

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lixisenatid (Lyxumia[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.03.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

entfällt

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BOT	Basalunterstützte orale Therapie
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
KI	Konfidenzintervall
NPH Insulin	Neutrales Protamin Hagedorn Insulin
OR	Odds Ratio (Chancen- oder Quotenverhältnis)
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RMP	Risk Management Plan
zbA	zu bewertendes Arzneimittel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Name:	Prof. Dr. med. W. Dieter Paar
Position:	Direktor Medizin
Adresse:	Potsdamer Straße 8, 10785 Berlin
Telefon:	030 2575 2815
Fax:	030 2575 2189
E-Mail:	Dieter.Paar@Sanofi.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lixisenatid
Markenname:	Lyxumia®
ATC-Code:	noch nicht offiziell zugewiesen

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

Lixisenatid hat im Gegensatz zu anderen GLP-1 Rezeptoragonisten eine deutlich erhöhte Halbwertszeit sowie eine höhere Bindungsaffinität am GLP-1 Rezeptor mit Verstärkung des Inkretineffekts. Eine deutlich verzögerte Magenentleerung und Glukoseresorption, erhöhte Insulin- und verminderte Glukagonsekretion sind die Folge. Bei geringem Hypoglykämierisiko beruht die Glykämiekontrolle hauptsächlich auf der Beeinflussung des postprandialen Blutzuckers. Verglichen mit anderen GLP-1-Rezeptoragonisten ist die Magenentleerungshemmung deutlicher ausgebildet. Eine kardiovaskuläre Endpunktstudie (ELIXA) läuft. Lixisenatid wird nur einmal täglich subkutan appliziert.

Metformin erhöht die Insulinsensitivität im peripheren Gewebe. 25% der OAD Patienten haben zahlreiche Kontraindikationen gegen Metformin bzw. eine Metformin-Unverträglichkeit.

Anders als bei den GLP-1-Rezeptoragonisten ist die Wirkung von Sulfonylharnstoffen nicht ausschließlich glukoseabhängig. Die glukoseunabhängige Insulinsekretion kann zu schweren, z.T. lebensbedrohlichen Hypoglykämien führen verbunden mit hohen Folgekosten. Eine aktuelle Metaanalyse mit 551.912 Patienten aus Sulfonylharnstoff-Studien unterstreicht die erhöhte Gesamt- und kardiovaskuläre Sterblichkeit.

DPP4-Inhibitoren steigern die endogene GLP-1-Konzentration. Typ-2-Diabetiker profitieren nur so lange von der DPP4-Hemmung, solange endogenes GLP-1 in ausreichender Menge im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dünndarm sezerniert wird. Im Gegensatz zu GLP-1-Rezeptoragonisten zeigen die DPP4-Hemmer keine relevante Magenentleerungshemmung sowie Appetitregulation.

Insulin zu den Mahlzeiten bzw. die Basalspiegelerhöhung korrigiert direkt den Insulinmangel. Aktuelle nationale und internationale Leitlinien empfehlen nach OAD-Versagen und vor einer Basal-Bolus-Therapie (ICT) die Korrektur des Basalinsulinspiegels (BOT). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Lyxumia[®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).</p> <p>Abschnitt 4.4: /.../</p> <p>Lyxumia[®] darf aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos nicht in Kombination mit einem Basalinsulin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet werden. /.../</p> <p>Lixisenatid wurde nicht in Kombination mit Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren) untersucht.</p> <p>Abschnitt 5.1: /.../</p> <p><u>Add-on-Therapie zu oralen Antidiabetika</u></p> <p>Lyxumia[®] zeigte in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, Pioglitazon oder einer Kombination dieser Wirkstoffe am Ende des 24-wöchigen Hauptbehandlungszeitraums im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des HbA_{1c}, des Nüchternblutzuckers und des postprandialen 2-Stunden-Glukosewertes nach einer Testmahlzeit (Tabelle 2 und 3). Die Senkung des HbA_{1c}-Wertes war sowohl bei</p>	01. Februar 2013 (EU)	A

