

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Lixisenatid (Lyxumia<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Modul 3 A

*Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei  
erwachsenen Patienten.*

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

Stand: 14.03.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	22
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	30
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	35
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	35
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	82
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	86
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	89
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	90
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	94
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	94
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	99
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	99
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	109
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	110
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	110

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapien.....	8
Tabelle 3-2: Entwicklung Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten 5 Jahre.....	23
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	24
Tabelle 3-4: Aufteilung der Zielpopulation in die Therapieregime .....	24
Tabelle 3-5: Auswertungsdefinitionen für die Bearbeitung verordnungsbezogener Patientendaten .....	26
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	28
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	36
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	70
Tabelle 3-13: 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).....	74
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	82
Tabelle 3-15: Geschätzte Entwicklung der Versorgungsanteile für Lixisenatid (2013 – 2017).....	87
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Maßnahmen aus dem Risk-Management-Plan .....	99

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOT	Basal unterstützte orale Therapie
BVA	Bundesversicherungsamt
CT	Konventionelle (Insulin)Therapie
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DMP	Disease Management Programm
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EP	Einheiten parenteral
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppen
ICT	Intensivierte konventionelle (Insulin)Therapie
IDF	International Diabetes Federation
I.E.	Internationale Einheit
IFG	gestörte Nüchtern glukose ( <i>impaired fasting glucose</i> )
IGT	gestörte Glukosetoleranz ( <i>impaired glucose tolerance</i> )
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin
OAD	Orale Antidiabetika
O	oral
PSURs	<i>Periodic Safety Update Reports</i>

RSAV	Risikostrukturausgleichsverordnung
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i> (Fachinformation)
z.B.	zum Beispiel
zbA	zu bewertendes Arzneimittel
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. 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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss bestimmte für die in der damals aktuellen SmPC [1] aufgeführten sechs Subindikationen von Lixisenatid jeweils eine eigene zweckmäßige Vergleichstherapie [2].

Nach einer Vereinfachung der Indikationsformulierung im Verlauf des Zulassungsverfahrens wandte sich Sanofi-Aventis Deutschland GmbH bezüglich der Interpretation des eingereichten Zulassungstextes an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). In seiner Stellungnahme hat das BfArM bestätigt, dass basierend auf dem klinischen Prüfprogramm rein formal die Möglichkeit einer Eskalationstherapie mit Lixisenatid bereits nach Versagen einer Therapie mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff besteht. Bezüglich der Sinnhaftigkeit des frühen Einsatzes eines subkutan zu injizierenden Arzneimittels in der klinischen Praxis verweist das BfArM jedoch darauf, dass diese Frage nicht Gegenstand der Zulassungsentscheidung ist und ausschließlich in der Therapieentscheidung von Arzt und Patient liegt [3]. Nach Auffassung von Sanofi bedeutet die Indikationsstellung von Lixisenatid im deutschen Versorgungsalltag, dass die Initialtherapie mit Metformin sowie die Eskalation mit einem zweiten, zusätzlich verabreichten oralen Antidiabetikum versagt hat und damit diese beiden Antidiabetika keine Therapiealternative zu Lixisenatid mehr darstellen können.

Da die G-BA-Vorgaben jeweils mit Hinweisen versehen sind bzw. im Fall von Humaninsulin verschiedene Therapieregime umfassen können, soll in den folgenden Abschnitten die Interpretation von Sanofi-Aventis bezüglich der Vorgaben des G-BA erfolgen. Hieraus resultiert für die Nutzenbewertung von Lixisenatid eine präzise Bestimmung der Vergleichstherapien sowie eine realistische Abbildung des tatsächlichen Versorgungsgeschehens bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) im Anwendungsgebiet beziehen sich auf die Einsatzmöglichkeiten von Lixisenatid gemäß der Fachinformation vom 01.02.2013 wie folgt:

