden [8].

4. Stufe: Intensivierte(re) Insulin- und Kombinationstherapieformen

Auf der 4. Therapiestufe sind sowohl nach DEGAM/AkdÄ als auch nach DDG/DGIM alle Patienten mit einem insulinhaltigen Therapieregime zu behandeln. Unterschiede bestehen jedoch wiederum in der empfohlenen Umsetzung der Insulin-Therapie. Nach DEGAM und AkdÄ stellen intensivierte Insulin-Monotherapien in Form von intensivierter konventioneller Therapie (ICT), CT und SIT die maßgeblichen Therapieformen dar, die nur bei adipösen Patienten durch eine orale Komponente in Form von Metformin ergänzt werden sollten. DDG und DGIM sehen hingegen jegliche Anwendung von Insulin auf dieser Stufe nur zusätzlich zu einer oralen Therapie, insbesondere mit Metformin und ggf. auch mit einem DPP-4-Inhibitor oder einem SGLT-2-Inhibitor, als indiziert an. Als mögliche Umsetzungen des Insulin-Regimes nennen DDG und DGIM ebenfalls ICT, CT und SIT, ergänzen diese Darstellung jedoch um die BOT sowie um die Kombination aus einem Verzögerungsinsulin mit einem ebenfalls parenteral zu verabreichenden GLP-1-Rezeptoragonisten, d. h. einem Inkretinmimetikum.

Der vollständige Algorithmus ist in Abbildung 3-2 dargestellt.

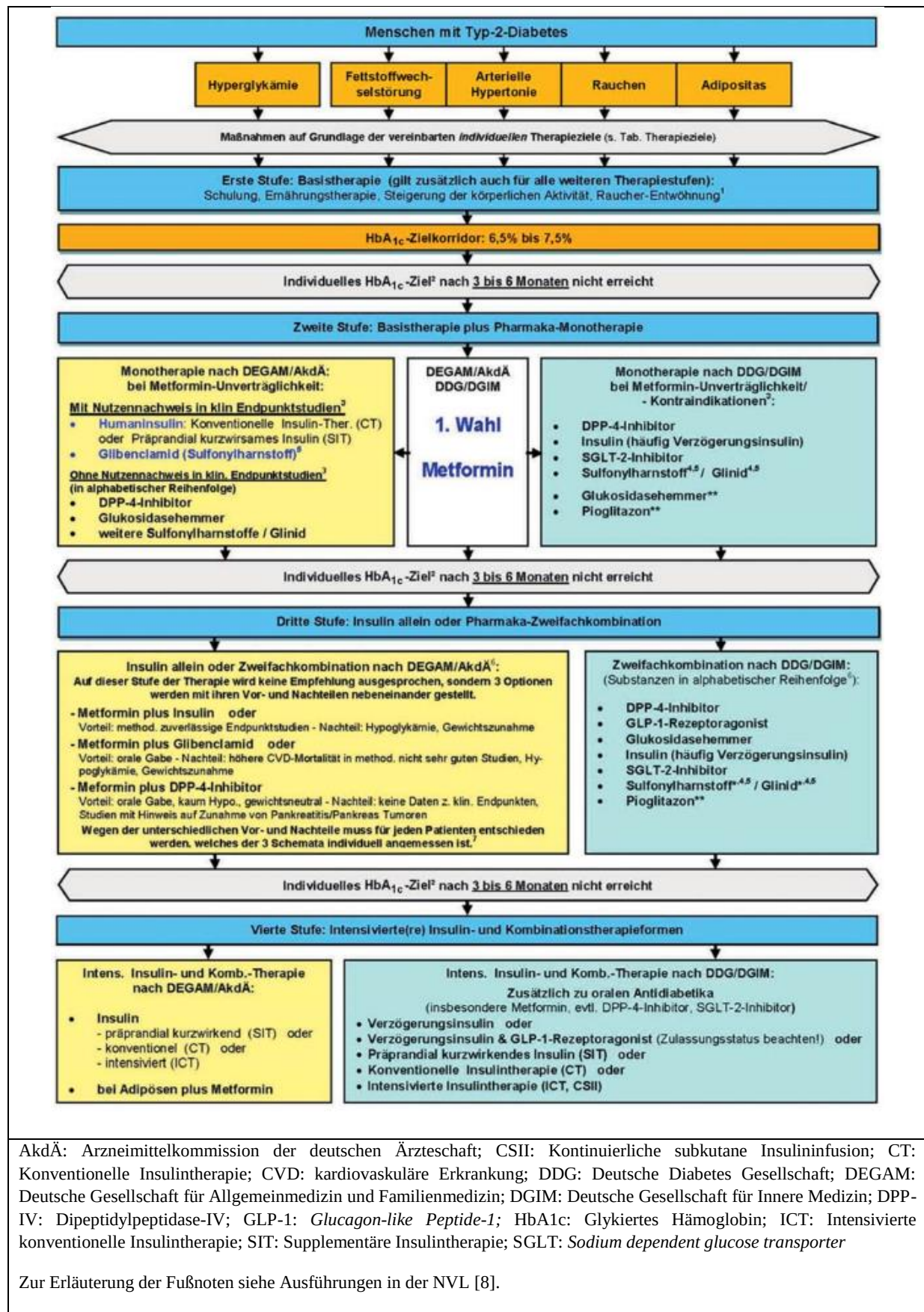


Abbildung 3-2: Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Quelle [8])

Therapiealgorithmus der NVL und Anwendungsgebiet der FRC

Die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid ist zugelassen in Kombination mit Metformin, wenn Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert [12].

Die Anwendung der FRC eignet sich dabei insbesondere zur Behandlung von insulinerfahrenen Patienten, die auf eine BOT, innerhalb derer alle Möglichkeiten der Therapieoptimierung bereits ausgeschöpft wurden, nicht ausreichend angesprochen haben und die daher eine weitere Intensivierung ihrer insulinhaltigen Therapie benötigen. Eine Anwendung der FRC entspricht einer Kombination aus Metformin, Verzögerungsinsulin und GLP-1-Rezeptoragonist, die von DDG und DGIM als Therapieoption auf der 4. Therapiestufe dargestellt wird (Abbildung 3-2). Alternative Therapieformen für Patienten, die auf eine optimal eingestellte BOT nicht angesprochen haben, sind auf dieser Stufe ICT oder CT. Eine BOT kommt für diese Patienten generell nicht in Frage, da sich diese Therapieform nach einer bestmöglichen Einstellung bereits als nicht ausreichend wirksam erwiesen hat. Die SIT ist nur für Patienten mit besonderer Stoffwechsellage (ausschließliche Störung der prandialen Insulinsekretion) geeignet, die jedoch bei Patienten, die bereits ein Basalinsulin zur Kontrolle des Nüchternblutzuckers erhalten, nicht gegeben ist. Eine generelle Anwendbarkeit bei Patienten, die ihre Therapieziele mit anderen Maßnahmen nicht erreicht haben, spricht die NVL nur der ICT aus [8]. Diese Form der Insulintherapie kommt aufgrund der Kombination eines Basalinsulins, das zur Kontrolle des Nüchternblutzuckers eingesetzt wird, mit einem Bolusinsulin, das den postprandialen Blutzuckeranstieg reguliert, der physiologischen Insulinsekretion am nächsten und ist daher als bestmögliche Therapieoption bei insulinpflichtigen Patienten, bei denen andere Therapieregime nicht ausreichen, anzusehen [13]. Die postprandiale Komponente der Blutzuckerkontrolle lässt sich allerdings gegebenenfalls ebenso wirksam wie mit einem Bolusinsulin durch die Hinzunahme eines GLP-1-Rezeptoragonisten erreichen, da Vertreter dieser Wirkstoffklasse ebenfalls primär den postprandialen Blutzuckerspiegel kontrollieren [14]. Die Anwendung der CT ist hingegen Patienten mit eingeschränkten physischen und psychischen Möglichkeiten (motorische und/oder kognitive Beeinträchtigungen) sowie einem streng reglementierten Tagesablauf (regelmäßige Hauptmahlzeiten, konstantes Aktivitätsprofil) vorbehalten [8]. Die CT spielt daher im Versorgungsalltag eine eher untergeordnete Rolle, was sich auch an den rückläufigen Verordnungszahlen der Mischinsuline zeigt [15]. Da sich die Wirkmechanismen von Basalinsulin und GLP-1-Rezeptoragonist ergänzen und durch die gewichtsreduzierenden Eigenschaften der GLP-1-Rezeptoragonisten der unter Insulin häufig beobachteten Gewichtszunahme entgegengewirkt werden kann, stellt die FRC für viele bereits insulinerfahrene Patienten eine im Vergleich zur Hinzunahme eines Bolusinsulins vorteilhaftere Therapieoption dar [14].

Das in der Fachinformation von Suliqua[®] festgelegte Anwendungsgebiet der FRC erstreckt sich darüber hinaus auch auf insulinnaive Patienten, die unter einer Therapie mit Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD keine ausreichende

Blutzuckerkontrolle erzielen konnten. Auf Grundlage der Vorgaben der NVL sind insulinnaive Patienten jedoch für eine Behandlung mit der FRC weniger geeignet. Patienten, die bisher nur mit Metformin medikamentös behandelt wurden und eine Intensivierung ihrer Therapie benötigen, befinden sich nach der Intensivierung auf der 3. Therapiestufe nach NVL und kommen somit weder nach Auffassung von DEGAM und AkdÄ noch nach Auffassung von DDG und DGIM für eine Behandlung mit einer Kombination aus Basalinsulin und GLP-1-Rezeptoragonist in Frage (Abbildung 3-2). Dieser Auffassung ist der G-BA im Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung der FRC gefolgt, sodass eine Bewertung der FRC bei insulinnaiven Patienten, die bisher nur mit Metformin behandelt worden sind, entfällt [16]. Insulinnaive Patienten, die bisher eine OAD-Zweifachkombination erhalten haben und eine Intensivierung ihrer Therapie benötigen, befinden sich zwar auf der 4. Stufe des Therapiealgorithmus, können jedoch gemäß NVL zunächst mit einer BOT behandelt werden. Dieses Vorgehen zur Therapieintensivierung ist gemäß NVL einer Umstellung auf eine Kombination aus Basalinsulin und GLP-1-Rezeptoragonist mit der FRC vorzuziehen, da nur ein neuer Wirkstoff (das Verzögerungsinsulin) in das Therapieregime eingeführt wird, wohingegen bei einer Umstellung auf die FRC zwei neue Wirkstoffe (Insulin glargin und Lixisenatid) gleichzeitig in die Therapie eingeführt würden. Aufgrund der schlechteren Steuerbarkeit und des erhöhten Risikos für Arzneimittelinteraktionen ist dieses Vorgehen gemäß NVL nicht als medizinisch sachgerecht anzusehen. Zudem stellt die BOT mit nur einem zusätzlichen Wirkstoff die wirtschaftlichere Therapieoption dar. Die FRC stellt daher gemäß NVL für insulinnaive Patienten auch dann keine geeignete Therapieoption dar, wenn zuvor unter einer Kombinationstherapie mit zwei OAD keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielt werden konnte.

3.2.1.6 Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation der FRC ergibt sich aus der Fachinformation von Suliqua® gemäß dem Anwendungsgebiet der Zulassung:

„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.“

Aus der Definition des Anwendungsgebietes ergibt sich für die frühe Nutzenbewertung der FRC nach § 35a SGB V folgende Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet A („OAD-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 anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.

Gemäß der NVL ist Teilanwendungsgebiet A aufgrund der Tatsache, dass für die Behandlung von insulinnaiven Patienten in Form der BOT eine sowohl medizinisch sachgerechtere als auch wirtschaftlichere Therapieoptionen zur Verfügung steht, nicht für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V relevant (siehe Ausführungen unter Abschnitt 3.2.1). 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. Für letztere entfällt gemäß der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 16.06.2017 daher im vorliegenden Dossier eine Bewertung des Zusatznutzens [16].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Trotz eines breiten Behandlungsspektrums besteht in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 weiterhin ein großer therapeutischer Bedarf. Dieser ergibt sich aus den im Folgenden dargestellten Aspekten der Krankheit und der bestehenden Therapiemöglichkeiten:

Bei vielen Patienten mangelhafte Blutzuckerkontrolle

Eine adäquate Blutzuckerkontrolle ist gemäß NVL Diabetes mellitus Typ 2 ein zentrales Ziel der Diabetes-Therapie, um Komplikationen und Folgeerkrankungen vorzubeugen [8]. Als maßgeblicher Indikator für den Erfolg der Blutzuckerkontrolle wird der HbA1c-Wert angesehen, dessen prädiktiver Wert in prospektiven Langzeitstudien wie der *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) nachgewiesen wurde [17]. So war in dieser Studie jede Reduktion des HbA1c um einen Prozentpunkt mit einer Verringerung des Risikos für mikrovaskuläre Komplikationen um 37 % und für Myokardinfarkte um 14 % sowie einer Senkung der Gesamtmortalität um 21 % assoziiert [17].

Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz definiert die NVL einen Zielkorridor des HbA1c-Werts von 6,5 bis 7,5 %, der allerdings individuell an die Voraussetzungen des einzelnen Patienten angepasst werden soll [8]. Die *American Diabetes Association* (ADA) empfiehlt für die meisten Patienten einen HbA1c-Zielwert von $\leq 7\%$, wobei für bestimmte Patienten höhere oder niedrigere Werte sinnvoll sein können [3]. Mit den vorhandenen Therapieoptionen erreichen allerdings nur etwa zwei Drittel der Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 einen HbA1c $\leq 7,5\%$ [18]. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen hyperglykämischem Blutzuckerspiegel und des Risikos für Komplikationen und Folgeerkrankungen resultiert das weit verbreitete Defizit in der

Blutzuckerkontrolle einerseits in einer gesteigerten Morbidität und reduzierten Lebenserwartung für die Patienten und andererseits in hohen Gesundheitsausgaben bei der Behandlung der Folgeerkrankungen [19].

Patienten in Teilanwendungsgebiet A weisen unter einer Vortherapie mit Metformin in Kombination mit einem zweiten oralen Antidiabetikum keine ausreichende Blutzuckerkontrolle auf. Eine Intensivierung der Therapie, die eine ausreichende Blutzuckerkontrolle sicherstellen könnte, ist laut den Vorgaben der NVL derzeit nur in Form eines Wechsels auf ein insulinhaltiges Therapieregime möglich. Der Einführung von Insulin in die Therapie stehen jedoch häufig Nebenwirkungen entgegen. So geht eine Therapie mit Insulin 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 häufig erheblich beeinträchtigt und eine bedeutende Hürde für einen Wechsel des Therapieregimes bei unzureichender Blutzuckerkontrolle darstellt [3, 20].

Risiko für Hypoglykämien

Oftmals ist die größte Herausforderung bei der Diabetes-Therapie, bei adäquat niedriger Blutzuckereinstellung Hypoglykämien weitestgehend zu vermeiden [21]. Viele Antidiabetika, insbesondere Insulin und die Sulfonylharnstoffe, weisen jedoch aufgrund ihres Wirkmechanismus ein intrinsisches Risiko für Hypoglykämien auf [22]. Verschiedene Insulin-Therapieregime unterscheiden sich wiederum im jeweiligen Hypoglykämierisiko: Bei mehrmals täglicher Anwendung eines Bolusinsulins ist das Risiko, eine Hypoglykämie zu erleiden, z. B. höher als bei einmal täglicher Anwendung eines Bolusinsulins [23]. Die Symptome einer Hypoglykämie können unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Weniger schwere Unterzuckerungen lösen häufig Zittern, Unruhe, Aggressivität, Konzentrationsstörungen, Verlangsamung, Apathie und das Sehen von Doppelbildern aus [24]. Schwere Hypoglykämien resultieren hingegen häufig sogar in einer Bewusstlosigkeit. Das Risiko einer schweren Hypoglykämie wird dabei durch das Auftreten von nicht-schweren Hypoglykämien gesteigert [25]. Zudem steigt durch häufige hypoglykämische Episoden das Risiko langfristiger kognitiver Störungen bis hin zur Demenz [26].

Aufgrund der vielfältigen, teils sehr schwerwiegenden Symptome der Hypoglykämien stellt diese häufige Nebenwirkung einen der Hauptgründe für die oftmals schlechte Therapieadhärenz bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar, da Patienten aus Furcht vor Hypoglykämien ihre Medikation nicht in der notwendigen Intensivität durchführen. Dies erschwert eine optimale Blutzuckereinstellung und erhöht das Risiko diabetischer Folgekomplikationen [27, 28].

Gewichtszunahme

Viele Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind schon bei ihrer Diagnose übergewichtig ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) oder adipös ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) [29]. Da Übergewicht einen bedeutsamen Risikofaktor für Folge- und Begleiterkrankungen darstellt – es ist z. B. der wichtigste

Promoter des metabolischen Syndroms und unter anderem mit der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität assoziiert – ist die Gewichtskontrolle bzw. -abnahme ein wesentliches Therapieziel der Diabetes-Behandlung [8, 30]. Allerdings bergen viele Antidiabetika, insbesondere Insulin und die Sulfonylharnstoffe, das Risiko einer Gewichtszunahme [31, 32]. Diese Nebenwirkung ist ein weiterer Faktor, der dazu führen kann, dass eine Intensivierung der Diabetes-Therapie bei bestimmten Patienten nicht erfolgt [20, 31, 33]. Eine Gewichtsabnahme wirkt sich im Gegensatz dazu bei vielen Patienten positiv sowohl auf den glykämischen Status als auch auf Begleitscheinungen des Übergewichts wie einen erhöhten Blutdruck und pathologisch veränderten Lipidhaushalt aus [8, 34].