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>morgendlicher als auch abendlicher Applikation einmal täglich signifikant. /.../ <u>Add-on-Therapie zu einem Basalinsulin</u> Lyxumia[®] erreichte in Kombination mit einem Basalinsulin alleine oder in Kombination mit einem Basalinsulin und Metformin oder in Kombination mit einem Basalinsulin und einem Sulfonylharnstoff eine statistisch signifikante Verringerung des HbA_{1c}-Wertes und des postprandialen 2-Stunden-Glukosewertes nach einer Testmahlzeit im Vergleich zu Placebo.</p>		
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

In Kombination mit oralen Antidiabetika:		
	Therapieregime zbA	zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) (Konkretisierung)
1a	Lixisenatid + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin
1b	Lixisenatid + Metformin	Humaninsulin (NPH) + Metformin ¹
2a	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	Metformin + Sulfonylharnstoff
2b	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin (NPH) + Sulfonylharnstoff ²
3	Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff (basalunterstützte orale Therapie / BOT) ³
In Kombination mit Basalinsulin:		
	Therapieregime zbA	zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) (Konkretisierung)
4	Lixisenatid + Basalinsulin	ICT (Humaninsulin): 3- bis 4-mal Normalinsulin + 1-2mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)
5	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	ICT (Humaninsulin): 3- bis 4-mal Normalinsulin + 1-2mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)

¹ Für einen relevanten Teil der Typ-2-Diabetespatienten ist eine Therapieintensivierung mit einem Sulfonylharnstoff kontraindiziert, wodurch eine zVT von Metformin und Sulfonylharnstoff nicht anwendbar ist. Nach den Kriterien der Herleitung der zVT ist daher hier die Therapie Humaninsulin (NPH) + Metformin indiziert. Nähere Ausführungen hierzu vgl. hierzu Modul 3A Abschnitt 3.1.2 und 3.2.4

² Aus dem Hinweis des G-BA zur zVT Metformin + Sulfonylharnstoff: „Metformin ist in diesem Fall die gegenüber Humaninsulin vorzuziehende Therapieoption, sofern nach Fachinformation geeignet.“ Bei einer Kontraindikation für Metformin ergibt sich aus diesem Hinweis nach Interpretation von Sanofi-Aventis die aufgeführte zVT.

³ Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, werden Metformin und Sulfonylharnstoff in der Versorgungsrealität gemeinsam in Kombination mit einem Basalinsulin eingesetzt (BOT). Nähere Ausführungen hierzu vgl. Modul 3A Abschnitt 3.1.2

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

6	Lixisenatid + Basalinsulin + Sulfonylharnstoff	ICT (Humaninsulin): 3- bis 4-mal Normalinsulin + 1-2mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin) Dieses Therapieregime ist nach der aktuellen Fachinformation nicht mehr Bestandteil der Indikation und entfällt damit.
Bezugnehmend auf den Therapiehinweis des G-BA zu Exenatide ⁴		
	Therapieregime zBA	zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)
7	Lixisenatid + Metformin	Exenatide + Metformin

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

Die Aufteilung der Teilanwendungsgebiete und die Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) entspricht der Niederschrift des Beratungsgesprächs. Folgende Konkretisierungen sind erfolgt:

Sofern nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin (Anwendungsgebiet 1) Sulfonylharnstoffe kontraindiziert sind, wird als zVT die zusätzliche Gabe von Humaninsulin (NPH) gemäß der aktuellen DDG-Therapieleitlinie angenommen. Infolgedessen wird zwischen dem Teilanwendungsgebiet 1a (Sulfonylharnstoffe geeignet) und 1b (Sulfonylharnstoffe kontraindiziert) unterschieden.

Bei Patienten nach Versagen einer oralen antidiabetischen Therapie (Anwendungsgebiet 1) und einem BMI > 30 kg/m² wird entsprechend des Therapiehinweises zu Exenatide dieser Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie verwendet und als Anwendungsgebiet 7 Exenatide + Metformin im Folgenden ergänzt.

Sofern nach Versagen einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen (Anwendungsgebiet 2) Metformin kontraindiziert ist, hat der G-BA als zVT die zusätzliche Gabe von Humaninsulin festgesetzt. Infolgedessen wird zwischen dem Teilanwendungsgebiet 2a (Metformin geeignet) und 2b (Metformin kontraindiziert) unterschieden.