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapien

<b>In Kombination mit oralen Antidiabetika:</b>		
	<b>Therapieregime zbA</b>	<b>zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) (Konkretisierung)</b>
<b>1a</b>	Lixisenatid + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin
<b>1b</b>	Lixisenatid + Metformin	Humaninsulin (NPH) + Metformin <sup>1</sup>
<b>2a</b>	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	Metformin + Sulfonylharnstoff
<b>2b</b>	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin (NPH) + Sulfonylharnstoff [2] <sup>2</sup>
<b>3</b>	Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff (basalunterstützte orale Therapie / BOT) <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Für einen relevanten Teil der Typ-2-Diabetespatienten ist eine Therapieeskalation 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 Basalinsulin + Metformin indiziert. Nähere Ausführungen hierzu vgl. Abschnitt 3.1.2 und 3.2.4.

<sup>2</sup> 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.

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

<b>In Kombination mit Basalinsulin:</b>		
	<b>Therapieregime zbA</b>	<b>zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) (Konkretisierung)</b>
<b>4</b>	Lixisenatid + Basalinsulin	ICT (Humaninsulin): 3- bis 4-mal Normalinsulin + 1 - 2mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)
<b>5</b>	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	ICT (Humaninsulin): 3- bis 4-mal Normalinsulin + 1 - 2mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)
<b>6</b>	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 [4] und entfällt damit.
<b>Bezugnehmend auf den Therapiehinweis des G-BA zu Exenatide [5]<sup>4</sup></b>		
	<b>Therapieregime zbA</b>	<b>zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)</b>
<b>7</b>	Lixisenatid + Metformin	Exenatide + Metformin

### 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).*

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Festlegung der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ hat stattgefunden.

Datum des Beratungsgesprächs: 22.02.2012

Vorgangsnummer: 2011-B-040

<sup>4</sup> Therapiehinweis Exenatide: „...Der Einsatz von Exenatide 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. ...“

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat als Ergebnis dieser Beratung folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt [2]:

In Kombination mit oralen Antidiabetika:

Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit einer OAD-Monotherapie keine ausreichende Blutzuckersenkung erreicht haben, aber nicht insulinpflichtig sind:

1) Lixisenatid + Metformin

→ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

2) Lixisenatid + Sulfonylharnstoff

→ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

*(Hinweis: Metformin ist in diesem Fall die gegenüber Humaninsulin vorzuziehende Therapieoption, sofern nach Fachinformation geeignet)*

Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit einer OAD-Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckersenkung erreicht haben:

3) Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff

→ Humaninsulin + Metformin

In Kombination mit Basalinsulin:

Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, für die gemäß der Leitlinie eine Insulintherapie indiziert ist (z.B. wenn durch OAD keine ausreichende Blutzuckersenkung erreicht wird oder bei bestehenden Kontraindikationen gegen OAD):

1) Kombination Lixisenatid nur mit Basalinsulin

→ Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Metformin)

*(Hinweis: gilt soweit Metformin nach Fachinformation geeignet ist)*

2) Kombination Lixisenatid mit Basalinsulin und Metformin

→ Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Metformin)

3) Kombination Lixisenatid mit Basalinsulin und Sulfonylharnstoff

→ Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Metformin)

*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.*

Das Beratungsgespräch mit dem G-BA hat stattgefunden und führte zur Festlegung der oben aufgeführten Vergleichstherapien. Der Vorgabe des G-BA wird gefolgt. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH erachtet es jedoch als notwendig, die zVT zu Lixisenatid + Metformin, Lixisenatid + Sulfonylharnstoff und zu den Therapieregimen von Lixisenatid mit Insulin zu spezifizieren. Des Weiteren hält es Sanofi-Aventis für angebracht, eine zusätzliche zVT – unter Bezug auf den Therapiehinweis zu Exenatide [5] - mit in das Dossier aufzunehmen. Diese Punkte sollen nachfolgend näher erläutert werden.