Komplexität der Therapie

Viele intensivierte Diabetes-Therapieregime zeichnen sich durch eine hohe Komplexität der Anwendung mit mehreren täglichen Injektionen und Blutzuckermessungen aus. Diese Komplexität verzögert häufig die Entscheidung für eine Intensivierung der Therapie und erschwert die Compliance der Patienten mit dem Medikationsplan [28]. Dies hat wiederum zur Folge, dass die Patienten keine adäquate Blutzuckerkontrolle erreichen und die Hospitalisierungsraten und Gesundheitskosten ansteigen [35]. Ausschlaggebend für die mangelnde Therapieadhärenz sind dabei häufig die Anzahl der Injektionen und die vorgeschriebenen Zeiten der Verabreichung, die häufig mit dem persönlichen Tagesablauf in Widerspruch stehen [28].

Einfluss der Therapie auf die Lebensqualität

Die Lebensqualität ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oftmals eingeschränkt. Die Krankheit selbst hat dabei insbesondere auf die körperliche Funktionsfähigkeit und das körperliche Wohlbefinden einen negativen Einfluss. Doch auch die Diabetes-Therapie selbst beeinflusst die Lebensqualität oftmals negativ, da die Anforderungen des Diabetes-Managements für viele Patienten eine tägliche Herausforderung darstellen. Insbesondere eine Intensivierung der Therapie von der anfänglichen Ernährungsumstellung über die Gabe oraler Arzneimittel hin zur Einführung von komplexen Insulin-Therapieregimen führen zu einer sukzessiven Reduktion der Lebensqualität [36]. Eine Therapie, die langfristig eine adäquate Blutzuckereinstellung sicherstellt und damit weitere Intensivierungen des Therapieregimes unnötig macht, kann daher einen signifikanten Beitrag zur Lebensqualität der Patienten leisten. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die Blutzuckerkontrolle mit einem wenig aufwendigen Therapieregime erzielt wird, das Hypoglykämien und Gewichtszunahme vermeidet.

Die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid ist nur bedingt geeignet, um den therapeutischen Bedarf insulinnaiver Patienten gemäß den Vorgaben der NVL zu erfüllen

Bei insulinnaiven Patienten, deren Blutzucker unter einer Therapie mit Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD nicht ausreichend reguliert werden kann, ist eine Intensivierung der Therapie laut Algorithmus der NVL nur durch den Wechsel auf ein

insulinhaltiges Therapieregime möglich [8]. Kombinationen mit drei OAD werden aufgrund des steigenden Risikos von unerwünschten Arzneimittelinteraktionen sowohl von DEGAM/AkdÄ als auch von DDG/DGIM kritisch gesehen [8]. Der Beginn der Insulintherapie sollte wiederum mit einem Therapieregime mit möglichst geringer Komplexität und angemessener Intensität erfolgen. Dementsprechend ist der Beginn einer BOT gemäß den Vorgaben der NVL für insulinnaive Patienten, deren Blutzucker mit einer Kombination aus Metformin und einem zweiten OAD nicht ausreichend reguliert werden konnte, als maßgebliche Form der Therapieintensivierung anzusehen. Intensivierte Insulintherapieformen, zu denen auch die Kombination eines Basalinsulins mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten zählt, sind hingegen gemäß NVL nicht geeignet, um ein Insulinregime zu beginnen.

Die Einführung von Insulin geht mit den bereits angesprochenen Risiken und Nebenwirkungen einher. Es besteht somit auch prinzipiell bei insulinnaiven Patienten, die erstmals mit einer BOT behandelt werden, ein therapeutischer Bedarf nach Behandlungsoptionen, mit denen eine verbesserte Blutzuckerkontrolle ohne die Nebenwirkungen der Insulintherapie realisiert werden kann. In klinischen Studien wurde z. B. nachgewiesen, dass die Kombination von Insulin mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten einige der Nebenwirkungen der Insulintherapie, insbesondere die Gewichtszunahme, mildern oder verhindern kann [14]. Dieser Effekt ist auch prinzipiell für die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid belegt [37]. Demgegenüber stehen praktische Gesichtspunkte, nach denen bei einer Behandlung mit der FRC aufgrund der notwendigen zusätzlichen Einnahme von Metformin drei blutzuckersenkende Wirkstoffe miteinander kombiniert werden. Die Therapie mit der FRC stellt also im Vergleich mit der klassischen BOT eine intensivere Therapieform dar, die für insulinnaive Patienten gemäß NVL oftmals nicht geeignet ist und mit einem erhöhten Risiko unerwünschter Arzneimittelinteraktionen einhergehen kann. Die FRC ist daher auf Grundlage der Vorgaben der NVL nur bedingt geeignet, um den therapeutischen Bedarf bei insulinnaiven Patienten, die mit Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD vorbehandelt waren, zu erfüllen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.3.1 Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland

Zur Schätzung der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland stehen Daten aus bevölkerungsbezogenen Surveys und Abrechnungsdaten einzelner Krankenkassen zur Verfügung

Die Größe der Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet A (OAD-Versagen) der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid wird in Abschnitt 3.2.4 anhand der Angaben zur Größe der Zielpopulation in vergleichbaren Anwendungsgebieten aus vorherigen Beschlüssen des G-BA zu Nutzenbewertungen in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 hergeleitet. Je nach Datensatz, Analysemethode und Erhebungszeitraum ergeben sich dabei unterschiedliche Angaben zur Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2. In einigen Untersuchungen zudem nicht zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 unterschieden, wobei nach aktueller Datenlage etwa 87 – 91 % aller Diabetes-Patienten einen Diabetes mellitus Typ 2 aufweisen [5]. Aufgrund der methodischen Abweichungen ist jede Schätzung der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland mit gewissen Unsicherheiten verbunden. Eine Vergleichbarkeit der Analysen ist i.d.R. nicht ohne weiteres möglich. Die Gesamtschau der Studien, die in den vergangenen 5 Jahren veröffentlicht wurden, deutet jedoch darauf hin, dass die Prävalenz des diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen in Deutschland zwischen 6,5 und 9,5 % beträgt, was einer Anzahl von 5,4 bis 7,9 Millionen Typ-2-Diabetes-Patienten entspricht (Tabelle 3-4).

Die Größe der Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet A (OAD-Versagen) der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid wird in Abschnitt 3.2.4 anhand der Angaben zur Größe der Zielpopulation in vergleichbaren Anwendungsgebieten aus vorherigen Beschlüssen des G-BA zu Nutzenbewertungen in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 hergeleitet.

Tabelle 3-4: Geschätzte Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland auf Grundlage epidemiologischer Studien der letzten 5 Jahre

Geschätzte Prävalenz des DM Typ 2	Patientenzahl	Quellen
6,5 % – 9,5 %	5.382.000 – 7.866.000	[38, 39]
DM: Diabetes mellitus		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-5: Schätzungen der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland (modifiziert nach [40])

Studie	Zeitraum	Stichprobe	Kriterium für Erfassung als Diabetesfall	Altersgruppe (Jahre)	N	Prävalenz Diabetes mellitus Typ 2 ^a
TK [38]	2006–2008	Alle zwischen 2006 und 2008 durchgängig Versicherten	Mindestens zwei ambulante oder eine stationäre ICD-kodierte Diagnose	0+	5,43 Mio.	Zwei ambulante oder eine stationäre Diagnose: 4,7 % (Alter ab 20: 5,8 %) Eine ambulante oder stationäre Diagnose: 6,5 %
DEGS1 [41]	2008–2011	Nationale Bevölkerungsstichprobe	Ärztl. Diabetesdiagnose oder Antidiabetika (Selbstangaben); HbA1c	18 – 79	7.080	7,2 %* DM
DIAB-CORE [42]	1997–2006	Metaanalyse bevölkerungsbezogener Regionalstudien	Selbstangaben, Medikation und ärztl. Diagnose	45 – 74	11.082	8,6 %*
GEDA [43]	2012–2013	Nationaler Telefonsurvey	Selbstangabe	18+	19.294	8,9 % DM
DIMDI-Datensatz [44]	2009–2010	Alle gesetzlich Versicherten, die mind. 365 Tage im Jahr GKV-versichert waren	ICD-kodierte Diagnose	0+	65 Mio.	6,9 % (2009)* 7,1 % (2010)*
AOK Baden-Württemberg [45]	2007–2010	Alle zwischen 2007 und 2010 für mind. ein Jahr Versicherten	ICD-kodierte Diagnose	0+	Ø 3,5 Mio.	6,6 % (2007) 7,4 % (2008) 8,0 % (2009) 8,6 % (2010)
Versorgungsatlas [39]	2009–2015	Alle gesetzlich Versicherten, die mind. einen Arztkontakt hatten	ICD-kodierte Diagnose	0+	Ø 69,5 Mio.	8,5 % (2009)* 8,7 % (2010)* 9,0 % (2011)* 9,2 % (2012)* 9,3 % (2013)* 9,4 % (2014)* 9,5 % (2015)*
TK: Techniker Krankenkasse; DM: Diabetes mellitus; DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland; DIAB-CORE: <i>Diabetes Collaborative Research of Epidemiologic Studies</i>; GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell; DIMDI: Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information; AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; GKV: gesetzliche Krankenkasse ^aIn den Studien DEGS1 und GEDA ist die Gesamtprävalenz von Diabetes mellitus Typ 1 und 2 angegeben *Diabetesprävalenz standardisiert auf die deutsche Standardbevölkerung.						

Anhand eines bundesweiten Datensatzes der Techniker Krankenkasse (TK), der die Daten von 5,43 Millionen Versicherten beinhaltet, wurde die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 von Wilke et al. geschätzt [38]. Als Typ-2-Diabetiker wurden dabei alle Versicherten mit mindestens zwei ambulanten (in zwei verschiedenen Quartalen) oder einer stationären Diabetes-Diagnose (ICD-10-Code: E11) in den Jahren 2006 bis 2008 (Bundesversicherungsamt-(BVA-)Kriterien) gewertet. Auf Grundlage dieser Kriterien ergab sich eine Gesamtprävalenz von 4,7 % und bei Patienten, die älter waren als 20 Jahre, eine Prävalenz von 5,8 %. In einer Szenarioanalyse, in der alle Patienten mit einer ambulanten oder stationären Diabetes-Diagnose nach ICD-Code E11 im Beobachtungszeitraum als Typ-2-Diabetiker gewertet wurden, ergab sich eine Gesamtprävalenz von 6,5 % [38].

Die DEGS1 ist die erste Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, in deren Rahmen zwischen den Jahren 2008 und 2011 vom Robert Koch Institut von 7.080 Personen im Alter zwischen 18 und 79 Jahren in standardisierten, computergestützten ärztlichen Interviews Angaben zur Diagnose eines Diabetes und der Einnahme von Antidiabetika erhoben wurden. Es ergab sich eine Lebenszeitprävalenz des Diabetes mellitus von 7,2 %. Dabei wurden 1,1 % der Diabetes-Fälle (dies entspricht einer Prävalenz von rund 0,1 % in der Gesamtbevölkerung) in der Studie als Fälle von Diabetes mellitus Typ 1 und 16,8 % der Diabetes-Fälle bei Frauen (Prävalenz von 1,2 % in der weiblichen Gesamtbevölkerung) als Schwangerschaftsdiabetes identifiziert [41].

Der DIAB-CORE-Verbund führte eine Metaanalyse von sechs bevölkerungsbezogenen Regionalstudien durch, bei der regionale Unterschiede in der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 zusammengefasst wurden. Im Alterssegment zwischen 45 und 74 Jahren ergab sich eine auf die deutsche Standardbevölkerung standardisierte Prävalenz von 8,6 % [42].

Das RKI untersuchte die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 auch im Rahmen der GEDA-Studie (Gesundheit in Deutschland aktuell), bei der zwischen 2012 und 2013 insgesamt 19.294 Personen im Alter über 18 Jahren telefonisch zu ihrem Gesundheitszustand befragt wurden. Dabei gaben 8,9 % der Befragten an, dass bei ihnen schon einmal Diabetes mellitus diagnostiziert wurde. Bei 7,7 % der Befragten war die Diabetes-Diagnose innerhalb von 12 Monaten vor der Befragung gestellt worden [43].

Das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) stellte mit der Datentransparenzverordnung 2012 krankenkassenübergreifende Daten zur kodierten Diagnose des Diabetes mellitus Typ 2 zur Verfügung. Der Datensatz beinhaltete die ICD-kodierten Angaben von 65 Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland aus den Jahren 2009 und 2010. Eine Auswertung des Datensatzes ergab, dass die Prävalenz des diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 bei den gesetzlich Versicherten 2009 6,9 % und 2010 7,1 % betrug [44].

Ebenfalls ICD-kodierte Diagnosedaten wurden von Boehme et al. bei den Versicherten der AOK Baden-Württemberg für die Jahre 2007 bis 2010 ausgewertet. Es ergaben sich mit den Jahren ansteigende Prävalenzzahlen: Während im Jahr 2007 6,6 % der Versicherten eine Typ-2-Diabetes-Diagnose aufwiesen, waren es im Jahr 2010 bereits 8,6 % [45].

Die derzeit aktuellsten Daten verwendet das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI) bei der Erstellung seines Versorgungsatlasses [39]. Ausgewertet wurden Daten der Jahre 2009 bis 2015, wobei jeweils alle Personen erfasst wurden, die laut der vertragsärztlichen Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V im jeweils betrachteten Jahr mindestens einen Arztkontakt hatten (sogenannte VDX-Daten). Die Identifizierung der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 erfolgte dann anhand der ICD-kodierten Diagnosen. Es ergab sich für das Jahr 2015, aus dem die jüngsten Daten stammen, eine standardisierte Prävalenz des diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 von 9,5 %. In den vorherigen Jahren wurden deutlich niedrigere Prävalenzen festgestellt: 2009 betrug die standardisierte Prävalenz noch 8,5 % [39].

Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2

Ältere Menschen erkranken häufiger an Diabetes mellitus Typ 2 als jüngere Menschen. Im Alter unter 40 Jahren ist die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland marginal; erst ab einem Alter von ungefähr 50 Jahren nimmt die Prävalenz deutlich zu [39]. Die im ZI-Versorgungsatlas dargestellte Analyse der VDX-Daten aus 2015 zeigt, dass die Prävalenz sowohl bei Männern als auch bei Frauen im Alter zwischen 80 und 85 Jahren am höchsten ist [39].

In älteren Datensätzen wurde hingegen lediglich bei Frauen eine Verschiebung der Maximal-Prävalenz hin zu höheren Altersklassen festgestellt. So ist im DIMDI-Datensatz von 2010 bei Frauen die Prävalenz im Alter zwischen 90 und 99 Jahren am höchsten; im VDX-Datensatz aus 2009 liegt bei Frauen die höchste Prävalenz im Alter zwischen 85 und 90 Jahren vor [39, 44]. Insgesamt sind Männer häufiger von Diabetes mellitus Typ 2 betroffen als Frauen. Nur in den höchsten Alterssegmenten können Frauen häufiger betroffen sein als Männer [39].

3.2.3.2 Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland

Das ZI macht im Versorgungsatlas auch Angaben zur Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland in den Jahren 2012 bis 2014 [39]. Ein Patient wurde dann als inzident angesehen, wenn in einem Quartal des jeweils betrachteten Jahres die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 (ICD-Code E11) gestellt wurde, diese Diagnose in mindestens einem der drei darauffolgenden Quartale durch einen weiteren Eintrag bestätigt wurde und in keinem der drei vorangegangenen Kalenderjahre eine Diabetes-Diagnose (ICD-Codes E10 bis E14) vorgelegen hatte. Zur Bestätigung der Erstdiagnose war dabei der Eintrag „unspezifizierter Diabetes mellitus“ (ICD-Code E14) ausreichend. Die Anzahl der so identifizierten inzidenten Fälle wurde dann zu der Population unter Risiko des jeweiligen Jahres, d. h. der Gesamtstichprobe abzüglich derjenigen Personen, bei denen bereits zuvor Diabetes mellitus diagnostiziert worden war, ins Verhältnis gesetzt. Auf Basis dieser Kriterien wurden im Jahr 2014 499.305 inzidente Typ-2-Diabetiker in der Stichprobe, die ca. 69,7 Millionen gesetzlich Versicherte umfasste, identifiziert. Daraus ergab sich für Personen mit einem Alter über 40 Jahre eine standardisierte Inzidenzrate von 1,5 % [39].

Eine weitere Schätzung der Inzidenz wurde von Tamayo et al. auf Basis des DIMDI-Datensatzes vorgelegt. Die Inzidenz wurde dabei für das Jahr 2010 anhand der Veränderung

der Prävalenz über den in der Studie betrachteten Zeitraum (2009–2010) sowie die Mortalität von Personen mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 berechnet. Diese Schätzung ergab für Personen mit einem Alter über 40 Jahren standardisierte Inzidenzraten von 13 pro 1000 Patientenjahren für Frauen und 16 pro 1000 Patientenjahren für Männer [44].

Tabelle 3-6: Geschätzte Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland bei Personen mit einem Alter über 40 Jahren

Inzidenz DM Typ 2 gesamt	Inzidenz DM Typ 2 Männer	Inzidenz DM Typ 2 Frauen	Quellen
1,5 %	1,6 %	1,3 %	[39, 44]
DM: Diabetes mellitus			

3.2.3.3 Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Für die Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland zeigen verschiedene Studien übereinstimmend, dass die Prävalenz in den letzten Jahren stetig zugenommen hat [39, 44, 45]. Gleichzeitig deuten die Daten des ZI-Versorgungsatlas auf eine gleichbleibende oder sinkende Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 hin, sodass die Rate der Neuerkrankungen in Deutschland möglicherweise ein Plateau erreicht hat [39]. Für die Inzidenz sind daher in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen der vom ZI für das Jahr 2014 festgestellten Inzidenzrate von 1,5 % zu erwarten (Tabelle 3-7). Da Diabetes mellitus Typ 2 jedoch eine chronische Erkrankung ist, die meist lebenslang bestehen bleibt, ist davon auszugehen, dass die Prävalenz der Krankheit in Zukunft trotzdem weiter steigen wird [39].