Für das Anwendungsgebiet 3 bestimmte der G-BA Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Metformin) als zVT. Dies schließt auch die Kombination von Basalinsulin plus Metformin und Sulfonylharnstoff mit ein, die als basalunterstützte orale Therapie (BOT) in der

⁴ Therapiehinweis Exenatid: „...Der Einsatz von Exenatid sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. ...“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Versorgungsrealität eine zentrale Rolle spielt und auch den Empfehlungen der derzeitigen Leitlinien entspricht. Um Lixisenatid nach „Versagen“ von Metformin und Sulfonylharnstoff gegen Humaninsulin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff als zVT vergleichen zu können, musste auf einen indirekten Vergleich zurückgegriffen werden. Um eine Verzerrung aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns auszuschließen, wurden nur Komparatorstudien mit vergleichbaren Therapiestrategien ausgewählt. Verglichen wurde Lixisenatid (GetGoal-S-Studie) mit NPH-Insulin (Riddle et al.; 2003), da in beiden Studien Basalinsulin als Therapieintensivierung auf der Grundlage einer Basistherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff eingesetzt wurde. Damit ist ein objektiver und fairer Vergleich sichergestellt.

Hinsichtlich des Insulin-Therapieregimes in den Anwendungsgebieten 4 und 5 hat der G-BA bei der Festsetzung der zVT keine Vorgabe gemacht. Da die Kombination von Lixisenatid mit einem Basalinsulin in diesen beiden Anwendungsgebieten gemäß Fachinformation ein vorheriges Versagen (inadäquate glykämische Kontrolle) des Basalinsulins voraussetzt, muss die zVT in einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT) mit Humaninsulin bestehen (Basal-Bolus-Therapie).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der Nutzen von Lixisenatid wurde in einem umfassenden Studienprogramm (GetGoal) untersucht. Sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber Aktivkontrolle zeigten sich deutliche Vorteile von Lixisenatid (20 µg 1x täglich) hinsichtlich der Reduktion des HbA_{1c}-Werts, des Nüchtern- als auch des postprandialen Blutzuckers, der Hypoglykämierate, des Gewichts sowie der unerwünschten Ereignisse.

Der Zusatznutzen von Lixisenatid stellt sich in den unterschiedlichen Teilanwendungsgebieten wie folgt dar:

Allen Anwendungsgebieten gemeinsam sind eine klinisch relevante Verminderung von Hypoglykämien sowie eine deutliche Gewichtsreduktion unter Lixisenatid bei vergleichbar guter Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c}, Nüchternblutzucker, verminderte Blutzuckerspitzen und insgesamt geringere Blutzuckeranstiege nach der Mahlzeit). Die randomisiert kontrolliert beobachteten Patienten erreichten zu einem hohen Prozentsatz die leitliniengerechten Therapieziele von < 6,5% HbA_{1c} bzw. < 7% HbA_{1c} ohne erhöhte Raten an Hypoglykämien bzw. Gewichtszunahme. Damit werden in hohem Maße Therapieziele erreicht, die erwiesenermaßen das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von Typ-2-Diabetikern reduzieren, ohne dabei andere Risikofaktoren wie Hypoglykämien oder Gewichtszunahme zu begünstigen.

Für die Teilanwendungsgebiete 1b, 2a, 2b und 4 liegen keine direkten Vergleichsstudien gegen die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie vor. Indirekte Vergleiche waren aufgrund fehlender relevanter Studien ebenfalls nicht möglich. Daher besteht für diese Teilanwendungsgebiete kein nachweisbarer Zusatznutzen.