Nach den aktuellen evidenzbasierten Therapieleitlinien ist Metformin der Wirkstoff der ersten Wahl in der medikamentösen antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus [6-8]. Bei unzureichender Blutzuckereinstellung unter Metformin wird bei der Mehrheit der Patienten die Therapie mit der zusätzlichen Gabe eines Sulfonylharnstoffs intensiviert [9]. Bei einem nicht unwesentlichen Teil der Patienten besteht jedoch eine Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit gegen Sulfonylharnstoffe [10]. Die Kontraindikationen und Unverträglichkeiten gegen Sulfonylharnstoffe umfassen: eingeschränkte Nierenfunktion; schwere Leberfunktionsstörungen; komplettes Sekundärversagen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Sulfonylharnstoff-Analoga, insbesondere bei azidotischer Stoffwechseldekompensation; Präkoma oder Koma, Pankreatektomie, Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoffe sowie (wegen Kreuzallergien) gegen Sulfonamid-Chemotherapeutika, Sulfonamid-Diuretika und Probenecid; größere operative Eingriffe, Unfälle und Infekte, bei denen mit einem Postaggressionssyndrom zu rechnen ist; geplante oder bestehende Schwangerschaft und Stillzeit [7, 8, 11-14]. Hinzu kommt, dass bei zahlreichen Patienten die Therapieintensivierung mit einem Sulfonylharnstoff aus anderen medizinischen Gründen nicht indiziert ist. Hierzu zählen z.B. Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien (bei gleichzeitigem Vorliegen einer autonomen Neuropathie, einer psychiatrischen Erkrankung oder einem Lebensalter > 75 Jahre), Patienten mit kardialen Ereignissen in der Anamnese, Patienten mit einer Entgleisung des Glukosestoffwechsels (Hyperglykämie, HbA1c > 8,5%) in Verbindung mit einer Hospitalisierung, Patienten mit akuten Thrombosen bzw. einem diabetischen Fußsyndrom auf der Basis einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sowie Patienten mit ausgeprägter Adipositas (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>). Daher ist nach Meinung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH eine Aufteilung der zVT notwendig, um die gesamte Zielpopulation für das Teilanwendungsgebiet 1 (Lixisenatid in Kombination mit Metformin) abzudecken. Neben der durch den G-BA festgelegten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin gilt für Patienten mit den oben genannten absoluten bzw. relativen Sulfonylharnstoff-Kontraindikationen bzw. –Unverträglichkeiten die Kombination aus Humaninsulin (NPH) + Metformin als zVT (vgl. Tabelle 3-1). Diese Aufteilung der zVT erfolgt in Übereinstimmung mit dem Hinweis zur Festlegung des G-BA zur zVT des Teilanwendungsgebietes 2 (Lixisenatid + Sulfonylharnstoff), welches nachfolgend näher beschrieben wird.

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde für die Wirkstoffkombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff als zVT die orale Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff bestimmt. Hierzu wurde ferner folgender Hinweis aufgeführt: „Metformin ist in diesem Fall die gegenüber Humaninsulin vorzuziehende Therapieoption, sofern nach