Eine langfristige Prognose der Entwicklung der Prävalenz des Diabetes mellitus (alle Typen) findet sich im Diabetes-Atlas der *International Diabetes Federation* (IDF) [5]. Demnach geht die IDF für den Zeitraum von 2017 bis 2045 für Deutschland im Alterssegment zwischen 20 und 79 Jahren von einer Steigerung der Diabetes-Prävalenz von 12,2 auf 13,7 % aus, wobei in diesen Angaben die Dunkelziffer des undiagnostizierten Diabetes mellitus bereits enthalten ist [5]. Aufgrund der prognostizierten Abnahme der Bevölkerung zwischen 20 und 79 Jahren von 61,3 auf 53,4 Millionen Personen bis 2040 entspricht dies einer Abnahme der Anzahl der Diabetes-Patienten von 7,5 auf 7,3 Millionen in diesem Alterssegment [5].

Unter der Annahme einer linearen Entwicklung der Diabetes-Prävalenz lässt sich die Wachstumsrate der Patientenzahl über den Zeitraum $t_0 = 2017$ bis $t = 2045$ des Diabetes mellitus aus den Daten des IDF-Atlas nach der Formel

$$\text{Wachstumsrate} = \left(\frac{\text{Patientenzahl}(t)}{\text{Patientenzahl}(t_0)} \right)^{\frac{1}{t-t_0}} - 1 = \left(\frac{7.303.500}{7.476.800} \right)^{\frac{1}{28}} - 1 = -0,08 \%$$

berechnen. Es ergibt sich eine jährliche Wachstumsrate der absoluten Patientenzahl von ca. -0,08 %, d. h. laut Prognose der IDF wird die absolute Anzahl der Diabetes-Patienten in Deutschland bis 2015 um durchschnittlich 0,08 % jährlich sinken. Die Rate der Veränderung der Gesamtbevölkerung im Alter zwischen 20 und 79 Jahren lässt sich auf dieselbe Art bestimmen. Demnach prognostiziert die IDF eine Reduktion der Bevölkerungszahl um jährlich 0,49 %. Für den Zeitraum zwischen 2015 und 2022 lassen sich aus diesen beiden Angaben für jedes Jahr die erwartete Prävalenz des Diabetes mellitus bestimmen. Unter der Annahme, dass es sich bei 89 % aller Diabetes-Fälle um Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 handelt, ergeben sich dann die nachfolgend prognostizierten Prävalenzen der nächsten 5 Jahre (Tabelle 3-7). Auf Basis der IDF-Prognose ist demnach mit einem Anstieg der Prävalenz von ca. 12,2 % im Jahr 2017 auf ca. 12,4 % im Jahr 2022 zu rechnen.

Tabelle 3-7: Prognostizierte Entwicklung der Prävalenz und der Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland (eigene Berechnungen auf Grundlage von [5, 39])

Jahr	Patientenzahl DM (Alter 20–79 Jahre)	Patientenzahl DM Typ 2 (Alter 20–79 Jahre)	Bevölkerung (Alter 20–79 Jahre)	Prävalenz DM (Alter 20–79 Jahre)	Prävalenz DM Typ 2 (Alter 20–79 Jahre)	Inzidenz DM Typ 2
2017	7.476.800	6.654.352	61.314.000	12,2%	10,9%	1,5 %
2018	7.470.819	6.649.029	61.013.561	12,2%	10,9%	1,5 %
2019	7.464.842	6.643.709	60.714.595	12,3%	10,9%	1,5 %
2020	7.458.870	6.638.394	60.417.093	12,3%	11,0%	1,5 %
2021	7.452.903	6.633.084	60.121.050	12,4%	11,0%	1,5 %
2022	7.446.941	6.627.777	59.826.457	12,4%	11,1%	1,5 %

DM: Diabetes mellitus

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid in Kombination mit Metformin, wenn Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert, davon:	68.489 – 83.372	59.059 – 71.893
a1) Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ¹	43.353 – 52.775	37.384 – 45.508
a2) Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung ¹	25.135 – 30.598	21.675 – 26.385
¹ Operationalisierung entsprechend der Einschlusskriterien der Studie EMPA-REG Outcome [46, 47].		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Teilanwendungsgebiet A („OAD-Versagen“) umfasst Patienten, die unter einer Therapie mit Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD keine ausreichende Kontrolle ihres Blutzuckers erreichen. Diese Patientenpopulation wurde bereits in vorangegangenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung quantifiziert, sodass für die Nutzenbewertung der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid auf diese Verfahren referenziert werden kann. Berücksichtigt werden muss dabei allerdings das spezifische Anwendungsgebiet von Suliqua®, das eindeutig vorschreibt, dass die FRC nach nicht ausreichendem Ansprechen auf Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD nur in Kombination mit Metformin angewendet werden darf [12].

Der Wirkstoff Lixisenatid wurde vom G-BA bereits als Monopräparat im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet und ist in Kombination mit zwei weiteren OAD für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Patienten zugelassen, die auf eine Kombinationstherapie mit zwei OAD nicht ausreichend angesprochen haben [48, 49]. Entsprechend hat der G-BA im Beschluss zu Lixisenatid ein Teilanwendungsgebiet B definiert, das dem Teilanwendungsgebiet A der FRC weitgehend entspricht (Tabelle 3-9). Laut Beschluss beträgt die Anzahl der gesetzlich krankenversicherten Patienten in diesem Teilanwendungsgebiet **62.400 Patienten** [48].

Eine weitere Quantifizierung der Patienten, die auf eine Kombinationstherapie mit zwei OAD nicht ausreichend ansprechen und deren Therapie anschließend mit einem dritten blutzuckersenkenden Arzneimittel intensiviert wird, hat der G-BA im Beschluss zum Wirkstoff Canagliflozin vorgelegt [50]. Das in diesem Beschluss festgelegte Teilanwendungsgebiet D von Canagliflozin entspricht ebenfalls annähernd dem Teilanwendungsgebiet A der FRC mit Suliqua® (Tabelle 3-9). Auf Grundlage dieses Beschlusses beträgt die Anzahl der gesetzlich krankenversicherten Patienten in diesem Teilanwendungsgebiet **77.400 Patienten** [50].

Tabelle 3-9: Definition der Teilanwendungsgebiete und Größe der Zielpopulation für die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid und in den Beschlüssen zu Lixisenatid und Canagliflozin

Verfahren	Definition des relevanten Teilanwendungsgebiets	Größe der GKV-Zielpopulation
FRC Insulin glargin/Lixisenatid	In Kombination mit Metformin, wenn Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert	59.059 – 71.893 Patienten
Lixisenatid [48]	Add-on-Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken	62.400 Patienten
Canagliflozin [50]	In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	77.400 Patienten

Sowohl bei Lixisenatid als auch bei Canagliflozin sind in dem jeweils relevanten Teilanwendungsgebiet gemäß Definition des G-BA auch Patienten enthalten, die keine Kombinationstherapie mit Metformin, sondern eine Kombination aus zwei anderen OAD erhalten und unter dieser keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen. Diese Patienten liegen nicht im Anwendungsgebiet der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid, da die FRC

gemäß Zulassung Metformin stets als einen Bestandteil der Vortherapie sowie als Bestandteil der Behandlung mit der FRC voraussetzt [12]. Dies deutet darauf hin, dass die zitierten Beschlüsse die Anzahl der Patienten in Teilanwendungsgebiet A der FRC überschätzen.

Anhand der Angaben in den Beschlüssen zur Größe der Zielpopulationen, die unter einer Therapie mit einem OAD keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, lässt sich jedoch der Anteil der Patienten, die unter einer Therapie mit Metformin und einem zweiten OAD keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, näherungsweise abschätzen:

Laut dem G-BA-Beschluss zu Lixisenatid erhalten von den Patienten, die unter einer Vortherapie mit einem OAD keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, 634.600 Patienten Metformin und 35.900 Patienten einen Sulfonylharnstoff [48]. Der Anteil der Patienten, die mit Metformin allein keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, an der Gesamtzahl der Patienten, die mit nur einem OAD keine ausreichende Kontrolle ihres Blutzuckers erreichen, beträgt demnach $634.600 / (634.600 + 35.900) = 94,6 \%$. Unter der Annahme, dass der Anteil von Metformin-haltigen Therapieregimen bei den 62.400 Patienten, die unter einer Therapie mit zwei OAD keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, ebenfalls annähernd 94,6 % ist, ergibt sich in Teilanwendungsgebiet A der FRC daher eine Größe der Zielpopulation von ca. $62.400 * 94,6 \% = 59.059$ Patienten.

Laut dem G-BA-Beschluss zu Canagliflozin erhalten von den Patienten, die unter einer Therapie mit einem OAD keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, 468.700 Patienten Metformin und 35.900 Patienten ein anderes OAD [50]. Der Anteil der Patienten, die mit Metformin allein keine ausreichende Kontrolle ihres Blutzuckers erreichen, an der Gesamtzahl der Patienten, die mit nur einem OAD keine ausreichende Kontrolle ihres Blutzuckers erreichen, beträgt demnach $468.700 / (468.700 + 35.900) = 92,9 \%$. Unter der Annahme, dass der Anteil von Metformin-haltigen Therapieregimen bei den 77.400 Patienten, die laut dem Beschluss unter einer Therapie mit zwei OAD keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, ebenfalls annähernd 92,9 % ist, ergibt sich in Teilanwendungsgebiet A der FRC eine Größe der Zielpopulation von ca. $77.400 * 92,9 \% = 71.893$ Patienten.

Da die Beschlüsse des G-BA für die Größe der Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet A der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid unterschiedliche Angaben machen, wird eine Spanne für die Größe der Zielpopulation angegeben. Diese trägt den Unsicherheiten in der Bestimmung der Größe der Zielpopulation Rechnung. Gemäß den Schätzungen auf Grundlage der bisherigen G-BA-Beschlüsse beträgt die Größe der Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet A demnach **59.059 bis 71.893 Patienten**.

Die Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet A wird weiter aufgeteilt in Patienten mit und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, da für diese Patienten jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt wurden (vgl. Abschnitt 3.1.1). Zur Häufigkeit kardiovaskulärer Begleiterkrankungen bei Diabetes mellitus Typ 2 liegt eine Studie aus dem Jahr 2014 vor, die bereits im Nutzenbewertungsverfahren von Empagliflozin zur Abschätzung des Anteils von Typ-2-Diabetikern mit manifester kardiovaskulärer

Erkrankung herangezogen wurde [51, 52]. Demnach beträgt der Anteil der Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung an der Gesamtpopulation der Typ-2-Diabetiker 36,7 %. Auf Grundlage dieses Anteils ergeben sich in Teilanwendungsgebiet A für die Größe der Zielpopulation a1) demnach **37.384 bis 45.508 Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung** und für die Größe der Zielpopulation a2) **21.675 bis 26.385 Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung**.

Die in Tabelle 3-8 gemachten Angaben zur Gesamtgröße der Zielpopulation (inklusive nicht gesetzlich krankenversicherter Patienten) errechnen sich aus den Angaben zur Anzahl der gesetzlich krankenversicherten Patienten gemäß den genannten G-BA-Beschlüssen und dem Anteil der gesetzlich Krankenversicherten, der im Jahr 2016 86,2 % (71,4 Millionen gesetzlich Versicherte bei 82,8 Millionen Einwohnern Deutschlands) betrug [53, 54].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid in Kombination mit Metformin, wenn Metformin in Kombination mit einem zweiten OAD den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert	a1) Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ¹	Zusatznutzen nicht belegt	37.384 – 45.508
	a2) Patienten mit manifester kardiovaskuläre Erkrankung ¹	Zusatznutzen nicht belegt	21.675 – 26.385
¹ Operationalisierung entsprechend der Einschlusskriterien der Studie EMPA-REG Outcome [46, 47].			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-10 ergeben sich aus den in Abschnitt 3.2.1.6 dargestellten Überlegungen zur Größe der Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet A und dem Anteil der

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulärer Begleiterkrankung sowie der Ableitung des Zusatznutzens in Modul 4A des vorliegenden Dossiers.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes sowie zum therapeutischen Bedarf stammen aus vorherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 und den darin zitierten Quellen. Zudem wurden Informationen zum Krankheitsbild sowie zur Therapie und Diagnostik aus der Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2 entnommen.

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 basieren auf dem Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2018 der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Diabetes Hilfe sowie den dort genannten Quellen [40]. Weitere herangezogene Quellen waren der Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, in dessen Rahmen im Februar 2017 ein Bericht zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus veröffentlicht wurde [39], sowie die 8. Edition des Diabetes-Atlas der *International Diabetes Federation* (IDF) [5].

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde ausgehend von den Angaben in vorherigen Beschlüssen des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 bestimmt. Die Angaben in den Beschlüssen wurden falls nötig durch Angaben aus der zugehörigen Bewertung des IQWiG und durch Angaben aus den Dossiers der jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer ergänzt.

Maßgeblich für die Bestimmung der Zielpopulation waren dabei insbesondere die Beschlüsse zu den mit der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid vergleichbaren Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen Lixisenatid und Insulin degludec/Liraglutid [48, 55]. Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung wurde Angaben aus dem Verfahren zum Wirkstoff Empagliflozin herangezogen [52, 56]. Die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung wurde auf Grundlage der aktuellen, vom Bundesministerium für Gesundheit herausgegebenen „Kennzahlen und Faustformeln“ zur gesetzlichen Krankenversicherung errechnet [53].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Kellerer M, Häring HU (2011): Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; S. 73.
2. Badenhoop K, Ramos-Lopez E, Weyrich P (2011): Klassifikation und Genetik. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; S. 51.
3. Marathe PH, Gao HX, Close KL (2017): American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. J Diabetes; 9(4):320-4.
4. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Gözl S, Martin S (2011): S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. [Zugriff: 7. November 2017]. URL.
5. International Diabetes Federation (2017): IDF Diabetes Atlas, 8th Edn. . [Zugriff: 11. Dezember 2017]. URL: <http://www.diabetesatlas.org>.
6. Lankisch M, Futh R, Schotes D, Rose B, Lapp H, Rathmann W, et al. (2006): High prevalence of undiagnosed impaired glucose regulation and diabetes mellitus in patients scheduled for an elective coronary angiography. Clin Res Cardiol; 95(2):80-7.
7. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, et al. (2007): Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. Heart; 93(1):72-7.
8. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien (2014): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. [Zugriff: 9. März 2017]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Typ-2_Therapie-lang_Apr_2014.pdf.
9. Schleicher E, Landgraf R (2011): Diagnose und Differenzialdiagnose. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; S. 86.
10. Grossschadl F, Freidl W, Stronegger WJ, Burkert NT, Muckenhuber J, Rasky E (2014): [Analysis of type 2 diabetes-induced late effects based on administrative data of social insurance in Austria and implications for the evaluation of the DMP diabetes

- mellitus]. (Analyse Diabetes mellitus Typ 2-induzierter Spätfolgen auf Basis von Routinedaten der Sozialversicherung in Österreich und Implikationen zur Evaluierung des DMP Diabetes mellitus.). Wien Med Wochenschr; 164(15-16):313-9.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten. [Zugriff: 7. November 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-430/AM-RL-III_Verordnungserschraenkungen_2016-10-25.pdf.
 12. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Suliqua® 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung / Suliqua® 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Oktober 2017 [Zugriff: 5. Januar 2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 13. Bretzel RG (2011): Behandlung mit Insulin. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; S. 192.
 14. Nauck M, Wilhelm B (2017): [Why is a combination of basal insulin with a GLP-1 receptor agonist useful in many patients with type 2 diabetes?]. (Warum ist eine Kombination von Basalinsulin mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten bei vielen Patienten mit Typ-2-Diabetes sinnvoll?). MMW Fortschr Med; 159(Suppl 5):7-15.
 15. Freichel M, Mengel K (2017): Antidiabetika. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W, Klauber J: Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin: Springer-Verlag GmbH; S. 299.
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AMNutzenV Beratungsanforderung 2017-B-051 vom 29. August 2017.
 17. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. (2000): Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ; 321(7258):405-12.
 18. Lottmann K, Klein S, Bless HH, Kierhofer J, Hocker M, Jacob S (2015): Type 2 Diabetes in Germany: Prevalence and Healthcare, Results from a Delphi Survey. Diabetes, Stoffwechsel und Herz; 24(3):159-64.
 19. Shetty S, Secnik K, Oglesby AK (2005): Relationship of glycemic control to total diabetes-related costs for managed care health plan members with type 2 diabetes. J Manag Care Pharm; 11(7):559-64.
 20. Kunt T, Snoek FJ (2009): Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. Int J Clin Pract Suppl; (164):6-10.
 21. Mezquita-Raya P, Reyes-Garcia R, Moreno-Perez O, Munoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martinez JJ, et al. (2013): Position statement: hypoglycemia management in patients with diabetes mellitus. Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Endocrinol Nutr; 60(9):517 e1-e18.
 22. Kern W (2011): Hypoglykämie. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; S. 346.