1a Lixisenatid + Metformin (Sulfonylharnstoffe nicht kontraindiziert)

Für das Teilanwendungsgebiet 1a (Lixisenatid + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin) liegen keine direkten Vergleichsstudien vor. Deshalb wurde ein indirekter Vergleich über die Brückenkomparatoren Sitagliptin + Metformin bzw. Exenatide + Metformin durchgeführt. Das Chancenverhältnis (Odds Ratio) von Lixisenatid vs. Sulfonylharnstoff, dass ein Patient mindestens eine symptomatische Hypoglykämie erfährt, beträgt OR = 0,09 (95% KI: [0,009; 0,897]; p = 0,040). Der Unterschied der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durchschnittlichen Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert der beiden Interventionen beträgt - 3,29 kg (95% KI: [- 4,174; - 2,420]; $p < 0,001$). Die Senkung des HbA_{1c}-Werts ist mit durchschnittlich 0,16 % (95% KI: [- 0,044; 0,363]; $p = 0,124$) geringfügig aber statistisch nicht signifikant stärker bei einer Therapie mit Sulfonylharnstoff gegenüber Lixisenatid. Zu allen anderen relevanten Endpunkten (unerwünschte Ereignisse) sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

3 Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff

Für das Anwendungsgebiet 3 (Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff) liegen keine direkten Vergleichsstudien gegen Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff (basalunterstützte orale Therapie / BOT) vor. Daher wurde ein indirekter Vergleich zu Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff über die Brückenkomparatoren Placebo (+ Metformin + Sulfonylharnstoff), Exenatide (+ Metformin + Sulfonylharnstoff) sowie Insulin glargin (+ Metformin + Sulfonylharnstoff) durchgeführt. Um eine Verzerrung aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns auszuschließen wurden nur Komparatorstudien mit vergleichbaren Therapiestrategien ausgewählt. Das Chancenverhältnis (Odds Ratio) von Lixisenatid vs. NPH, dass ein Patient mindestens eine bestätigte symptomatische Hypoglykämie erfährt, beträgt OR = 0,46 (95% KI: [0,219; 0,958]; $p = 0,039$), für Hypoglykämien jedweder Art beträgt das OR = 0,38 (95% KI: [0,165; 0,853]; $p = 0,021$). Der Unterschied der durchschnittlichen Veränderung des Körpergewichts zum Ausgangswert beträgt - 3,62 kg (95% KI: [- 5,859; - 1,375]; $p = 0,002$). Die Senkung des HbA_{1c} ist mit durchschnittlich 0,07 % (95% KI: [- 0,263; 0,407]; $p = 0,682$) geringfügig und statistisch nicht signifikant stärker bei einer Therapie mit Humaninsulin (NPH) gegenüber Lixisenatid. Zu allen anderen relevanten Endpunkten sind die Unterschiede ebenfalls statistisch nicht signifikant. Weitere Analysen auf Basis individueller Patientendaten bestätigen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs⁵.

5 Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin

Für das Teilanwendungsgebiet 5 wurde über die Brückenkomparatoren Basalinsulin und Mischinsulin ein indirekter Vergleich von Lixisenatid + Basalinsulin zu humanem Bolus- + Basalinsulin (ICT, ggf. in Kombination mit Metformin) durchgeführt. Der Unterschied der durchschnittlichen Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert beträgt - 3,48 kg (95% KI: [- 4,776; - 2,184]; $p < 0,001$). Die Senkung des HbA_{1c} ist mit durchschnittlich 0,19 % (95% KI: [- 0,220; 0,604]; $p = 0,366$) geringfügig und statistisch nicht signifikant weniger stark ausgeprägt unter Lixisenatid als unter einer ICT. Zu allen anderen relevanten Endpunkten waren die Unterschiede ebenfalls nicht statistisch signifikant. Weitere Analysen auf Basis individueller Patientendaten bestätigen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs.

⁵ Diese Analysen befinden sich in Modul 4 Abschnitt 4.3.2.11.3

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

6 Lixisenatid + Basalinsulin + Sulfonylharnstoff

Für dieses Anwendungsgebiet besitzt Lixisenatid keine Zulassung; eine Darstellung der Effektunterschiede zu der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt daher.

7 Lixisenatid + Metformin

Für das Teilanwendungsgebiet 7 liegt eine direkte Vergleichsstudie gegen Exenatide + Metformin vor. Die Ergebnisse der relevanten Subgruppe der Patienten mit BMI > 30 kg/m² zeigen einen deutlichen Unterschied im Auftreten von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien zu Gunsten von Lixisenatid: OR = 0,385 (95% KI: [0,172; 0,862]; p = 0,020). Die Senkung des HbA_{1c} ist mit einer Differenz der LS Mittelwerte gegenüber Exenatide von 0,17 % (95% KI: [0,002; 0,335]; p = 0,045) geringfügig schlechter unter Lixisenatid ebenso wie die Gewichtsentwicklung von 1,261 kg (95% KI: [0,491; 2,030]; p = 0,001).