Fachinformation geeignet“ [2]. Die Fachinformation zu Metformin führt unter anderem die Kontraindikationen Nierenversagen oder eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) auf [15, 16]. Die eingeschränkte Nierenfunktion zählt zu den häufigsten und komplikationsreichsten mikrovaskulären Begleiterkrankungen des Typ-2-Diabetes [17]. Eine solche Nierenfunktionsstörung besteht bei etwa 20 – 40 % der Patienten [18]. Im Verlauf der Erkrankung besteht ein Risiko von 57 % für die Ausbildung einer Niereninsuffizienz [17]. In Verbindung mit weiteren Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten kommt somit für einen sehr großen Anteil der Typ-2-Diabetiker eine Therapieintensivierung mit dem oralen Antidiabetikum Metformin (zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff) nicht in Frage. Deshalb kann die zweckmäßige Vergleichstherapie hier nicht Sulfonylharnstoff plus Metformin sein, sondern ist nach dem G-BA-Hinweis folglich eine Therapie mit Sulfonylharnstoff und Humaninsulin (NPH) (vgl. Tabelle 3-1). Weiterhin gilt für den Einsatz von Lixisenatid gemäß der aktuellen Fachinformation ein vorheriges Versagen oraler Antidiabetika [4]. In Bezug auf das Teilanwendungsgebiet 2 (Sulfonylharnstoffversagen) ist dies entsprechend eine unzureichende Blutzuckereinstellung unter der Therapie mit Sulfonylharnstoff. Ein originärer Therapiebeginn mit Sulfonylharnstoff ist nach den evidenzbasierten Therapieleitlinien aber nur dann abgedeckt, wenn eine Kontraindikation für Metformin vorliegt [6-8]. Folglich kann eine Therapieeskalation bei unzureichender Blutzuckereinstellung unter Sulfonylharnstoff nicht aus Metformin bestehen [6-8, 19]. Auch hier gilt als zVT Sulfonylharnstoff plus Humaninsulin (NPH). Entsprechend des Hinweises des G-BA, ist die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH der Meinung, dass zur realistischeren Abbildung des tatsächlichen Versorgungsgeschehens eine Aufteilung in eine zVT bestehend aus Sulfonylharnstoff und Metformin (2a) und eine zweite zVT bestehend aus Sulfonylharnstoff und Humaninsulin (NPH) (2b) sinnvoll ist (vgl. Tabelle 3-1 und Abschnitt 3.2.4).

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien der Teilanwendungsgebiete 1 (Metforminversagen) und 2 (Sulfonylharnstoffversagen) beschränkte der G-BA die Anzahl der Sulfonylharnstoffderivate auf die beiden Wirkstoffe Glibenclamid und Glimperid [2]. Nach Meinung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH ist eine solche Einschränkung nicht nachvollziehbar. Vielmehr kann bei allen Sulfonylharnstoffen von einer vergleichbaren therapeutischen Wirkung sowie Langzeitsicherheit ausgegangen werden. Dies soll folgend näher erläutert werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die Sulfonylharnstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar eingestuft und seinerzeit in zwei Festbetragsgruppen zusammengefasst (1989, 2004). Eine Austauschbarkeit der verschiedenen Wirkstoffe ist somit aufgrund der Beschlüsse des G-BA auch unter der Berücksichtigung der in der Verfahrensordnung des G-BA unter § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1- 3 SGB V (§§ 13-20) dargestellten Voraussetzungen zu Festbetragsgruppenbildung zwingend anzunehmen. Die in der Vergangenheit gefassten Beschlüsse zur Bildung dieser Festbetragsgruppen sind weiterhin in Kraft und damit auch für andere Bereiche der Arzneimittelbewertung bindend.

Mit dem Gesundheitsreformgesetz (GRG) wurde 1989 das Festbetragssystem zur Festlegung von Erstattungshöchstgrenzen für Arzneimittel in der GKV in Deutschland eingeführt. Nach den Regelungen des § 35 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. Im Einzelnen handelt es