23. Raccach D, Haak TJ, Huet D, Monnier L, Robertson D, Labard P, et al. (2012): Comparison of stepwise addition of prandial insulin to a basal-bolus regimen when basal insulin is insufficient for glycaemic control in type 2 diabetes: results of the OSIRIS study. *Diabetes Metab*; 38(6):507-14.
24. Alberti KG (2002): Have we got the new diagnostic criteria for diabetes and impaired glucose states right? Almost. *Curr Diab Rep*; 2(1):1-2.
25. Cryer PE (2008): Hypoglycemia: still the limiting factor in the glycemic management of diabetes. *Endocr Pract*; 14(6):750-6.
26. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV (2009): Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*; 301(15):1565-72.
27. Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA, Hanefeld M, Monnier L, Owens DR, et al. (2005): Postprandial glucose regulation: new data and new implications. *Clin Ther*; 27 Suppl B:S42-56.
28. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM (2012): Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*; 29(5):682-9.
29. Inzucchi SE (2012): Clinical practice. Diagnosis of diabetes. *N Engl J Med*; 367(6):542-50.
30. Berg A, Bischoff SC, Colombo-Benkmann M, Ellrott T, Hauner H, Heintze C, et al. (2014): S3-Leitlinie Prävention und Therapie der Adipositas. [Zugriff: 8. November 2017]. URL.
31. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI (2010): Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*; 303(14):1410-8.
32. Nauck MA (2011): Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med*; 124(1 Suppl):S3-18.
33. Peyrot M, Skovlund SE, Landgraf R (2009): Epidemiology and correlates of weight worry in the multinational Diabetes Attitudes, Wishes and Needs study. *Curr Med Res Opin*; 25(8):1985-93.
34. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. (2016): 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*; 252:207-74.
35. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS (2005): Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*; 43(6):521-30.
36. Rubin RR, Peyrot M (1999): Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*; 15(3):205-18.
37. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, et al. (2016): Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care*; 39(11):2026-35.
38. Wilke T, Ahrendt P, Schwartz D, Linder R, Ahrens S, Verheyen F (2013): [Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Germany: an analysis based on 5.43

- million patients]. (Inzidenz und Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland.). Dtsch Med Wochenschr; 138(3):69-75.
39. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J (2017): Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. [Zugriff: 8. November 2017]. URL: www.versorgungsatlas.de.
40. Jacobs E, Rathmann W (2017): Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. In: Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Hilfe: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes. Mainz: Kirchheim + Co; S. 9.
41. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C (2013): [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. (Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz; 56(5-6):668-77.
42. Schipf S, Werner A, Tamayo T, Holle R, Schunk M, Maier W, et al. (2012): Regional differences in the prevalence of known Type 2 diabetes mellitus in 45-74 years old individuals: results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). Diabet Med; 29(7):e88-95.
43. Robert Koch-Institut (2014): Diabetes mellitus. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012" (Stand: 25.10.2014). [Zugriff: 8. November 2017]. URL: www.rki.de/geda.
44. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuss OS, Rathmann W (2016): The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany. Dtsch Arztebl Int; 113(11):177-82.
45. Boehme MW, Buechele G, Frankenhauser-Mannuss J, Mueller J, Lump D, Boehm BO, et al. (2015): Prevalence, incidence and concomitant co-morbidities of type 2 diabetes mellitus in South Western Germany--a retrospective cohort and case control study in claims data of a large statutory health insurance. BMC Public Health; 15:855.
46. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. (2015): Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med; 373(22):2117-28.
47. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. (2016): Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med; 375(4):311-22.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lixisenatid vom 5. September 2013. [Zugriff: 9. März 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1903/2014-01-23_AM-RL-XII_Lixisenatid_2013-03-15-D-061_TK_BAnz.pdf.
49. sanofi-aventis groupe (2017): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Lyxumia®. [Zugriff: 5. Januar 2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Canagliflozin vom 4. September 2014. [Zugriff: 8. November

- 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2061/2014-09-04_AM-RL-XII_Canagliflozin_2014-03-15-D-101_BAnz.pdf.
51. Wilke T, Groth A, Fuchs A, Seitz L, Kienhofer J, Lundershausen R, et al. (2014): Real life treatment of diabetes mellitus type 2 patients: an analysis based on a large sample of 394,828 German patients. *Diabetes Res Clin Pract*; 106(2):275-85.
52. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (2016): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3D Empagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. [Zugriff: 7. November 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1372/2016-02-26_Modul3D_Empagliflozin.pdf.
53. Bundesministerium für Gesundheit (2017): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand Juli 2017. [Zugriff: 7. November 2017]. URL.
54. Statistisches Bundesamt (2017): Pressemitteilung vom 27. Januar 2017 – 33/17. [Zugriff: 7. November 2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_033_12411pdf.pdf?blob=publicationFile.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec/Liraglutid vom 15. Oktober 2015. [Zugriff: 9. November 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2358/2015-10-15_AM-RL-XII_Insulin-degludec_Liraglutid_2015-05-15-D-165_BAnz.pdf.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Empagliflozin vom 1. September 2016. [Zugriff: 9. März 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf.	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf.
--	---	------------------	--	---

Vergleichstherapie)			Spanne)	Spanne)
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert				
Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid + Metformin				
FRC Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/ 1.000 mg) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich, 2x – 3x täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin				
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml <i>Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich, 1x – 2x täglich	365	1
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/ 1.000 mg) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre	kontinuierlich, 2x – 3x täglich	365	1

	Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin, wenn Humaninsulin + Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; NPH-Insulin kombiniert mit Bolusinsulin, z. B. INSUMAN® Comb) 100 I.E./ml <i>Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich, 2x täglich	365	1
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert				
Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid + Metformin				
FRC Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/1.000 mg) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden	kontinuierlich, 2x – 3x täglich	365	1

	Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Empagliflozin				
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich, 1x – 2x täglich	365	1
Empagliflozin (Jardiance®) Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Liraglutid				
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich; 1x – 2x täglich	365	1
Liraglutid (Victoza®) Injektionslösung in Fertigpen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus	kontinuierlich, 1x täglich	365	1

	Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin, wenn Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; NPH-Insulin kombiniert mit Bolusinsulin, z. B. INSUMAN® Comb) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertipen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich, 2x täglich	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1-8]

Grundlegend handelt es sich beim Diabetes mellitus Typ 2 um eine chronische Erkrankung, die einer kontinuierlichen, antidiabetischen Therapie bedarf und bei der entsprechende Arzneimittel kontinuierlich angewendet werden müssen. Mit Ausnahme der GLP-1-Rezeptoragonisten (u. a. Albiglutid oder Dulaglutid [9, 10]), die 1x wöchentlich zu applizieren sind, ist bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 eine tägliche Einnahme von blutzuckersenkenden Arzneimitteln (hier: Metformin bzw. Empagliflozin oder Liraglutid) bzw. tägliche Gabe von Humaninsulin erforderlich, wobei sich die tägliche Applikationsfrequenz dieser Arzneimittel unterscheidet.

Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®)

Entsprechend der Fachinformation soll die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®) einmal täglich vor einer Mahlzeit injiziert werden. Nach Auswahl der am besten geeigneten Mahlzeit wird die FRC (Suliqua®) vorzugsweise täglich vor der gleichen Mahlzeit injiziert. Die FRC (Suliqua®) wird subkutan in den Bauch, den Bereich des Deltamuskels oder den Oberschenkel injiziert. Die Injektionsstellen müssen innerhalb des gleichen Bereichs (Bauch, Deltamuskel oder Oberschenkel) von Injektion zu Injektion gewechselt werden, um das Risiko einer Lipodystrophie zu reduzieren [1].

Metformin

Die Fachinformation von Metformin sieht in der Kombinationstherapie mit NPH-Insulin bzw. mit der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid eine zwei- bis dreimal tägliche orale Einnahme von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid vor. Bei Patienten, die hohe Dosierungen von Metforminhydrochlorid einnehmen (2 bis 3 g täglich), können zwei Filmtabletten mit je 500 mg Metforminhydrochlorid durch eine Filmtablette mit 1.000 mg ersetzt werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid verteilt auf 3 Einnahmen [2-4].

Humaninsulin im Rahmen einer BOT (NPH-Insulin), in Kombination mit Liraglutid sowie im Rahmen einer CT (Mischinsulin)

Laut Fachinformation liegt kein festes Dosierschema für die Therapie mit Humaninsulin vor, jedoch variiert der durchschnittliche Insulinbedarf an Humaninsulin zwischen 0,5 I.E./kg/Tag und 1,0 I.E./kg/Tag [5]. Die Injektionshäufigkeit von Humaninsulin ist dabei individuell vom Arzt und insbesondere in Abhängigkeit des Therapieregimes festzulegen. Im Rahmen einer basalunterstützten oralen Insulintherapie (BOT) erfolgt abhängig von der Wirkdauer der Insulinzubereitung eine ein- bis zweimal tägliche Gabe von NPH-Insulin [11-13]. Für die konventionelle Insulintherapie empfiehlt die NVL Diabetes mellitus Typ 2 eine zweimal tägliche Injektion mit Mischinsulin (NPH-Insulin kombiniert mit Bolusinsulin) [14].

Für die Kombinationstherapie aus Humaninsulin mit Liraglutid liegt gegenwärtig keine Behandlungsempfehlungen der NVL vor, jedoch ist für diese Therapie bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und mit kardiovaskulären Risikofaktoren analog zum Therapieregime BOT und aufgrund der laut Fachinformation von Liraglutid empfohlenen Dosisanpassungen von Humaninsulin von einer ein- bis zweimal täglichen Injektion mit NPH-Insulin auszugehen [8].

Empagliflozin

Gemäß Fachinformation von Empagliflozin (Jardiance®) beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 1 Filmtablette à 10 mg bzw. 25 mg. Die Filmtablette kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden [7].

Liraglutid

Entsprechend der Fachinformation wird Liraglutid (Victoza®) einmal täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt und unabhängig von den Mahlzeiten gegeben. Die subkutane Injektion kann in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm erfolgen. Die Injektionsstelle und der Zeitpunkt der Gabe können ohne Dosisanpassung geändert werden. Nachdem der passendste Tageszeitpunkt gewählt wurde, sollte Liraglutid vorzugsweise zur gleichen Tageszeit injiziert werden [8].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert			
Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid + Metformin			
FRC Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich; 1x täglich	365
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/ 1.000 mg) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich; 2x – 3x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin			

Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertipen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich; 1x – 2x täglich	365
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/ 1.000 mg) Filmdoubletten	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich; 2x – 3x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin, wenn Humaninsulin + Metformin oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; NPH-Insulin kombiniert mit Bolusinsulin, z. B. INSUMAN® Comb) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertipen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich; 2x täglich	365
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert			
Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid + Metformin			
FRC Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) Injektionslösung in einem Fertipen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich; 1x täglich	365
Metformin (z. B. METFORMIN Lich®)	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus	kontinuierlich;	365

500/850/ 1.000 mg) <i>Filmdabletten</i>	Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	2x – 3x täglich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Empagliflozin			
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertipen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich; 1x – 2x täglich	365
Empagliflozin (Jardiance®) <i>Filmdabletten</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich; 1x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Liraglutid			
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertipen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich; 1x – 2x täglich	365
Liraglutid (Victoza®) Injektionslösung in Fertipen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen	kontinuierlich; 1x täglich	365

	blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin, wenn Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; NPH-Insulin kombiniert mit Bolusinsulin, z. B. INSUMAN® Comb) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	kontinuierlich; 2x täglich	365
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den				

Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert				
Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid + Metformin				
FRC Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzucker-senkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	365	Insulin glargin: 38,15 U – 60 U Lixisenatid: 12,72 µg – 20 µg (täglich)	Insulin glargin: 13.924,75 U – 21.900 U Lixisenatid: 4.642,80 µg – 7.300 µg (~46,4 – 73 Fertigpens)
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/1.000 mg) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzucker-senkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	365	1x 1.000 mg – 3x 1.000 mg (täglich)	365.000 mg – 1.095.000 mg Metforminhydrochlorid (365 – 1.095 Filmtabletten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin				
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml <i>Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzucker-senkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	365	38,15 I.E. - 76,3 I.E. (täglich)	13.924,75 I.E. – 27.849,50 I.E. (~46,4 – 92,8 Fertigpens)

Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/1.000 mg) <i>Filmdoubletten</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzucker-senkenden Arzneimittel den Blutzucker-spiegel nicht ausreichend reguliert.	365	1x 1.000 mg – 3x 1.000 mg (täglich)	365.000 mg – 1.095.000 mg Metforminhydrochlorid (365 – 1.095 Filmdoubletten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin, wenn Humaninsulin + Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; NPH-Insulin kombiniert mit Bolusinsulin, z. B. INSUMAN® 100 I.E./ml) <i>Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzucker-senkenden Arzneimittel den Blutzucker-spiegel nicht ausreichend reguliert.	365	38,15 I.E. - 76,3 I.E. (täglich)	13.924,75 I.E. – 27.849,50 I.E. (~46,4 – 92,8 Fertigpens)
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert				
Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid + Metformin				
FRC Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzucker-senkenden	365	Insulin glargin: 38,15 U – 60 U Lixisenatid: 12,72 µg – 20 µg (täglich)	Insulin glargin: 13.924,75 U – 21.900 U Lixisenatid: 4.642,80 µg – 7.300 µg (~46,4 – 73 Fertigpens)

	Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.			
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/1.000 mg) <i>Filmdabletten</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	365	1x 1.000 mg – 3x 1.000 mg (täglich)	365.000 mg – 1.095.000 mg Metforminhydrochlorid (365 – 1.095 Filmdabletten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Empagliflozin				
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml <i>Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	365	38,15 I.E. - 76,3 I.E. (täglich)	13.924,75 I.E. – 27.849,50 I.E. (~46,4 – 92,8 Fertigpens)
Empagliflozin (Jardiance®) <i>Filmdabletten</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzucker-	365	10 mg – 25 mg (täglich)	3.650 mg – 9.125 mg (365 Filmdabletten)

	senkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.			
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Liraglutid				
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	365	38,15 I.E. - 76,3 I.E. (täglich)	13.924,75 I.E. – 27.849,50 I.E. (~46,4 – 92,8 Fertigpens)
Liraglutid (Victoza®) Injektionslösung in Fertigpen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	365	1,2 mg – 1,8 mg (täglich)	438 mg – 657 mg (25 – 37 Fertigpens)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin, wenn Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; NPH-Insulin kombiniert mit Bolusinsulin,	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester	365	38,15 I.E. - 76,3 I.E. (täglich)	13.924,75 I.E. – 27.849,50 I.E. (~46,4 – 92,8 Fertigpens)

z. B. INSUMAN® Comb) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen	kardio- vaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzucker- senkenden Arzneimittel den Blutzucker- spiegel nicht ausreichend reguliert.			
---	--	--	--	--

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde den aktuellen Fachinformationen entnommen [1-8].

Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®)

Laut Fachinformation erfolgt die Dosierung der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®) 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 [1]

Die Anfangsdosis der FRC (Suliqua®) wird auf Basis der bisherigen Diabetestherapie festgelegt. Dabei darf die empfohlene Anfangsdosis von 10 µg Lixisenatid nicht überschritten werden.

Die Tageshöchstdosis der FRC (Suliqua®) beträgt 60 Einheiten Insulin glargin und 20 µg Lixisenatid, entsprechend 60 Dosisschritten.

Da der Verbrauch der FRC (Suliqua®) abhängig vom Insulinbedarf des Patienten ist und dieser laut Fachinformation für Humaninsulin im Durchschnitt zwischen 0,5 I.E./kg/Tag und 1,0 I.E./kg/Tag liegt [5], wird zur Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs das durchschnittliche Körpergewicht aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ eines erwachsenen Unisex-Patienten mit 76,3 kg zugrunde gelegt [15].

Die Titrationsphase der FRC (Suliqua®) wird bei der Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs sowie bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt, da es sich bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration von Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) patientenindividuell erfolgt.

Folglich ergibt sich damit ein Durchschnittsverbrauch pro Jahr von 13.924,75 U ($0,5 \text{ U} \times 76,3 \text{ kg} \times 365 \text{ Tage}$) bis 21.900 U ($60 \text{ U}^1 \times 365 \text{ Tage}$) Insulin glargin sowie 4.642,80 µg ($0,3 \text{ µg} \times 38,15 \text{ Dosisschritte} \times 365 \text{ Tage}$) bis 7.300 µg ($20 \text{ µg}^2 \times 365 \text{ Tage}$) Lixisenatid.

Metformin

Die empfohlene Initialdosis besteht im Allgemeinen aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zweimal oder dreimal täglich während oder vor den Mahlzeiten. Bei Patienten, die hohe Dosierungen von Metforminhydrochlorid einnehmen (2 bis 3 g täglich), können zwei Filmtabletten mit je 500 mg Metforminhydrochlorid durch eine Filmtablette mit 1.000 mg ersetzt werden. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen [2-4].

Pro Jahr ergibt sich damit ein Durchschnittsverbrauch von 365.000 mg ($1.000 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage}$) bis 1.095.000 mg ($3.000 \text{ mg} \times 365 \text{ Tage}$) und 365 bis 1.095 Filmtabletten.

Humaninsulin im Rahmen einer BOT (NPH-Insulin), in Kombination mit Liraglutid sowie im Rahmen einer CT (Mischinsulin)

Gemäß Fachinformation liegt kein festes Dosierschema für die Therapie mit Humaninsulin vor, jedoch variiert der durchschnittliche Insulinbedarf an Humaninsulin zwischen 0,5 I.E./kg/Tag und 1,0 I.E./kg/Tag [5]. Zur Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von Humaninsulin wird das durchschnittliche Körpergewicht aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ eines erwachsenen Unisex-Patienten mit 76,3 kg zugrunde gelegt [15].

Folglich ergibt sich damit ein Durchschnittsverbrauch pro Jahr von 13.924,75 I.E. ($0,5 \text{ I.E.} \times 76,3 \text{ kg} \times 365 \text{ Tage}$) bis 27.849,50 I.E. ($1,0 \text{ I.E.} \times 76,3 \text{ kg} \times 365 \text{ Tage}$).