Zu allen anderen relevanten Endpunkten waren die Unterschiede nicht signifikant. Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
1a	Lixisenatid + Metformin	ja
1b	Lixisenatid + Metformin	nein
2a	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	nein
2b	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	nein
3	Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	ja
4	Lixisenatid + Basalinsulin	nein
5	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	ja
7	Lixisenatid + Metformin	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Der Zusatznutzen der Anwendung von Lixisenatid stellt sich in den unterschiedlichen Anwendungsgebieten von Lixisenatid wie folgt dar:

1a Lixisenatid + Metformin (Sulfonylharnstoffe nicht kontraindiziert)

Lixisenatid + Metformin bietet gegenüber Metformin + Sulfonylharnstoff einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung symptomatischer Hypoglykämien sowie der Veränderung des Körpergewichts. Dies entspricht wegen einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen einem geringen Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet. Die Aussagesicherheit für den beschriebenen Zusatznutzen wurde aufgrund der Durchführung eines indirekten Vergleichs als Anhaltspunkt eingestuft.

1b Lixisenatid + Metformin (Sulfonylharnstoffe kontraindiziert)

Für das Anwendungsgebiet 1b (Lixisenatid + Metformin; Sulfonylharnstoffe kontraindiziert) liegen keine direkten Vergleichsstudien gegen Humaninsulin (NPH) + Metformin vor. Ein indirekter Vergleich war aufgrund fehlender Studien ebenfalls nicht möglich. Daher besteht kein nachweisbarer Zusatznutzen in diesem Teilanwendungsgebiet.

2a Lixisenatid + Sulfonylharnstoff (Metformin nicht kontraindiziert)

Für das Anwendungsgebiet 2a (Lixisenatid + Sulfonylharnstoff; Metformin nicht kontraindiziert) liegen keine direkten Vergleichsstudien gegen Metformin + Sulfonylharnstoff vor. Ein indirekter Vergleich war aufgrund fehlender Studien ebenfalls nicht möglich. Daher ist es nicht möglich, einen Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet nachzuweisen.

2b Lixisenatid + Sulfonylharnstoff (Metformin kontraindiziert)

Für das Anwendungsgebiet 2b (Lixisenatid + Sulfonylharnstoff; Metformin kontraindiziert) liegen keine direkten Vergleichsstudien gegen Humaninsulin (NPH) + Sulfonylharnstoff vor. Ein indirekter Vergleich war aufgrund fehlender Studien ebenfalls nicht möglich. Daher besteht kein nachweisbarer Zusatznutzen in diesem Teilanwendungsgebiet.

3 Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff

Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff bietet gegenüber Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung bestätigter symptomatischer Hypoglykämien sowie der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abnahme des Körpergewichts. Dies entspricht wegen einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen einem geringen Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet. Die Aussagesicherheit für den beschriebenen Zusatznutzen wurde aufgrund der Durchführung eines indirekten Vergleichs als Anhaltspunkt eingestuft.

4 Lixisenatid + Basalinsulin

Für das Teilanwendungsgebiet 4 (Lixisenatid + Basalinsulin) liegen keine direkten Vergleichsstudien gegen Bolusinsulin + Basalinsulin (Intensivierte konventionelle Insulintherapie/ICT, ggf. in Kombination mit Metformin) vor. Ein indirekter Vergleich war aufgrund fehlender Studien ebenfalls nicht möglich. Daher besteht kein nachweisbarer Zusatznutzen in diesem Teilanwendungsgebiet.

5 Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin

Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin bietet gegenüber der ICT (humanes Bolus- + Basalinsulin ggf. in Kombination mit Metformin) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichts. Dies entspricht wegen einer Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung einem geringen Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet. Die Aussagesicherheit für den beschriebenen Zusatznutzen wurde aufgrund der Durchführung eines indirekten Vergleichs als Anhaltspunkt eingestuft.