sich dabei um Arzneimittel mit: a) denselben Wirkstoffen (Festbetrag der Stufe I); b) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen (Festbetrag der Stufe II) und c) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen (Festbetrag der Stufe III). Sulfonylharnstoffe stellen eine wichtige Gruppe der insulinotropen Antidiabetika dar. Es existieren zahlreiche Wirkstoffe (Carbutamid, Tolbutamid, Glibenclamid, Glibornurid, Gliclazid, Glipizid, Gliquidon, Glisoxepid, Glycodiazin, Glimepirid), von denen einige heute jedoch nicht mehr eingesetzt werden. In Deutschland sind derzeit lediglich noch Glibenclamid (A10BB01), Glimepirid (A10BB12), Gliquidon (A10BB08) und Gliclazid (A10BB09) im Handel. Ihnen allen ist die Sulfonylharnstoff-Grundstruktur gemeinsam. Sie werden häufig als zweites orales Antidiabetikum zur Therapieintensivierung eingesetzt, wenn eine Basistherapie aus Ernährungsumstellung und Bewegungsintensivierung in Kombination mit Metformin nicht ausreichend wirksam ist. Für Glibenclamid (A10BB01) gibt es seit dem 01.09.1989 eine Festbetragsgruppe der Stufe I. Festbetragsgruppen der Stufe I werden aus Arzneimitteln mit denselben Wirkstoffen gebildet. Für Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp gibt es seit dem 13.02. 2004 eine weitere Festbetragsgruppe der Stufe II, in der die Wirkstoffe Glimepirid (A10BB12), Gliquidon (A10BB08) und Gliclazid (A10BB09) zusammengefasst sind. Festbetragsgruppen der Stufe II werden aus Arzneimitteln gebildet, deren Wirkstoffe pharmakologisch, insbesondere chemisch, und dabei gleichzeitig auch hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirkung vergleichbar sind. Ob ein Arzneimittel pharmakologisch-therapeutisch mit einem anderen Arzneimittel vergleichbar ist, ergibt sich auch unmittelbar aus der amtlichen ATC- Klassifikation, wobei die Ebene 1 die anatomische, die Ebenen 2 bis 4 die therapeutische und die Ebene 5 die chemische Klassifikation widerspiegelt. Wirkstoffe sind chemisch verwandt, wenn sie eine vergleichbare molekulare Primärstruktur aufweisen und sich durch eine räumliche Tertiärstruktur auszeichnen, die eine spezifische Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung ermöglicht. Es besteht somit eine enge chemische Verwandtschaft zwischen den verschiedenen Wirkstoffen innerhalb und zwischen den beiden Festbetragsgruppen. Wirkstoffe sind darüber hinaus pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet (Hauptindikation) oder mehrere Anwendungsgebiete besitzen. Auch diese Voraussetzung ist für alle Sulfonylharnstoffe erfüllt. Die aufgeführten Punkte verdeutlichen, dass alle Sulfonylharnstoffe bezüglich Wirkung und therapeutischer Anwendung vergleichbar sind.

Für das Teilanwendungsgebiet 3 (Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff) bestimmte der G-BA Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Metformin) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Nach Meinung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH entspricht eine solche Einschränkung jedoch nicht der Versorgungsrealität. Aktuelle Verordnungsdatenanalysen zeigen vielmehr, dass sich eine basalunterstützte orale Therapie (BOT) nicht nur auf die Kombination eines Basalinsulins mit Metformin reduzieren lässt. Im realen Versorgungsalltag ist auch die Kombination von Basalinsulin plus Sulfonylharnstoff sowie die Kombination von Basalinsulin plus Metformin und Sulfonylharnstoff (bei Patienten ohne entsprechende Kontraindikationen) sehr häufig anzutreffen. Die Kombination dieser drei Wirkstoffe (Metformin + Sulfonylharnstoff + Basalinsulin) ist auch pathophysiologisch gut zu

begründen. So besteht die Wirkung von Metformin in einer Hemmung der endogenen Glukoseproduktion (Glukoneogenese) sowie in einer Steigerung der Aufnahme von Glukose in die Skelettmuskulatur und in das Fettgewebe (Verbesserung der Insulinsensitivität). Da beim Typ-2-Diabetes sowohl eine gesteigerte endogene Glukoseproduktion als auch eine verminderte Glukoseaufnahme in die peripheren Insulinzielgewebe vorliegt (Insulinresistenz), greift Metformin sinnvoll in diese beiden defekten Regulationsmechanismen ein. Die Addition eines Sulfonylharnstoffs zu Metformin bzw. vice versa hat aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen beider Substanzen einen annähernd additiven antihyperglykämischen Effekt. Sulfonylharnstoffe bewirken eine prandiale Blutzuckersenkung durch Stimulation der Insulinsekretion der pankreatischen Betazelle (insulinotop Wirkung). Mittel- und langfristig lässt sich durch die Kombination von Metformin und einem Sulfonylharnstoff eine deutliche Senkung des HbA1c-Werts in Abhängigkeit vom Ausgangswert erreichen. Für den Fall, dass zusätzlich eine Nüchternhyperglykämie vorliegt, kann der morgendliche Blutzuckerwert durch die Gabe eines Basalinsulins (NPH-Insulin, Insulin glargin, Insulin detemir) normalisiert werden.