Es ist jedoch davon auszugehen, dass dieser Verbrauch eine Unterschätzung darstellt, da Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, unberücksichtigt bleiben.

¹ Tageshöchstdosis Insulin glargin bei einem erwachsenen Unisex-Patienten mit einem Körpergewicht von 76,3 kg.

² Tageshöchstdosis Lixisenatid bei einem erwachsenen Unisex-Patienten mit einem Körpergewicht von 76,3 kg und einer Tageshöchstdosis von Insulin glargin mit 60 U.

Empagliflozin

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis 10 mg Empagliflozin einmal täglich sowohl für die Monotherapie als auch für die Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden, wobei die Tageshöchstosis 25 mg Empagliflozin beträgt [7].

Pro Jahr ergibt sich damit ein Durchschnittsverbrauch von 3.650 mg (10 mg x 365 Tage) bis 9.125 mg (25 mg x 365 Tage) und 365 Filmtabletten.

Liraglutid

Die tägliche Anfangsdosis beträgt laut Fachinformation 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte diese Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern, kann basierend auf dem Behandlungserfolg nach mindestens einer weiteren Woche die Dosis auf 1,8 mg erhöht werden. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg werden nicht empfohlen [8].

Die Initialdosis von Liraglutid wird bei der Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauches sowie bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt, da es sich bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Anfangsdosis von 0,6 mg Liraglutid in der ersten Behandlungswoche vernachlässigt werden kann.

Damit ergibt sich pro Jahr ein Durchschnittsverbrauch von 438 mg (1,2 mg x 365 Tage) bis 657 mg (1,8 mg x 365 Tage) und 25 bis 37 Fertigpens.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
FRC Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®)	PZN: 03343835, 100 E/ml Insulin glargin + 50 µg/ml Lixisenatid Injektionslösung in einem pfirsichfarbenen Fertigpen, 5x 3 ml 179,52 €	168,42 € [1,77 € ^a ; 9,33 € ^b]
	PZN: 03343893, 100 E/ml Insulin glargin + 33 µg/ml Lixisenatid Injektionslösung in einem olivfarbenen Fertigpen 5x 3 ml 142,03 €	133,00 € [1,77 € ^a ; 7,26 € ^b]
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal)	PZN: 08922851, 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone (N2, 10x 3ml) 89,64 € (Festbetrag)	87,87 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; NPH-Insulin kombiniert mit Bolusinsulin, z. B. INSUMAN® Comb)	PZN: 08922897, 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone (N2, 10x 3ml) 89,64 € (Festbetrag)	87,87 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Metformin (z. B. METFORMIN Lich®)	PZN: 08839104, 500 mg Filmtabletten (N3, 180 Stück) 16,18 € (Festbetrag)	14,41 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
	PZN: 08839127, 850 mg Filmtabletten (N3, 180 Stück) 18,05 € (Festbetrag)	16,28 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
	PZN: 08839133, 1.000 mg Filmtabletten (N3, 180 Stück) 18,78 € (Festbetrag)	17,01 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Empagliflozin (Jardiance®)	PZN: 10262072; 10 mg Filmtabletten (N3, 100 Stück) 192,34 €	180,53 € [1,77 € ^a ; 10,04 € ^b]
	PZN: 10262132; 25 mg Filmtabletten (N3, 100 Stück) 192,34 €	180,53 € [1,77 € ^a ; 10,04 € ^b]
Liraglutid (Victoza®)	PZN: 03277707; 6 mg/ml Injektionslösung in Fertigpen (N3, 10x 3 ml) 570,64 €	537,88 € [1,77 € ^a ; 30,99 € ^b]
^a Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V		
^b Summe der Herstellerabschläge nach § 130a SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Preisinformationen und die jeweiligen gesetzlichen Abschläge der in Tabelle 3-14 genannten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum Stand 15.02.2018 entnommen. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden – sofern zutreffend und tatsächlich gegenüber den Kostenträgern gemäß Lauer-Taxe anfallend – zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht-festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikaabschlag in Höhe von 10 %),
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Für die Ermittlung und Darstellung der Jahrestherapiekosten werden nur die in der Lauer-Taxe gelisteten und in Vertrieb befindlichen Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb, nur für den Einsatz im Krankenhaus (Klinikpackungen) zugelassen sind sowie (Re-)Importe werden für die Kostendarstellung nicht herangezogen.

Da es sich beim Diabetes mellitus Typ 2 um eine chronische Erkrankung handelt, die einer kontinuierlichen Therapie bedarf, ist davon auszugehen, dass in der Regel auch ausschließlich Großpackungen vom Arzt verschrieben werden. Folglich werden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Basis der jeweils größten bzw. wirtschaftlichsten verfügbaren Packungsgröße, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs gemäß Fachinformation nötig ist, dargestellt. Festbeträge – sofern vorhanden – werden anstelle des Apothekenverkaufspreises (AVP) gewählt. Bei Festbetragsarzneimitteln wird je Festbetragsgruppe das verordnungsstärkste Präparat zugrunde gelegt; Generikaabschläge für Festbetragsarzneimittel werden nur dann abgezogen, wenn sie in der Lauer-Taxe aufgeführt sind.

Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®)

Für die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®) beträgt der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) zur Markteinführung

- 133,30 € für Suliqua® 100 U/ml + 50 µg/ml Injektionslösung in einem pfirsichfarbenen Fertigpen (Suliqua®-(10–40)-Pen), 5x 3 ml,
- 103,65 € für Suliqua® 100 U/ml + 33 µg/ml Injektionslösung in einem olivfarbenen Fertigpen, (Suliqua®-(30–60)-Pen), 5x 3 ml.

Der sich daraus ergebende Apothekenverkaufspreis (AVP) für die jeweilige Packung ist auf Basis der gegenwärtig gültigen Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) ermittelt worden. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 SGB V (1,77 €) und des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 1 SGB V für patentgeschützte Arzneimittel (9,33 € für den pfirsichfarbenen, 7,26 € für den olivfarbenen Fertigpen) resultieren für die GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 168,42 € für eine Packung mit fünf pfirsichfarbenen sowie 133,00 € für eine Packung mit fünf olivfarbenen Fertigpens.

Der pfirsichfarbene Fertigpen ist für eine Dosistitration bis zu 40 U Insulin glargin vorgesehen, während der olivfarbene Pen bereits bei Dosisschritten ab 30 U Insulin glargin verwendet werden kann. Für die erforderliche Dosis eines Standardpatienten mit 38,15 U bis 60 U Insulin glargin stellt damit die Suliqua®-Packung mit den olivfarbenen Fertigpens die wirtschaftlichere Darreichungsform dar und wird für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten zugrunde gelegt.

Humaninsulin im Rahmen einer BOT (NPH-Insulin), in Kombination mit Liraglutid sowie im Rahmen einer CT (Mischinsulin)

Sowohl für NPH-Insulin (z. B. Insuman® Basal) als auch für Mischinsulin (NPH-Insulin kombiniert mit Bolusinsulin, z. B. Insuman® Comb) ist jeweils ein Festbetrag festgesetzt. Für die Wirkstärken-Packungskombination 100 I.E./ml, 10 Fertigpens (N2) beträgt dieser jeweils 89,64 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 SGB V (1,77 €) ergeben sich sowohl für NPH-Insulin als auch für Mischinsulin tatsächliche GKV-Kosten in Höhe von 87,87 €.

Metformin

Zur Berechnung der Kosten von Metformin (z. B. METFORMIN Lich®) wird der Festbetrag herangezogen. Dieser beträgt jeweils für die Handelsform

- 500 mg zu 180 Filmtabletten (N3): 16,18 €
- 850 mg zu 180 Filmtabletten (N3): 18,05 €
- 1.000 mg zu 180 Filmtabletten (N3): 18,78 €

Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 SGB V (1,77 €) ergeben sich jeweils für die N3-Packung zu 180 Filmtabletten tatsächliche GKV-Kosten in Höhe von 14,41 € für die Wirkstärke 500 mg, 16,28 € für die Wirkstärke 850 mg sowie 17,01 € für die Wirkstärke 1.000 mg. Damit ist die Handelsform 1.000 mg zu 180 Filmtabletten von Metforminhydrochlorid die wirtschaftlichste Packung und wird für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten zugrunde gelegt.

Empagliflozin

Bei Empagliflozin (Jardiance®) beträgt der AVP inkl. MwSt. 192,34 € für die Handelsformen 10 mg und 25 mg zu jeweils 100 Filmtabletten (N3). Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 SGB V (1,77 €) und des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 1 SGB V für patentgeschützte Arzneimittel (10,04 €) resultieren für Empagliflozin tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 180,53 €.

Liraglutid

Bei Liraglutid (Victoza®) beträgt der AVP inkl. MwSt. 570,64 € für die Handelsform 6 mg/ml zu 10 Fertipens (N3). Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 SGB V (1,77 €) sowie des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 1 SGB V für patentgeschützte Arzneimittel (30,99 €) ergeben sich für Liraglutid tatsächliche GKV-Kosten in Höhe von 537,88 €.

Zusammenfassung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Folgenden werden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Packungen dargestellt. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch gemäß Tabelle 3-15 dividiert durch die Anzahl der Pens (bzw. Insulineinheiten) oder Tabletten in der jeweiligen Packung.

Tabelle 3-15: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert				
Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid + Metformin				
FRC Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	142,03 €	133,00 € [1,77 € ^b ; 7,26 € ^c]	9,28 – 14,60	1.234,66 € - 1.941,80 €
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/1.000 mg) <i>Filmdoubletten</i>	18,78 € (Festbetrag)	17,01 € [1,77 € ^b ; 0,00 € ^c]	2,03 – 6,08	34,49 € - 103,48 €
Summe:				1.269,15 € - 2.045,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin				
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) <i>100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen</i>	89,64 € (Festbetrag)	87,87 € [1,77 € ^b ; 0,00 € ^c]	4,64 – 9,28	407,86 € - 815,71 €
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/1.000 mg) <i>Filmdoubletten</i>	18,78 € (Festbetrag)	17,01 € [1,77 € ^b ; 0,00 € ^c]	2,03 – 6,08	34,49 € - 103,48 €
Summe:				442,35 € - 919,19 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin, wenn Humaninsulin + Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; NPH-Insulin kombiniert mit Bolusinsulin, z. B. INSUMAN® Comb) <i>100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen</i>	89,64 € (Festbetrag)	87,87 € [1,77 € ^b ; 0,00 € ^c]	4,64 – 9,28	407,86 € - 815,71 €

Summe:				407,86 € - 815,71 €
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert				
Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid + Metformin				
FRC Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	142,03 €	133,00 € [1,77 € ^b ; 7,26 € ^c]	9,28 – 14,60	1.234,66 € - 1.941,80 €
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/1.000 mg) <i>Filtabletten</i>	18,78 € (Festbetrag)	17,01 € [1,77 € ^b ; 0,00 € ^c]	2,03 – 6,08	34,49 € - 103,48 €
Summe:				1.269,15 € - 2.045,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Empagliflozin				
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml <i>Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen</i>	89,64 € (Festbetrag)	87,87 € [1,77 € ^b ; 0,00 € ^c]	4,64 – 9,28	407,86 € - 815,71 €
Empagliflozin (Jardiance®) <i>Filtabletten</i>	192,34 €	180,53 € [1,77 € ^b ; 10,04 € ^c]	3,65	658,93 €
Summe:				1.066,79 € - 1.474,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Liraglutid				
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml <i>Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen</i>	89,64 € (Festbetrag)	87,87 € [1,77 € ^b ; 0,00 € ^c]	4,64 – 9,28	407,86 € - 815,71 €
Liraglutid (Victoza®) <i>Injektionslösung in Fertigpen</i>	570,64 €	537,88 € [1,77 € ^b ; 30,99 € ^c]	2,5 – 3,7	1.344,70 € - 1.990,16 €
Summe:				1.752,56 € - 2.805,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin, wenn Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; NPH-Insulin kombiniert)	89,64 € (Festbetrag)	87,87 € [1,77 € ^b ; 0,00 € ^c]	4,64 – 9,28	407,86 € - 815,71 €

mit Bolusinsulin, z. B. INSUMAN® Comb) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen				
Summe:				407,86 € - 815,71 €
^a Gerundeter Wert; die Berechnung der Arzneimittelposten pro Jahr erfolgte tabletten- bzw. Pen-genau ^b Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V ^c Summe der Herstellerabschläge nach § 130a SGB V				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert				
Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid + Metformin				
FRC Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) Injektionslösung in einem Fertigpen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Blutzuckerteststreifen	1 pro Tag	365
		Lanzetten	1 pro Tag	365
		Einmalnadeln	1 pro Tag	365
Metformin (z. B.	Erwachsene Patienten mit	Es fallen keine	0	0

METFORMIN Lich® 500/850/ 1.000 mg) <i>Filmtabletten</i>	Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	zusätzlichen GKV- Leistungen an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin				
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml <i>Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Blutzuckerteststreifen	Im Rahmen einer BOT: 1 – 2 pro Tag	365 - 730
		Lanzetten	Im Rahmen einer BOT: 1 – 2 pro Tag	365 - 730
		Einmalnadeln	Im Rahmen einer BOT: 1 – 2 pro Tag	365 - 730
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/ 1.000 mg) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin, wenn Humaninsulin + Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; NPH- Insulin kombiniert mit Bolusinsulin, z. B. INSUMAN® Comb) 100 I.E./ml <i>Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Blutzuckerteststreifen	Im Rahmen einer CT: 2 pro Tag	730
		Lanzetten	Im Rahmen einer CT: 2 pro Tag	730

		Einmalnadeln	Im Rahmen einer CT: 2 pro Tag	730
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert				
Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid + Metformin				
FRC Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Blutzuckerteststreifen	1 pro Tag	365
		Lanzetten	1 pro Tag	365
		Einmalnadeln	1 pro Tag	365
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/1.000 mg) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Empagliflozin				
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml <i>Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Blutzuckerteststreifen	Im Rahmen einer BOT: 1 – 2 pro Tag	365 - 730
		Lanzetten	Im Rahmen einer BOT: 1 – 2 pro Tag	365 - 730
		Einmalnadeln	Im Rahmen einer BOT: 1 – 2 pro Tag	365 - 730
Empagliflozin (Jardiance®)	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester	Es fallen keine zusätzlichen GKV-	0	0

<i>Filmdabletten</i>	kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Leistungen an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Liraglutid				
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml <i>Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Blutzuckerteststreifen	1 – 2 pro Tag	365 - 730
		Lanzetten	1 – 2 pro Tag	365 - 730
		Einmalnadeln	1 – 2 pro Tag	365 - 730
Liraglutid (Victoza®) <i>Injektionslösung in Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Einmalnadeln	1 pro Tag	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin, wenn Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; NPH-Insulin kombiniert mit Bolusinsulin, z. B. INSUMAN® Comb)	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und mit kardiovaskulären	Blutzuckerteststreifen	Im Rahmen einer CT: 2 pro Tag	730

100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen	Risikofaktoren, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert werden.	Lanzetten	Im Rahmen einer CT: 2 pro Tag	730
		Einmalnadeln	Im Rahmen einer CT: 2 pro Tag	730
BOT: Basal unterstützte orale Therapie, CT: Konventionelle Insulin-Therapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-16 zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Anzahl der zusätzlich notwendigen Leistungen (Blutzuckerteststreifen, Blutlanzetten sowie Einmalnadeln) bei den Humaninsulin-Therapieregimen BOT sowie CT wurde aus der täglichen Applikationsfrequenz mit Humaninsulin abgeleitet und mit den Vereinbarungen der Kassenärztlichen Vereinigungen mit den Krankenkassen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Blutzuckerteststreifen bei insulinpflichtigen Diabetikern plausibilisiert.

Grundsätzlich sollen für die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt werden, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen [11].

Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®)

Während der Umstellung des Patienten auf die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®) sowie in den darauf folgenden Wochen wird gemäß Fachinformation eine engmaschige Blutzuckerkontrolle empfohlen. Die Blutglukosemessungen werden dabei in der Regel vom Patienten selbst durchgeführt [16], wobei für diese Kontrolle sowohl Blutzuckerteststreifen als auch zur Gewinnung des notwendigen Bluttröpfens sterile Lanzetten erforderlich sind. Für jede Messung werden dabei ein Blutzuckerteststreifen und eine Lanzette benötigt.

Gemäß Fachinformation sind zudem für die Applikation der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®) Einmalnadeln erforderlich. Die Patienten sind dabei anzuweisen, bei jeder Applikation eine neue Nadel zu verwenden, da die Wiederverwendung von Insulinpen-

Nadeln das Risiko erhöht, dass diese mit Geweberesten verstopfen und dies zu einer Unter- oder Überdosierung führt [1].

Darüber hinaus handelt es sich bei Lanzetten und Injektionsnadeln um sterile Einmalartikel. Auch aus hygienischen Aspekten müssen sie bei jeder Anwendung gewechselt werden. Hinzu kommt, dass nur frische Nadeln aufgrund des unversehrten Schliffes einen weitgehend schmerzfreien Einstich garantieren und damit wesentlich zur Patientencompliance beitragen.

Aufgrund der ausschließlich einmal täglichen Gabe der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®) vor der jeweils gleichen Mahlzeit sind daher nur 1 Blutzuckerteststreifen, 1 Blutlanzette sowie 1 Einmalnadel für das zu bewertende Arzneimittel zu berücksichtigen.