7 Lixisenatid + Metformin

Lixisenatid + Metformin bietet gegenüber Exenatide + Metformin einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich des deutlich selteneren Auftretens von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien. Dies entspricht wegen einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen einem geringen Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet. Die Aussagesicherheit für den beschriebenen Zusatznutzen wird als Hinweis eingestuft, da dieser Zusatznutzen in einer RCT gezeigt werden konnte.

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

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

Der Typ-2-Diabetes mellitus ist eine durch den Leitbefund chronische Hyperglykämie charakterisierte Regulationsstörung des Zuckerstoffwechsels. Der Pathomechanismus basiert primär auf einer Insulinresistenz der Zielgewebe. In Folge der Progression der chronischen Erkrankung kommt mehr und mehr eine unzureichende Insulinsekretion hinzu. Neben einer genetischen Veranlagung bilden Übergewicht, metabolisches Syndrom, Bewegungsmangel und ein höheres Lebensalter die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus.

Der Typ-2-Diabetes mellitus ist durch typische Begleit- und Folgeerkrankungen gekennzeichnet. Die Komplikationen umfassen hauptsächlich Gefäßkrankheiten, die sich auf Mikro- und Makroangiopathien verteilen. Bei der Makroangiopathie sind die großen und mittleren Blutgefäße des Organismus durch arteriosklerotische Veränderungen geschädigt. Die Erkrankungen, die hieraus resultieren, sind die koronare Herzkrankheit und der Herzinfarkt, die zerebrovaskuläre Sklerose und der Schlaganfall sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit bis hin zur Amputation von Gliedmaßen. Die Mikroangiopathien umfassen die Neuropathie, die Retinopathie sowie die Nephropathie. Die Komplikationen des Typ-2-Diabetes können insbesondere durch eine gute Stoffwechseleinstellung minimiert, durch erhöhte Nebenwirkungen der Therapie, wie z. B. Hypoglykämien und Gewichtszunahme, aber auch verstärkt werden. Es ist demnach notwendig, mittels therapeutischer Verfahren die Typ-2-Diabetiker im Stoffwechsel normnah einzustellen, ohne das Risiko für Komplikationen zu erhöhen. Für Hypoglykämien ist ein Chancenverhältnis (Odds Ratio) von 1,94 für die Assoziation mit einem Myokardinfarkt bekannt, wenn diese bis zu zwei Wochen vor dem Ereignis auftraten.

Insgesamt ist die Lebenserwartung aufgrund der beschriebenen Morbidität bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus stark reduziert und führt zu einem durchschnittlichen Verlust von 12,8 Lebensjahren bei Männern bzw. 12,2 Lebensjahren bei Frauen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Vorrangiges Ziel der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus ist die Reduktion des Blutzuckers zur Prävention von Folgekomplikationen. Der Bereich, der gemäß der Leitlinien erreicht werden sollte, ist für HbA_{1c} <6,5 % bzw. <7%, für die Nüchtern-Plasmaglukose 5,0 bis 6,7 mmol/l und für die postprandiale Plasmaglukose 7,8 bis 11,0 mmol/l.

In der Leitlinie der DDG und den Therapieempfehlungen der AkdÄ aus dem Jahr 2008 bzw. 2009 wurde der Therapiealgorithmus noch strikt an einem HbA_{1c}-Wert von < 6,5 % ausgerichtet. Die überarbeitete Versorgungsleitlinie berücksichtigt nun stärker die Ergebnisse aus den großen Interventionsstudien ACCORD und ADVANCE. Im Detail konnte in der ADVANCE Studie gezeigt werden, dass eine intensivierete antihyperglykämische Therapie (Ziel HbA_{1c} < 6,5 %) signifikant das Neuauftreten sowie die Progression der Nephropathie reduzieren kann. Die ACCORD Studie hingegen musste vorzeitig abgebrochen werden, da eine signifikant erhöhte Mortalität im Fall einer intensivierten Therapie mit dem Ziel-HbA_{1c} < 6,0 % auftrat.