Humaninsulin im Rahmen einer BOT (NPH-Insulin), in Kombination mit Liraglutid sowie im Rahmen einer CT (Mischinsulin)

Auch die Fachinformation von Humaninsulin empfiehlt eine engmaschige Blutzuckerkontrolle, wofür ebenfalls Blutzuckerteststreifen und Lanzetten erforderlich sind [5, 6]. Zudem sind für die Applikation von Humaninsulin (NPH-Insulin und Mischinsulin) ebenfalls Einmalnadeln zu verwenden, wobei der Patient angewiesen ist, bei jeder Injektion eine neue Nadel zu verwenden.

Die Häufigkeit der Blutglukosemessung richtet sich dabei nach dem jeweiligen Therapieregime und damit nach der täglichen Applikationsfrequenz von Humaninsulin. So sind aufgrund der ein- bis zweimal täglichen Gabe von NPH-Insulin (in Kombination mit Metformin oder Empagliflozin im Rahmen des Therapieregimes BOT sowie in Kombination mit Liraglutid) jeweils 1 bis 2 Blutzuckerteststreifen und Lanzetten für die Blutglukosemessung sowie 1 bis 2 Einmalnadeln für die Humaninsulininjektion zu berücksichtigen. Bei der zweimal täglichen Gabe von Mischinsulin im Rahmen der konventionellen Insulintherapie sind für die Kontrolle des Blutzuckers jeweils 2 Blutzuckerteststreifen und Lanzetten zugrunde zu legen, während für die Mischinsulingabe 2 Einmalnadeln verbraucht werden.

Dass die Anzahl der Blutzuckerteststreifen, Lanzetten sowie Einmalnadeln nach dem jeweiligen Humaninsulintherapieregimes differiert, wird auch durch die Vereinbarungen der einzelnen Kassenärztlichen Vereinigungen mit den Krankenkassen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Blutzuckerteststreifen bei insulinpflichtigen Diabetikern bestätigt [17-27]. Wie in Tabelle 3-17 dargestellt, ergeben sich jeweils im Durchschnitt für die basalunterstützte orale Therapie (BOT) 1 bis 2 verordnungsfähige Blutzuckerteststreifen pro Tag und für die konventionelle Insulintherapie mindestens 2 verordnungsfähige Blutzuckerteststreifen pro Tag.

Tabelle 3-17: Übersicht der durchschnittlich verordnungsfähigen Blutzuckerteststreifen pro Tag je Kassenärztlicher Vereinigung

Kassenärztliche Vereinigung	Verordnungsfähige Blutzuckerteststreifen pro Tag für		
	basalunterstützte orale Therapie (BOT)	Konventionelle Insulintherapie (CT)	intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)
Baden-Württemberg	n. n.	2 - 3	5 – 6
Bayern	n. n.	3	2 – 3
Berlin	1	2	3 – 6
Brandenburg	n. n.	2	5
Bremen	Keine Mengenbeschränkung		
Hamburg	Arzt entscheidet, wie häufig aus medizinischer Notwendigkeit der Blutzucker gemessen werden muss. Die Verordnung von Blutzuckerteststreifen soll dabei unter Berücksichtigung einer sinnvollen und wirtschaftlichen Ordnungsweise erfolgen		
Hessen			
Mecklenburg-Vorpommern			
Niedersachsen	1 - 2	2	5 – 7
Nordrhein	n. n.	2 - 3	7
Rheinland-Pfalz	n. n.	2	5
Saarland	n. n.	2 - 3	7
Sachsen	n. n.	3	5
Sachsen-Anhalt	1	1 - 2	3 – 4
Schleswig-Holstein	1 - 2	2 - 3	4 – 6
Thüringen	n. n.	3	3 – 7
Westfalen-Lippe	n. n.	2 - 3	5
Verordnungsfähige Blutzuckerteststreifen pro Tag (Durchschnitt)	1,0 (1) - 1,7 (2)	2,2 (2) - 2,6 (3)	4,6 (5) - 5,5 (6)

Damit wird der Bedarf an Hilfsmitteln, die für einen insulinpflichtigen Diabetiker unter realen Versorgungsbedingungen zur Blutzuckerkontrolle erforderlich sind, d. h. Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln, von den Kassenärztlichen Vereinigungen in der Versorgungsrealität in ausreichendem Maße Rechnung getragen.

Für die Darstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheint es folglich sachgerecht, für die Therapie mit NPH-Insulin im Rahmen des Therapieregimes BOT sowie in der Kombinationstherapie mit Liraglutid 1 bis 2 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten sowie Einmalnadeln und für die Therapie mit Mischinsulin im Rahmen der konventionellen Insulintherapie mindestens 2 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten sowie Einmalnadeln zugrunde zu legen.

Orale Antidiabetika: Metformin und Empagliflozin

Bei der Anwendung von Metformin sowie Empagliflozin empfiehlt die jeweilige Fachinformation eine Kontrolle der Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen [2-4, 7]. Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine regelhafte Laborleistung, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgeht. Daher wird die Kontrolle der Nierenfunktion bei Metformin und Empagliflozin analog zu der bisherigen Bewertungspraxis des G-BA zu den Antidiabetika nicht berücksichtigt [11-13].

Liraglutid

Bei der Applikation von Liraglutid sind gemäß Fachinformation Einmalnadeln zu verwenden, die beim Arzneimittel nicht enthalten sind. Die Patienten sind dabei anzuweisen, bei jeder Applikation eine neue Nadel zu verwenden, da dies Kontaminationen, Infektionen und Austreten von Flüssigkeiten vorbeugt. Zudem wird durch die Verwendung einer neuen Nadel bei jeder Applikation eine genaue Dosierung sichergestellt. Somit ist aufgrund der einmal täglichen Anwendung von Liraglutid als zusätzlich notwendige GKV-Leistung 1 Einmalnadel pro Tag für die Kosten zu berücksichtigen.

Zu Beginn einer Behandlung mit Liraglutid in Kombination mit Sulfonylharnstoff oder einem Insulin kann eine Blutzuckerselbstkontrolle durch den Patienten notwendig werden, um die Sulfonylharnstoff- oder die Insulindosis anzupassen. Zur Anpassung der Dosis von Liraglutid ist eine Messung des Blutglukosespiegels jedoch nicht erforderlich, sodass sich keine weiteren Kosten ergeben [8].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Blutzuckerteststreifen (Diacheck Blutzucker Teststreifen, PZN: 06557554)	0,3580 €
Lanzetten (Blutlanzetten, PZN: 01313735)	0,0195 €
Einmalnadeln (z. B. MAXFINE Penkanülen, PZN: 08844298)	0,2280 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-18 listet die Kosten pro Einheit für jede der berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auf. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln wurden für die entsprechenden Kosten die jeweils preisgünstigste Packung aus der Lauer-Taxe zum Stichtag 15.02.2018 berücksichtigt.

Für eine Packung mit 50 Blutzuckerteststreifen wurde die kostengünstigste Packung mit einem Preis von 17,90 € in der Lauer-Taxe ausgewiesen. Die Kosten der wirtschaftlichsten Packung Blutlanzetten à 200 Stück belaufen sich auf 3,90 € und die wirtschaftlichste Packung Einmalnadeln mit 100 Stück betragen 22,80 € zum oben genannten Stichtag der Lauer-Taxe.

Bei der einmal täglichen Gabe von NPH-Insulin im Rahmen der Kombinationstherapie mit Liraglutid ergeben sich im Vergleich zur einmal täglichen Applikation der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®) ausschließlich Zusatzkosten in Form von 1 Einmalnadel, die bei der Applikation mit Liraglutid zu berücksichtigen sind.

Bei der in der Regel zweimal täglichen Gabe von NPH-Insulin in Kombination mit Metformin oder Empagliflozin im Rahmen des Therapieregimes BOT sowie in der Kombinationstherapie mit Liraglutid als auch bei der zweimal täglichen Gabe von Mischinsulin bei der CT ergeben sich im Vergleich zur einmal täglichen Applikation der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®) ausschließlich Zusatzkosten in Form von täglich 1 Blutzuckerteststreifen, 1 Blutlanzette sowie 1 bis 2 Einmalnadeln bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Daraus resultieren folgende jährliche Zusatzkosten pro Patient bei der Therapie mit Humaninsulin:

- Blutzuckerteststreifen: 130,67 € ($0,3580 \text{ €} \times 1 \text{ Applikation pro Tag} \times 365 \text{ Tage}$)
- Lanzetten: 7,12 € ($0,0195 \text{ €} \times 1 \text{ Applikation pro Tag} \times 365 \text{ Tage}$)
- Einmalnadeln : 83,22 € ($0,2280 \text{ €} \times 1 \text{ Applikation pro Tag} \times 365 \text{ Tage}$) bis 166,44 € ($0,2280 \text{ €} \times 2 \text{ Applikationen pro Tag} \times 365 \text{ Tage}$)

Diese Zusatzkosten sind in Tabelle 3-19 der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend zugeordnet nochmal dargestellt.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch

bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert				
Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid + Metformin				
FRC Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an.	0,00 €	0,00 €
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/1.000 mg) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.		0,00 €	0,00 €
Summe:			0,00 €	0,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin				
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) <i>100 I.E./ml Injektionssuspension in</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre	Blutzuckerteststreifen	0,00 € - 130,67 €	0,00 € - 5.946.530 €

Patrone, Fertigpen	Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Lanzetten	0,00 € - 7,12 €	0,00 € - 324.017 €
		Einmalnadeln	0,00 € - 83,22 €	0,00 € - 3.787.176 €
Metformin (z. B. METFORMIN Lich®500/850/1.000 mg) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 €	0,00 €
Summe:			0,00 € - 221,01 €	0,00 € - 10.057.723 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin, wenn Humaninsulin + Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; NPH-Insulin kombiniert mit Bolusinsulin, z. B. INSUMAN® Comb) <i>100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzucker-senkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Blutzuckerteststreifen	130,67 €	4.884.967 € - 5.946.530 €
		Lanzetten	7,12 €	266.174 € - 324.017 €
		Einmalnadeln	83,22 €	3.111.096 € - 3.787.176 €
Summe:			221,01 €	8.262.237 € - 10.057.723 €
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert				
Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid + Metformin				
FRC Insulin glargin/Lixisenatid	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen im	0,00 €	0,00 €

(Suliqua®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an.		
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/1.000 mg) <i>Filtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.		0,00 €	0,00 €
Summe:			0,00 €	0,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Empagliflozin				
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml <i>Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzucker-senkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Blutzuckerteststreifen	0,00 € - 130,67 €	0,00 € - 3.447.728 €
		Lanzetten	0,00 € - 7,12 €	0,00 € - 187.861 €
		Einmalnadeln	0,00 € - 83,22 €	0,00 € - 2.195.760 €
Empagliflozin (Jardiance®) <i>Filtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzucker-senkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0,00 €	0,00 €

Summe:			0,00 € - 221,01 €	0,00 € - 5.831.349 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Liraglutid				
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Blutzuckerteststreifen	0,00 € - 130,67 €	0,00 € - 3.447.728 €
		Lanzetten	0,00 € - 7,12 €	0,00 € - 187.861 €
		Einmalnadeln	0,00 € - 83,22 €	0,00 € - 2.195.760 €
Liraglutid (Victoza®) Injektionslösung in Fertigpen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Einmalnadeln	83,22 €	1.803.794 € - 2.195.760 €
Summe:			83,22 € - 304,23 €	1.803.794 € - 8.027.109 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin, wenn Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; NPH- Insulin kombiniert mit Bolusinsulin, z. B. INSUMAN® Comb) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	Blutzuckerteststreifen	130,67 €	2.832.272 € - 3.447.728 €
		Lanzetten	7,12 €	154.326 € - 187.861 €
		Einmalnadeln	83,22 €	1.803.794 € - 2.195.760 €

Summe:	221,01 €	4.790.392 € - 5.831.349 €
---------------	-----------------	--------------------------------------

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert			
Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid + Metformin			
FRC Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) <i>Injektionslösung in einem Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	1.234,66 € - 1.941,80 €	46.156.529 € - 88.367.434 €
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/1.000 mg) <i>Filtabletten</i>		34,49 € - 103,48 €	1.289.374 € - 4.709.168 €
Zusatzkosten		0,00 €	0,00 €
Summe:		1.269,15 € - 2.045,28 €	47.445.903 € - 93.076.602 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin			
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) <i>100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den	407,86 € - 815,71 €	15.247.438 € - 37.121.331 €
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/1.000 mg) <i>Filtabletten</i>		34,49 € - 103,48 €	1.289.374 € - 4.709.168 €

Zusatzkosten	Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	0,00 € - 221,01 €	0,00 € - 10.057.723 €
Summe:		442,35 € - 1.140,20 €	16.536.812 € - 51.888.222 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin, wenn Humaninsulin + Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; NPH-Insulin kombiniert mit Bolusinsulin, z. B. INSUMAN® Comb) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	407,86 € - 815,71 €	15.247.438 € - 37.121.331 €
Zusatzkosten		221,01 €	8.262.237 € - 10.057.723 €
Summe:		628,87 € - 1.036,72 €	23.509.675 € - 47.179.054 €
Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert			
Zu bewertendes Arzneimittel: FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid + Metformin			
FRC Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua®) Injektionslösung in einem Fertigpen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	1.234,66 € - 1.941,80 €	26.761.256 € - 51.234.393 €
Metformin (z. B. METFORMIN Lich® 500/850/1.000 mg) Filmdoubletten		34,49 € - 103,48 €	747.571 € - 2.730.320 €
Zusatzkosten		0,00 €	0,00 €
Summe:		1.269,15 € - 2.045,28 €	27.508.827 € - 53.964.713 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Empagliflozin			
Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	407,86 € - 815,71 €	8.840.366 € - 21.522.508 €
Empagliflozin (Jardiance®) Filmdoubletten		658,93 €	14.282.308 € - 17.385.868 €
Zusatzkosten		0,00 € - 221,01 €	0,00 € - 5.831.349 €
Summe:		1.066,79 € - 1.695,65 €	23.122.674 € - 44.739.725 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Liraglutid			

Humaninsulin (NPH-Insulin, z. B. INSUMAN® Basal) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen	407,86 € - 815,71 €	8.840.366 € - 21.522.508 €
Liraglutid (Victoza®) Injektionslösung in Fertigpen	Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den	1.344,70 € - 1.990,16 €	29.146.373 € - 52.510.372 €
Zusatzkosten	Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	83,22 € - 304,23 €	1.803.794 € - 8.027.109 €
Summe:		1.835,78 € - 3.110,10 €	39.790.533 € - 82.059.989 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin, wenn Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; NPH-Insulin kombiniert mit Bolusinsulin, z. B. INSUMAN® Comb) 100 I.E./ml Injektionssuspension in Patrone, Fertigpen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen	407,86 € - 815,71 €	8.840.366 € - 21.522.508 €
Zusatzkosten	Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.	221,01 €	4.790.391 € - 5.831.349 €
Summe:		628,87 € - 1.036,72 €	13.630.758 € - 27.353.857 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Teilanwendungsgebiet A der FRC wurde die Zielpopulation auf 59.059 – 71.893 GKV-versicherte Patienten geschätzt (siehe Abschnitt 3.2.4). Für diese Schätzung wurde bereits

dem Umstand Rechnung getragen, dass Patienten mit einer Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation nicht im Anwendungsgebiet der FRC enthalten sind.

Da eine Anwendung der FRC bei insulinnaiven Patienten den therapeutischen Bedarf dieser Patienten gemäß den Maßgaben der NVL nur unzureichend erfüllt und in Form der BOT eine sowohl medizinisch sachgerechte als auch wirtschaftlichere Therapieoptionen zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 3.2.2), wird erwartet, dass die FRC in der Versorgung insulinnaiver Patienten in Deutschland keine Anwendung finden wird. 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 [28].

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da erwartet wird, dass die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid bei der Behandlung von Patienten in Teilanwendungsgebiet A nicht zur Anwendung kommen wird, ergeben sich in diesem Teilanwendungsgebiet für die GKV durch die FRC keine Kosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diene dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, um eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zu gewährleisten.

Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch der hier betrachteten Arzneimittel basieren auf den jeweiligen Fachinformationen.

Die Preise für die dargestellten Handelsformen der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®) beruhen auf den festgesetzten Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU)

zur Markteinführung. Der jeweils resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der gegenwärtig gültigen Arzneimittelpreisverordnung (Online verfügbar unter <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/>) berechnet worden.

Die Preisinformationen des Kombinationspartners Metformin bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Lauer-Taxe zum Stand 15.02.2018 entnommen.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde ebenfalls auf die jeweiligen Fachinformationen abgestellt.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4. Eine systematische Literaturrecherche für Abschnitt 3.3 wurde nicht durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Suliqua® 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung / Suliqua® 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Oktober 2017 [Zugriff: 5. Januar 2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

2. Winthrop Arzneimittel GmbH (2017): Metformin Lich 1000 mg; Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 20. September 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Winthrop Arzneimittel GmbH (2017): Metformin Lich 500 mg; Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 20. September 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Winthrop Arzneimittel GmbH (2017): Metformin Lich 850 mg; Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 20. September 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2013): Insuman[®] Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone; Fachinformation. Stand: Dezember 2013 [Zugriff: 20. September 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2013): Insuman[®] Comb 25 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone; Fachinformation. Stand: Dezember 2013 [Zugriff: 20. September 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Lilly Deutschland GmbH (2017): Jardiance[®] Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 20. September 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Novo Nordisk A/S (2017): Victoza[®] 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 12. Dezember 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2017): Eperzan[®] 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung / Eperzan[®] 50 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 12. Dezember 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Lilly Deutschland GmbH (2017): Trulicity[®]; Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 12. Dezember 2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin vom 1. September 2016. [Zugriff: 8. November 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Insulin degludec/Liraglutid vom 15. Oktober 2015. [Zugriff: 8. November 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3399/2015-10-15_AM-RL-XII_Insulin-degludec_Liraglutid_2015-05-15-D-165_TrG.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin vom 15. Dezember 2016 [Zugriff: 9. März 2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_TrG.pdf.
14. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien (2014): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. [Zugriff: 9. März 2017]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Typ-2_Therapie-lang_Apr_2014.pdf.

15. Statistisches Bundesamt (2014): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. [Zugriff: 20. September 2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
16. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. (2009): Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ2. Diabetologie und Stoffwechsel; 4(01):32-64.
17. beta Institut gemeinnützige GmbH (2015): Verordnung von Blutzuckerteststreifen. [Zugriff: 8. November 2017]. URL: <http://www.betanet.de/download/verordnung-blutzuckerteststreifen.pdf>.
18. Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg (2017): Vereinbarung des Ausgabenvolumens für Arznei- und Verbandmittel nach § 84 Abs. 1 in Verbindung mit Abs. 7 SGB V (Arzneimittelvereinbarung) für das Jahr 2017.
19. Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen (2016): Rezept-Info – Blutzuckerteststreifen.
20. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (2016): Anlage E zur Richtgrößenvereinbarung 2016.
21. Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz (2013): Anlage 11 zum Vertrag zur Durchführung der strukturierten Behandlungsprogramme nach § 137f SGB V Diabetes mellitus Typ-2 auf der Grundlage des § 73a SGB V.
22. Kassenärztliche Vereinigung Saarland (2015): Anleitung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise im Rahmen der Arznei- und Verbandmittelvereinbarung der KVS - Oktober 2015.
23. Kassenärztliche Vereinigung Sachsen (2013): Abrechnungshinweise der KV Sachsen.
24. Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt (2013): Empfehlungen zur Verordnung von Blutzuckerteststreifen (Stand: 5. Mai 2013).
25. Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein (2014): Blutzuckerselbstmessung.
26. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (2011): Verordnung von Harn- und Blutzuckerteststreifen.
27. Milek I, Arbeitsgruppe Arzneimittel der KVBW (2005): Verordnungsforum 1 Schwerpunkt Diabetes. Stuttgart: Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AMNutzenV Beratungsanforderung 2017-B-051 vom 29. August 2017.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend finden sich die relevanten Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung der FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid aus der Fachinformation von Suliqua® [1]:

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Suliqua ist in zwei Pens erhältlich, Suliqua-(10–40)-Pen und Suliqua-(30–60)-Pen, die unterschiedliche Dosierungen ermöglichen. 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].

Um Medikationsfehler zu vermeiden, muss der Arzt sicherstellen, dass der richtige Pen und die korrekte Anzahl der Dosisschritte auf dem Rezept vermerkt sind (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die Dosierung von Suliqua 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.

Anfangsdosis

Die Therapie mit Basalinsulin oder anderen oralen Antidiabetika als Metformin sollte vor Beginn der Behandlung mit Suliqua beendet werden.

Die Anfangsdosis von Suliqua wird auf Basis der bisherigen Diabetestherapie festgelegt. Dabei darf die empfohlene Anfangsdosis von 10 µg Lixisenatid nicht überschritten werden.

		Bisherige Therapie		
		Orale Antidiabetika (Insulin-naive Patienten)	Insulin glargin (100 Einheiten/ml)** ≥ 20 bis < 30 Einheiten	Insulin glargin (100 Einheiten/ml)** ≥ 30 bis ≤ 60 Einheiten
Anfangs- dosis und Pen	Suliqua- (10–40)-Pen	10 Dosisschritte (10 Einheiten/5 µg)*	20 Dosisschritte (20 Einheiten/10 µg)*	
	Suliqua- (30–60)-Pen			30 Dosisschritte (30 Einheiten/10 µg)*

* Einheiten Insulin glargin (100 Einheiten/ml)/µg Lixisenatid

**** Falls ein anderes Basalinsulin angewendet wurde:**

- Bei einem zweimal täglich verabreichten Basalinsulin oder Insulin glargin (300 Einheiten/ml) wird als Anfangsdosis für Suliqua empfohlen, die bisher angewendete Gesamttagesdosis um 20 % zu reduzieren.
- Bei allen anderen Basalinsulinen sollten die gleichen Regeln wie für Insulin glargin (100 Einheiten/ml) angewendet werden.

Die Tageshöchstdosis von Suliqua beträgt 60 Einheiten Insulin glargin und 20 µg Lixisenatid, entsprechend 60 Dosisschritten.

Suliqua sollte einmal täglich in der Stunde vor einer Mahlzeit injiziert werden. Nach Auswahl der am besten geeigneten Mahlzeit wird Suliqua vorzugsweise täglich vor der gleichen Mahlzeit injiziert.

Dosistitration

Suliqua wird je nach individuellem Insulinbedarf des Patienten dosiert. Für eine optimierte Blutzuckereinstellung wird eine Anpassung der Dosis auf Basis des Nüchternblutzuckerspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 5.1). Während der Umstellung und in den darauf folgenden Wochen wird eine engmaschige Blutzuckerkontrolle empfohlen.

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

Patienten sollten nur unter ärztlicher Kontrolle und mit angemessener Blutzuckerüberwachung Höhe oder Zeitpunkt der Dosierung verändern (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)

Suliqua kann bei älteren Patienten angewendet werden. Die Dosis sollte auf Basis von Blutzuckermessungen individuell angepasst werden. Bei älteren Menschen kann eine progressive Verschlechterung der Nierenfunktion zu einem kontinuierlich abnehmenden Insulinbedarf führen. Für Lixisenatid ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ≥ 75 Jahre ist die therapeutische Erfahrung mit Suliqua eingeschränkt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird die Anwendung von Suliqua nicht empfohlen, da keine ausreichenden therapeutischen Erfahrungen mit Lixisenatid vorliegen.

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung für Lixisenatid erforderlich.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen kann der Insulinbedarf aufgrund des reduzierten Insulinstoffwechsels vermindert sein.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion, die Suliqua anwenden, können regelmäßige Blutzuckerkontrollen und eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung für Lixisenatid erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). 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 von Suliqua erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Suliqua bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Suliqua wird subkutan in den Bauch, den Bereich des Deltamuskels oder den Oberschenkel injiziert.

Die Injektionsstellen müssen innerhalb des gleichen Bereichs (Bauch, Deltamuskel oder Oberschenkel) von Injektion zu Injektion gewechselt werden, um das Risiko einer Lipodystrophie zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind anzuweisen, stets eine neue Nadel zu verwenden. Die Wiederverwendung von Insulinpen-Nadeln erhöht das Risiko, dass diese verstopfen. Dies kann zu Unter- oder Überdosierung führen. Wenn die Nadel verstopft ist, muss der Patient die Anweisungen befolgen, die in der Bedienungsanleitung, die Bestandteil der Packungsbeilage ist, beschrieben sind (siehe Abschnitt 6.6).

Um Dosierungsfehler und eventuelle Überdosierungen zu vermeiden, darf Suliqua niemals mit einer Spritze aus der Patrone des Fertipens entnommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suliqua darf bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose nicht angewendet werden.

Hypoglykämie

Während der Behandlung mit Suliqua war Hypoglykämie die am häufigsten berichtete beobachtete Nebenwirkung (siehe Abschnitt 4.8). Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Suliqua-Dosis höher ist als erforderlich.

Faktoren, die zu einer Verstärkung der Hypoglykämieeigung führen, müssen besonders beachtet werden und können eine Dosisanpassung erfordern. Dazu zählen:

- ein Wechsel des Injektionsgebietes,
- eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit (z. B. wenn Stressfaktoren entfallen),
- eine ungewohnte, stärkere oder längere körperliche Anstrengung,
- interkurrierende Erkrankungen (z. B. Erbrechen, Durchfall),
- unzureichende Nahrungsaufnahme,
- versäumte Mahlzeiten,
- Alkoholkonsum,

- bestimmte unkompenzierte Störungen des endokrinen Systems (z. B. Unterfunktion der Schilddrüse, des Hypophysenvorderlappens oder Nebennierenrindeninsuffizienz),
- gleichzeitige Gabe bestimmter anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5),
- Lixisenatid und/oder Insulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kann das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. Daher darf Suliqua nicht in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff angewendet werden.

Die Dosierung von Suliqua erfolgt individuell auf Basis des klinischen Ansprechens und wird je nach Insulinbedarf des Patienten titriert (siehe Abschnitt 4.2).

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (Glucagon-like peptide 1, GLP-1) wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Unter Lixisenatid wurden einige Fälle von akuter Pankreatitis berichtet, ein kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht nachgewiesen. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis, d. h. anhaltende starke Bauchschmerzen, aufgeklärt werden. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist die Behandlung mit Suliqua abzusetzen. Falls sich die Diagnose einer akuten Pankreatitis bestätigt, darf Lixisenatid nicht mehr angewendet werden. Bei Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen einhergehen. Bei Patienten mit schweren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, einschließlich schwerer Gastroparese, wurde Suliqua nicht untersucht, daher wird die Anwendung von Suliqua bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Schwere Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz gibt es keine therapeutischen Erfahrungen. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Die Verzögerung der Magenentleerung unter Lixisenatid kann die Resorptionsrate oraler Arzneimittel senken. Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die eine schnelle gastrointestinale Resorption oder eine sorgfältige klinische Überwachung erfordern oder die eine enge therapeutische Breite haben, sollte Suliqua mit Vorsicht angewendet werden. Genaue Empfehlungen zur Einnahme solcher Arzneimittel sind in Abschnitt 4.5 aufgeführt.

Dehydrierung

Patienten, die mit Suliqua behandelt werden, sollten auf das potenzielle Dehydrierungsrisiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen einen Flüssigkeitsverlust treffen.

Bildung von Antikörpern

Die Anwendung von Suliqua kann zur Bildung von Antikörpern gegen Insulin glargin und/oder Lixisenatid führen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Antikörper eine Anpassung der Suliqua-Dosis erforderlich machen, um eine Neigung zu Hyper- oder Hypoglykämien auszugleichen.

Vermeidung von Medikationsfehlern

Patienten müssen angewiesen werden, stets vor jeder Injektion das Pen-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen den beiden Suliqua-Pens mit unterschiedlichen Dosierungsbereichen und Verwechslungen mit anderen injizierbaren Antidiabetika zu vermeiden.

Um Dosierungsfehler und eventuelle Überdosierungen zu vermeiden, dürfen sowohl die Patienten als auch das medizinische Fachpersonal das Arzneimittel niemals mit einer Spritze aus der Patrone des Fertigpens entnehmen.

Nicht untersuchte Populationen

Eine Umstellung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde nicht untersucht.

Suliqua wurde nicht in Kombination mit DPP-4-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Piogiltazon und SGLT-2-Inhibitoren untersucht.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält Metacresol, das allergische Reaktionen auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Interaktionsstudien mit Suliqua durchgeführt. Die nachfolgend aufgeführten Informationen basieren auf Studien mit den Einzelkomponenten.

Pharmakodynamische Interaktionen

Eine Reihe von Substanzen beeinflusst den Glukosestoffwechsel und kann eine Dosisanpassung von Suliqua erforderlich machen.

Zu den Substanzen, die eine Verstärkung der Blutzuckersenkung und eine Erhöhung der Anfälligkeit für Hypoglykämie verursachen können, gehören z. B. blutzuckersenkende Arzneimittel, Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)Hemmer, Disopyramid, Fibrate, Fluoxetin, Monoaminoxidase-(MAO-) Hemmer, Pentoxifyllin, Propoxyphen, Salicylate und Sulfonamid-Antibiotika.

Zu den Substanzen, die den blutzuckersenkenden Effekt abschwächen können, gehören z. B. Kortikosteroide, Danazol, Diazoxid, Diuretika, Glukagon, Isoniazide, Östrogene und Gestagene, Phenothiazin-Derivate, Somatropin, Sympathomimetika (z. B. Epinephrin [Adrenalin], Salbutamol, Terbutalin), Schilddrüsenhormone, atypische Antipsychotika (z. B. Clozapin und Olanzapin) und Proteaseinhibitoren.

Betablocker, Clonidin, Lithiumsalze oder Alkohol können sowohl zu einer Verstärkung als auch zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Insulin führen. Pentamidin kann eine Hypoglykämie verursachen, gelegentlich mit nachfolgender Hyperglykämie.

Zusätzlich können unter der Wirkung von Sympatholytika wie Betablocker, Clonidin, Guanethidin und Reserpin die Symptome der adrenergen Gegenregulation abgeschwächt sein oder fehlen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Lixisenatid ist ein Peptid und wird nicht durch Cytochrom P450 verstoffwechselt. In In-vitro-Studien hat Lixisenatid die Aktivität der getesteten Cytochrom-P450-Isoenzyme und humanen Transportproteine nicht beeinflusst.

Für Insulin glargin sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen bekannt.

Die Wirkung der Magenentleerung auf oral anzuwendende Arzneimittel

Die durch Lixisenatid verzögerte Magenentleerung kann die Resorptionsrate oraler Arzneimittel senken. Patienten, die Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite oder der Erfordernis einer sorgfältigen klinischer Überwachung erhalten, sollten insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Lixisenatid engmaschig überwacht werden. Diese Arzneimittel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Lixisenatid nach einem festen Schema eingenommen werden. Werden diese Arzneimittel zum Essen eingenommen, sollten die Patienten angewiesen werden, diese möglichst zu einer Mahlzeit einzunehmen, bei der kein Lixisenatid appliziert wird.

Bei oralen Arzneimitteln, deren Wirksamkeit in besonderem Maße von einer Mindestkonzentration abhängt, wie z. B. Antibiotika, sind die Patienten anzuweisen, diese Arzneimittel mindestens 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach der Lixisenatid-Injektion einzunehmen.

Magensaftresistente Zubereitungen, die Substanzen enthalten, die leicht im Magen abgebaut werden können, sollten 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach der Lixisenatid-Injektion angewendet werden.

Paracetamol

Paracetamol wurde als Modellarzneimittel verwendet, um die Wirkung von Lixisenatid auf die Magenentleerung zu messen. Nach Einnahme einer Einzeldosis Paracetamol 1.000 mg waren AUC und Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Paracetamol unverändert, unabhängig vom Zeitpunkt der Einnahme (vor oder nach der Lixisenatid-Injektion). Bei Einnahme 1 Stunde bzw. 4 Stunden nach Gabe von 10 µg Lixisenatid verringerte sich die C_{max} von Paracetamol um 29 % bzw. 31 % und die mediane t_{max} war um 2,0 bzw. 1,75 Stunden verzögert. Unter der Erhaltungsdosis von 20 µg werden eine weitere Verzögerung der t_{max} sowie eine reduzierte C_{max} von Paracetamol erwartet.

Wurde Paracetamol 1 Stunde vor Lixisenatid verabreicht, waren keine Auswirkungen auf C_{max} und t_{max} von Paracetamol zu beobachten.

Basierend auf diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Paracetamol erforderlich. Allerdings sollte die bei Einnahme von Paracetamol 1 bis 4 Stunden nach Gabe von Lixisenatid beobachtete verzögerte t_{max} berücksichtigt werden, wenn ein schneller Wirkungseintritt für die Wirksamkeit erforderlich ist.

Orale Kontrazeptiva

Nach Einnahme einer Einzeldosis eines oralen Kontrazeptivums (Ethinylestradiol 0,03 mg/Levonorgestrel 0,15 mg) 1 Stunde vor bzw. 11 Stunden nach Applikation von 10 µg Lixisenatid waren C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ und t_{max} von Ethinylestradiol bzw. Levonorgestrel unverändert.

Bei Einnahme des oralen Kontrazeptivums 1 Stunde bzw. 4 Stunden nach Lixisenatid waren AUC und $t_{1/2}$ von Ethinylestradiol und Levonorgestrel unverändert, während sich die C_{max} von Ethinylestradiol um 52 % bzw. 39 % und die C_{max} von Levonorgestrel um 46 % bzw. 20 % verringerten und die mediane t_{max} um 1 bis 3 Stunden verzögert wurde.

Die Verringerung der C_{max} ist nur von begrenzter klinischer Relevanz und eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva nicht erforderlich.

Atorvastatin

Bei gleichzeitiger morgendlicher Gabe von Lixisenatid 20 µg und Atorvastatin 40 mg über 6 Tage wurde die Atorvastatin-Exposition nicht beeinflusst, während sich die C_{max} um 31 % verringerte und die t_{max} sich um 3,25 Stunden verzögerte.

Eine solche Verzögerung der $t_{\max}$ war nicht zu beobachten, wenn Atorvastatin abends und Lixisenatid morgens angewendet wurde, jedoch waren AUC und $C_{\max}$ von Atorvastatin um 27 % bzw. 66 % erhöht.

Diese Veränderungen sind nicht klinisch relevant, daher ist keine Dosisanpassung von Atorvastatin bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich.

Warfarin und andere Kumarinderivate

Die gleichzeitige Einnahme von Warfarin 25 mg zeigte bei wiederholter Applikation von Lixisenatid 20 µg keine Auswirkungen auf AUC oder INR (International Normalised Ratio), während sich die $C_{\max}$ um 19 % verringerte und sich die $t_{\max}$ um 7 Stunden verzögerte.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist keine Dosisanpassung von Warfarin bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich. Allerdings empfiehlt es sich, bei Patienten, die mit Warfarin und/oder Kumarinderivaten behandelt werden, zu Beginn oder bei Beenden der Behandlung mit Lixisenatid den INR-Wert engmaschig zu überwachen.

Digoxin

Nach gleichzeitiger Gabe von Lixisenatid 20 µg und Digoxin 0,25 mg war die AUC von Digoxin im Steady State nicht beeinflusst. Die $t_{\max}$ von Digoxin verzögerte sich um 1,5 Stunden und die $C_{\max}$ verringerte sich um 26 %.