In der Gesamtschau erachtet die DDG eine Absenkung des HbA_{1c} unter 6,5 % nur dann für sinnvoll, wenn gleichzeitig das Auftreten von Hypoglykämien (insbesondere schweren) vermieden werden kann und das Stoffwechselziel ohne wesentliche Gewichtszunahme erreichbar ist. Damit ist bereits ein weiteres sehr wichtiges Therapieziel aus der aktuellen Versorgungsleitlinie aufgegriffen – die Gewichtsreduktion des Patienten. Diese leitet sich von der Ausprägung des Übergewichts bzw. der Adipositas ab. Bei einem BMI von 27 bis 35 kg/m² sollte die Reduktion 5 % betragen und bei einem BMI > 35 kg/m² ist eine Gewichtsreduktion von 10 % anzustreben. Zu diesen beiden zentralen Zielen kommen lipidsenkende und blutdrucksenkende Maßnahmen hinzu. Unter den zur Verfügung stehenden Antidiabetika sind auch gemäß aktueller internationaler Leitlinien die GLP-1-Rezeptoragonisten die einzige Gruppe, die eine ausgeprägte Reduktion des HbA_{1c} mit einer geringen Rate an Hypoglykämien und einer Gewichtsreduktion unter der Therapie verbinden kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Teilanwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
1a	Lixisenatid + Metformin	542.512
1b	Lixisenatid + Metformin (Sulfonylharnstoff Kontraindikation)	527.416 ^b
2a	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	5.335
2b	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff (Metformin Kontraindikation)	59.382
3	Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	135.240
4	Lixisenatid + Basalinsulin	153.411
5	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	41.535
7	Lixisenatid + Metformin	36.668
	Summe^c	1.464.831

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: potentiell überschätzt; eine Analyse mittels IMS Disease Analyzer ergab einen Anteil von 38,9 % aller Typ-2-Diabetes Patienten mit Kontraindikationen und Unverträglichkeiten zu Sulfonylharnstoff; dieser Anteil ist aber nicht direkt auf dieses Teilanwendungsgebiet übertragbar
c: ohne Anwendungsgebiet 7, da Teilmenge von Anwendungsgebiet 1b

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Teilanwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
1a	Lixisenatid + Metformin	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Geringer Zusatznutzen	542.512
3	Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Geringer Zusatznutzen	135.240
5	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Geringer Zusatznutzen	41.535
7	Lixisenatid + Metformin	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Geringer Zusatznutzen	36.668
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
1a	Lixisenatid + Metformin	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	1.383,14	750.370.047,68
1b	Lixisenatid + Metformin	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	1.299,92	685.598.606,72
2a	Lixisenatid + Glimepirid	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	1.366,62	7.290.917,70
	Lixisenatid + Glibenclamid	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	1.380,28	7.363.793,80

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
2b	Lixisenatid + Glimepirid	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	1.283,40	76.210.858,80
	Lixisenatid + Glibenclamid	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	1.297,06	77.022.016,92
3	Lixisenatid + Metformin + Glimepirid	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	1.370,46	185.341.010,40
	Lixisenatid + Metformin + Glibenclamid	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken. In diesem Teilanwendungsgebiet nach unzureichender Blutzuckersenkung mit Metformin und Sulfonylharnstoff	1.372,29	185.588.499,60
4	Lixisenatid + Basalinsulin	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken. In diesem Teilanwendungsgebiet nach unzureichender Blutzuckersenkung mit Basalinsulin	1.684,37 €	258.400.886,07

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
5	Lixisenatid + Humaninsulin (NPH) + Metformin	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	1.757,19	72.984.886,65
7	Lixisenatid + Metformin	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	1.299,92	47.665.466,56

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
2.083.862.680,58 - 2.084.994.204,00 ^{a, b}
^a Die Gesamtjahrestherapiekosten zu Lasten der GKV sind überschätzt, da die Patientenpopulation des Teilanwendungsgebietes 7 einer Teilpopulation des Teilanwendungsgebietes 1b entspricht
^b Die Spanne der Jahrestherapiekosten ergibt sich aus den unterschiedlichen Arzneimittelpreisen von Glimperid und Glibenclamid sowie deren unterschiedlichen zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
1a	Lixisenatid + + Metformin	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	1.383,14	750.370.047,68
3	Lixisenatid + Metformin + Glimperid	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken. In diesem Teilanwendungsgebiet nach unzureichender Blutzuckersenkung mit Metformin und Sulfonylharnstoff	1.370,46.	185.341.010,40
	Lixisenatid + Metformin + Glibenclamid	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken. In diesem Teilanwendungsgebiet nach unzureichender Blutzuckersenkung mit Metformin und Sulfonylharnstoff	1.372,29	185.588.499,60