Basierend auf diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Digoxin bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich.

Ramipril

Bei gleichzeitiger Gabe von Lixisenatid 20 µg und Ramipril 5 mg über 6 Tage nahm die AUC von Ramipril um 21 % zu, während sich die $C_{\max}$ um 63 % verringerte. AUC und $C_{\max}$ des aktiven Metaboliten (Ramiprilat) wurden nicht beeinflusst. Die $t_{\max}$ von Ramipril und Ramiprilat war um ca. 2,5 Stunden verzögert.

Basierend auf diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Ramipril bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Die Anwendung von Suliqua bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Für Suliqua, Insulin glargin oder Lixisenatid liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere aus kontrollierten klinischen Studien vor.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten weder auf substanzspezifische schädliche Auswirkungen von Insulin glargin auf die Schwangerschaft noch auf ein substanzspezifisches Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Insulin glargin hin. Tierexperimentelle Daten mit Insulin glargin ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität.

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Lixisenatid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Lixisenatid haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Suliqua darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, muss die Behandlung mit Suliqua abgebrochen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Insulin glargin oder Lixisenatid in die Muttermilch übergeht. Suliqua darf nicht in der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit Lixisenatid oder Insulin glargin ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Suliqua hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten kann jedoch aufgrund einer Hypo- oder Hyperglykämie oder z. B. aufgrund von Sehstörungen beeinträchtigt sein. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Den Patienten ist zu raten, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen zu vermeiden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen oder häufigen Hypoglykämie-Episoden. In diesen Fällen ist zu überlegen, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die während der Behandlung mit Suliqua am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hypoglykämie und gastrointestinale Nebenwirkungen (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden, in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen werden unten nach Systemorganklasse und nach abnehmender Häufigkeit aufgelistet (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; sehr selten: $< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Häufigkeit		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Nasopharyngitis Infektion der oberen Atemwege
Erkrankungen des Immunsystems			Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie		
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl	Kopfschmerz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit Diarrhö Erbrechen	Dyspepsie Abdominalschmerz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ermüdung Reaktionen an der Injektionsstelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Hypoglykämie*

Die folgende Tabelle beschreibt die Anzahl der dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien ($\leq 3,9$ mmol/l) und schweren Hypoglykämien für Suliqua und das Vergleichspräparat.

Dokumentierte symptomatische oder schwere hypoglykämische Nebenwirkungen

	Insulin-naive Patienten			Umstellung von Basalinsulin	
	Suliqua	Insulin glargin	Lixisenatid	Suliqua	Insulin glargin
N	469	467	233	365	365
Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie*					
Patienten mit Ereignis, n (%)	120 (25,6 %)	110 (23,6 %)	15 (6,4 %)	146 (40,0)	155 (42,5)
Ereignisse pro Patientenjahr, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22
Schwere Hypoglykämie**					
Ereignisse pro Patientenjahr, n	0	< 0,01	0	0,02	< 0,01

* Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie war ein Ereignis, bei dem typische Symptome einer Hypoglykämie von einer gemessenen Plasmaglukosekonzentration von $\leq 3,9$ mmol/l begleitet wurden.

** Schwere symptomatische Hypoglykämie war ein Ereignis, bei dem die Hilfe eines Dritten erforderlich war, um aktiv Kohlenhydrate oder Glukagon zu verabreichen oder andere wiederbelebende Maßnahmen zu ergreifen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö) waren häufig beobachtete Nebenwirkungen während des Behandlungszeitraums. Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen traten bei mit Suliqua behandelten Patienten mit einer Häufigkeit von 8,4 %, 2,2 % bzw. 2,2 % auf. Gastrointestinale Nebenwirkungen waren überwiegend leicht und von vorübergehender Dauer.

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen (Urtikaria), die möglicherweise mit Suliqua im Zusammenhang stehen, wurden bei 0,3 % der Patienten beobachtet. Für Insulin glargin und Lixisenatid wurden nach der Markteinführung Fälle von generalisierten allergischen Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktion und Angioödem berichtet.

Immunogenität

Die Anwendung von Suliqua kann eine Bildung von Antikörpern gegen Insulin glargin und/oder Lixisenatid verursachen.

Nach 30-wöchiger Behandlung mit Suliqua betrug die Häufigkeit der Antikörperbildung gegen Insulin glargin in zwei Phase-3-Studien 21,0 % bzw. 26,2 %. Bei ca. 93 % der Patienten zeigten die Antikörper gegen Insulin glargin eine Kreuzreaktivität gegen Humaninsulin. Die Häufigkeit der Antikörperbildung gegen Lixisenatid betrug ca. 43 %. Weder der Status der Anti-Insulin-glargin-Antikörper noch der Status der Anti-Lixisenatid-Antikörper hatte einen klinisch relevanten Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei einigen (1,7 %) der mit Insulin, einschließlich Suliqua, behandelten Patienten traten Erytheme, lokale Ödeme und Pruritus (Juckreiz) an der Injektionsstelle auf.

Herzfrequenz

Bei Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde ein Anstieg der Herzfrequenz berichtet, ein vorübergehender Anstieg wurde auch in einigen Studien mit Lixisenatid beobachtet. In den Phase-3-Studien mit Suliqua war keine Erhöhung der mittleren Herzfrequenz zu beobachten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Hypoglykämie und gastrointestinale Nebenwirkungen können sich entwickeln, wenn ein Patient mehr Suliqua als erforderlich erhält.

Leichte Episoden von Hypoglykämie können normalerweise durch die orale Einnahme von Kohlenhydraten behandelt werden. Anpassungen der Arzneimitteldosis, der Essgewohnheiten oder der körperlichen Aktivität können erforderlich sein.

Schwerere Episoden von Hypoglykämie mit Koma, Krampfanfällen oder neurologischen Beeinträchtigungen können mit einer intramuskulären/subkutanen Injektion von Glukagon oder intravenöser Gabe von konzentrierter Glukose behandelt werden. Anhaltende Kohlenhydrataufnahme und Beobachtung können erforderlich sein, da nach einer scheinbaren klinischen Erholung erneut eine Hypoglykämie auftreten kann.

Im Falle von gastrointestinalen Nebenwirkungen sind entsprechend den klinischen Zeichen und Symptomen des Patienten angemessene unterstützende Maßnahmen einzuleiten.“

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß der Angaben in Anhang IIB des EPAR unterliegt die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid der Verschreibungspflicht [2].

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Anhang IIC des EPAR [2]:

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte vor. Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels gemäß Anhang IID des EPAR [2]:

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Anhang IID)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss in jedem Mitgliedsstaat vor Markteinführung Inhalt und Format der Suliqua-Schulungsmaterialien, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten sowie alle weiteren Aspekte, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Die Schulungsmaterialien zielen darauf ab, 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**.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Suliqua vermarktet wird, das medizinische Fachpersonal, von dem zu erwarten ist, dass es Suliqua verschreiben oder abgeben wird, sowie alle Patienten, die Suliqua anwenden werden, auf das folgende Schulungspaket zugreifen können bzw. dieses erhalten:

- Broschüre für das medizinische Fachpersonal;
- Patientenbroschüre.

Die Broschüre für das medizinische Fachpersonal soll die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Die Patientenbroschüre soll dem Patienten vor der Verschreibung oder Dispensierung von Suliqua zur Verfügung gestellt werden.
- Stellen Sie sicher, dass Ihre Patienten und deren Pflegepersonen ausreichend darüber informiert sind, wie Insulin glargin/Lixisenatid anzuwenden ist.
- Suliqua ist in einem Fertigpen erhältlich und darf ausschließlich mit dieser Applikationshilfe angewendet werden. Das medizinische Fachpersonal darf niemals Insulin glargin/Lixisenatid mit einer Spritze aus dem Fertigpen entnehmen, da dies zu Dosierungsfehlern und schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann.
- Suliqua ist in zwei Fertigpens erhältlich, die unterschiedliche Stärken von Lixisenatid enthalten und somit unterschiedliche Dosierungsbereiche ermöglichen:

- Beide Fertigpens enthalten Insulin glargin in einer Konzentration von 100 Einheiten/ml
- Der Suliqua-(10–40)-Pen liefert Tagesdosen von 10 bis 40 Dosisschritten Suliqua (Konzentration: 100 Einheiten/ml Insulin glargin und 50 µg/ml Lixisenatid; Dosierungsbereich: 10 bis 40 Einheiten Insulin glargin in Kombination mit 5 bis 20 µg Lixisenatid)
- Der Suliqua-(30–60)-Pen liefert Tagesdosen von 30 bis 60 Dosisschritten Suliqua (Konzentration: 100 Einheiten/ml Insulin glargin und 33 µg/ml Lixisenatid; Dosierungsbereich: 30 bis 60 Einheiten Insulin glargin in Kombination mit 10 bis 20 µg Lixisenatid)
- Auf dem Rezept muss der Dosierungsbereich und die Konzentration des Suliqua-Fertigpens angegeben werden sowie die Anzahl an Dosisschritten, die zu applizieren sind.
- Bei unvollständigen Rezepten muss der Apotheker mit dem Arzt Rücksprache halten.
- Erklären Sie Ihrem Patienten, dass
 - Sie eine Anzahl an Dosisschritten verschreiben, die mit einer bestimmten Anzahl an Insulin-Einheiten sowie einem festen Lixisenatid-Anteil korrespondiert.
 - Jeder Dosisschritt Suliqua enthält immer eine Einheit Insulin, unabhängig davon, welcher Suliqua-Fertigpen angewendet wird [(10–40)-Pen oder (30–60)-Pen].
 - Das Dosisfenster auf dem Pen zeigt die Anzahl an Dosisschritten an, die injiziert wird.
- Wird der Patient von einem anderen Fertigpen umgestellt, machen Sie die Designunterschiede zwischen den beiden Applikationshilfen deutlich (fokussieren Sie auf die Farbdifferenzierung, Warnhinweise auf Umkarton/Etikett und andere sicherheitsrelevante Designmerkmale wie taktile Elemente auf dem Fertigpen).
- Erläutern Sie, was der Patient hinsichtlich Dysglykämie und potenzieller Nebenwirkungen erwarten sollte.
- Die Apotheker werden gebeten, vor der Abgabe von Insulin glargin/Lixisenatid zu prüfen, ob die Patienten und Pflegepersonen die Konzentration von Suliqua, den Dosierungsbereich des Fertigpens und das Dosisfenster des Fertigpens lesen können. Die Apotheker sollten auch prüfen, ob die Patienten auf die Anwendung des Pens geschult wurden.
- Patienten, die blind oder sehbehindert sind, müssen angewiesen werden, stets die Hilfe einer anderen Person in Anspruch zu nehmen, die gut sieht und auf die Anwendung des Insulin glargin/Lixisenatid-Pens geschult ist.
- Weisen Sie die Patienten an, ihre Blutzuckerspiegel bei Beginn der Behandlung mit Insulin glargin/Lixisenatid, das Insulin glargin und einen Wirkstoff enthält, bei dem es sich nicht um ein Insulin handelt (Lixisenatid), engmaschig zu kontrollieren.
- Die Broschüre für das medizinische Fachpersonal wird an die Notwendigkeit erinnern, alle Medikationsfehler mit Suliqua zu melden.

Die Patientenbroschüre soll die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Lesen Sie vor der Anwendung von Suliqua sorgfältig die Anweisungen in Ihrer Packungsbeilage.
- Suliqua ist in einem Fertigpen erhältlich und darf ausschließlich mit dieser Applikationshilfe angewendet werden. Patienten, Pflegepersonen und medizinisches Fachpersonal dürfen Insulin glargin/Lixisenatid niemals mit einer Spritze aus dem Fertigpen entnehmen, da dies zu Dosierungsfehlern und schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann.
- Suliqua ist in zwei Fertigpens erhältlich, die unterschiedliche Konzentrationen von Lixisenatid enthalten und somit unterschiedliche Dosierungsbereiche ermöglichen:
 - Beide Fertigpens enthalten Insulin glargin in einer Konzentration von 100 Einheiten/ml
 - Der Suliqua-(10–40)-Pen liefert Tagesdosen von 10 bis 40 Dosisschritten Suliqua (Konzentration: 100 Einheiten/ml Insulin glargin und 50 µg/ml Lixisenatid; Dosierungsbereich: 10 bis 40 Einheiten Insulin glargin in Kombination mit 5 bis 20 µg Lixisenatid)
 - Der Suliqua-(30–60)-Pen liefert Tagesdosen von 30 bis 60 Dosisschritten Suliqua (Konzentration: 100 Einheiten/ml Insulin glargin und 33 µg/ml Lixisenatid; Dosierungsbereich: 30 bis 60 Einheiten Insulin glargin in Kombination mit 10 bis 20 µg Lixisenatid)
- Auf dem Rezept muss angegeben sein, welchen Pen Sie benötigen [Suliqua-(10–40)-Pen oder Suliqua-(30–60)-Pen] und wie viele Dosisschritte Sie injizieren müssen.
- Bei unvollständigen Rezepten muss der Apotheker mit dem Arzt Rücksprache halten.
- Ein Dosisschritt enthält eine Einheit Insulin glargin sowie einen festen Lixisenatid-Anteil. Klären Sie vor der Anwendung von Insulin glargin/Lixisenatid wie viele Dosisschritte Sie benötigen. Dies legt Ihr Arzt fest.
- Ein Dosisschritt Suliqua enthält immer eine Einheit Insulin, unabhängig davon, welcher Suliqua-Fertigpen [Suliqua-(10–40)-Pen oder Suliqua-(30–60)-Pen] angewendet wird.
- Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen das Design und die Merkmale Ihres Suliqua-Pens erklären, unter anderem wie das Dosisfenster auf dem Fertigpen die Anzahl der zu injizierenden Dosisschritte anzeigt.
- Während der Umstellung auf diese Art von Kombinationsarzneimittel sowie in den darauf folgenden Wochen müssen Sie Ihren Blutzucker häufiger als gewöhnlich messen.
- Falls Sie eine Frage zu Ihrer Behandlung haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.
- Die Patientenbroschüre wird an die Notwendigkeit erinnern, alle Medikationsfehler mit Suliqua zu melden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung für die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid ergeben sich aus dem EPAR [2]:

Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<i>Wichtige identifizierte Risiken</i>		
Gastrointestinale Ereignisse, i. e. Übelkeit und Erbrechen	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel; Darstellung in Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation; Darstellung in Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Suliqua® beachten?“ und 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ der Packungsbeilage	Keine
Überempfindlichkeitsreaktionen	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel; Darstellung in Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation; Darstellung in Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Suliqua® beachten?“ und 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ der Packungsbeilage	Keine
Hypoglykämie	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel; Darstellung in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“, 4.7 „Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen“ und 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation; Darstellung in Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Suliqua® beachten?“ und 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ der Packungsbeilage	Keine
Pankreatitis	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel; Darstellung in Abschnitt 4.4 „Besondere	Keine

	Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation; Darstellung in Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Suliqua® beachten?“ der Packungsbeilage	
<i>Wichtige potentielle Risiken</i>		
Bösartige Neoplasie	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
Bauchspeicheldrüsenkrebs	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
Medullärer Schilddrüsenkrebs	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
Immunogenität/Neutralisierung	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel; Darstellung in 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation;	Keine
Dehydrierung/akute Nierenfunktionsstörung	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel; Darstellung in Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“, 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation; Darstellung in Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Suliqua® beachten?“ der Packungsbeilage	Keine
Teratogenität	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel; Darstellung in Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ und 5.2 „Präklinische Daten zur Sicherheit“ der Fachinformation	Keine
Medikationsfehler einschließlich Verwechslungen der unterschiedlichen Stärken des Arzneimittels	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel; Verwendung einer adäquaten Pen-Beschriftung mit Angabe des Dosierungsbereichs nach dem Handelsnamen zur Unterscheidung der zwei unterschiedlichen Suliqua®-Pens. Die adäquate Pen-Beschriftung (10–40) oder (30–60) wird in der Fachinformation, der Packungsbeilage und der Gebrauchsanweisung verwendet sowie auf äußeren Verpackung und dem Etikett des Pens besonders hervorgehoben; Darstellung in Abschnitt 2 „Qualitative und quantitative Zusammensetzung“, 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“, 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ der Fachinformation; Darstellung in Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der	Broschüre für das medizinische Fachpersonal und Patientenbroschüre

	Anwendung von Suliqua® beachten?“, 3 „Wie ist Suliqua® anzuwenden?“ und 6 „Inhalt der Packung und weitere Informationen“ der Packungsbeilage; Darstellung in der Gebrauchsanweisung	
<i>Fehlende Informationen</i>		
Anwendung bei Schwangeren und in der Stillzeit	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel; Darstellung in Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ und 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“ der Fachinformation; Darstellung in Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Suliqua® beachten?“ der Packungsbeilage	Keine
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter < 18 Jahre	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel; Darstellung in Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“, und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation; Darstellung in Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Suliqua® beachten?“ der Packungsbeilage	Keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (mit oder ohne niedrigem Körpergewicht)	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel; Darstellung in Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“, 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation; Darstellung in Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Suliqua® beachten?“ und 3 „Wie ist Suliqua® anzuwenden?“ der Packungsbeilage	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquelle wurden die aktuelle Fachinformation von Suliqua® (Stand Oktober 2017) und der EPAR sowie die relevanten Anhänge für die Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung verwendet [1, 2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Suliqua® 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung / Suliqua® 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Oktober 2017 [Zugriff: 5. Januar 2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (2016): European Public Assessment Report Suliqua®. [Zugriff: 8. November 2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004243/WC500224675.pdf.