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
5	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	1.757,19	72.984.886,65
7	Lixisenatid + Metformin	Lyxumia [®] wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	1.299,92	47.665.466,56

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

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.056.361.411,29 - 1.056.608.900,49 ^a
^a Die Spanne der Jahrestherapiekosten ergibt sich aus den unterschiedlichen Arzneimittelpreisen von Glimepirid und Glibenclamid sowie deren unterschiedlichen zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
1a	Metformin + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	143,36	77.774.520,32
	Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	145,19	78.767.317,28
1b	Metformin + Humaninsulin (NPH)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	952,11	502.157.296,05
2a	Metformin + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	134,55	717.824,25
	Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	148,21	790.700,35
2b	Humaninsulin (NPH) + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	935,59	55.557.120,74
	Humaninsulin (NPH) + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	949,25	56.368.278,86
3	Humaninsulin (NPH) + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	952,11	128.763.163,65
	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	1.004,18	135.805.110,45
	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	1.020,66	138.033.865,65
4	ICT (1-bis 2-mal NPH-Insulin, 3-bis 4-mal Normalinsulin)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	1.983,45	304.282.537,76
5	ICT (1-bis 2-mal NPH-Insulin, 3- bis 4-mal Normalinsulin)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	2.056,27	85.407.036,32
7	Exenatide + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	1.380,57	50.622.740,76

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Aus der Fachinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung von Lixisenatid.

Der EPAR liegt momentan in einer vorläufigen Version Sanofi-Aventis vor, ist jedoch zu, jetzigen Zeitpunkt noch nicht veröffentlicht.

Im RMP werden zum einen routinemäßige Pharmakovigilanzmassnahmen beschrieben. Zusätzliche Maßnahmen gelten für

- Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen: Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten, weitere Evaluierung in laufenden und geplanten klinischen Studien (EFC11319/ ELIXA, EFC12382, EFC12261, EFC12626, EFC12703)
- Hypoglykämie bei Anwendung mit einem Sulfonylharnstoff oder Basalinsulin: Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten
- Kardiovaskuläre Ereignisse: Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten, eine laufende kardiovaskuläre Endpunktstudie (EFC11319/ ELIXA) zur weiteren Bewertung kardiovaskulärer Outcomes bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, weitere Evaluierung in laufender klinischer Studie (EFC11321)
- Akute Pankreatitis: Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten; Weitere Evaluierung in laufenden klinischen Studien (EFC11319/ ELIXA, EFC11321, EFC12382, EFC12261, EFC12626); vorgeschlagenes pharmakoepidemiologisches Programm (retrospektive Datenbank-Studie, Patientenregister)
- Medullärer Schilddrüsenkrebs, Maligne Neoplasien: Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten; weitere Evaluierung in laufenden klinischen Studien (EFC11319/ ELIXA, EFC11321), pharmakoepidemiologisches Programm
- Immunogenität / Neutralisierung: Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten; Anti-Lixisenatid-Antikörper werden in laufenden klinischen Studien weiter analysiert (EFC11319/ ELIXA, EFC11321, EFC12382)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Anwendung bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren: Pädiatrische Entwicklung bestehend aus 2 klinischen Studien bei Kindern ≥ 10 Jahren gemäß dem mit der EMA abgestimmten pädiatrischen Prüfkonzept
- Anwendung bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre): Eine Seniorenstudie ist geplant (ECF12703); weitere Evaluierung in laufenden und geplanten klinischen Studien (EFC11319/ ELIXA, EFC12382, EFC12261, EFC12626).
- Anwendung bei mittelschwerer und schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (unabhängig von geringem Körpergewicht): Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten; weitere Evaluierung in laufenden und geplanten klinischen Studien (EFC11319/ ELIXA, EFC12382, EFC12261, EFC12626, EFC12703)

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine zusätzlichen Informationen zu denen aus Fachinformation bzw. RMP vor, die sich an die qualitätsgesicherte Anwendung richten.