Nach den deutschen evidenzbasierten Therapieleitlinien der DDG 2009 sowie zahlreicher weiterer europäischer und außereuropäischer Diabetesleitlinien wird eine Therapieeskalation mit Basalinsulin (BOT) erst nach Versagen von zwei oralen Antidiabetika empfohlen [7, 8]. Im Rahmen des GetGoal-Studienprogramms wurden aufgrund dessen auch keine Head-to-Head-Studien mit Lixisenatid versus Metformin bzw. Sulfonylharnstoff oder versus einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff durchgeführt, sondern Lixisenatid ausschließlich als Therapieintensivierung (d.h. als „add on“ Gabe) auf der Grundlage einer oralen Basistherapie mit entweder Metformin oder Sulfonylharnstoff oder einer Kombination aus beiden Wirkstoffen gegen Plazebo (GetGoal-M, GetGoal-F1; GetGoal-M Asia, GetGoal-S) oder aktive Komparatoren wie z.B. Sitagliptin (EFC 10780) bzw. Exenatide (GetGoal-X) verglichen. Um Lixisenatid in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff dennoch gegen Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie vergleichen zu können, musste deshalb auf einen indirekten Vergleich zurückgegriffen werden. Aus Gründen der Objektivität wurden nur Komparatorstudien mit einem vergleichbaren Studiendesign ausgewählt. Verglichen wurde Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff (GetGol-S) demzufolge mit humanem Basalinsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff (Riddle et al.; 2003), da in diesen Studien beide Antidiabetika (zbA und zVT) als Therapieintensivierung auf der Grundlage einer oralen Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff eingesetzt wurden. Nur diese Vorgehensweise garantiert aus Sicht der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH einen objektiven und fairen Vergleich. In einer direkten Vergleichsstudie (Metformin + Sulfonylharnstoff + Lixisenatid versus Metformin + Humaninsulin) wie es das GBA-Beratungsprotokoll vom 22.02.12 vorsieht, hätte man das Versagen und damit das Absetzen des Sulfonylharnstoffs im Humaninsulinarm durch entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien sicherstellen können. In einem indirekten Vergleich ist dies jedoch nachträglich nicht möglich, deswegen muss der indirekte Vergleich auch in der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe enthalten, um das leitlinienkonforme Versagen von zwei OADs abzubilden.

Bezüglich der Festlegung von Humaninsulin als zVT (ggf. in Kombination mit Metformin) für die Kombinationen von Lixisenatid plus Basalinsulin in den Anwendungsgebieten 4 – 6 muss nach Meinung von Sanofi-Aventis ebenfalls eine Spezifikation hinsichtlich der Art der Insulintherapie erfolgen. Da die Indikation für Lixisenatid im Anwendungsgebiet 4 und 5 ein vorheriges Versagen bzw. eine ungenügende Blutzuckereinstellung mit einem Basalinsulin vorgibt, kann in diesem Fall die zVT keine basalunterstützte orale Therapie (BOT) mehr sein. Vielmehr muss es sich hierbei – in Anlehnung an die evidenzbasierten Therapieleitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft – um eine intensiviertere konventionelle Therapie (ICT) mit Humaninsulin, bestehend aus einem Basal- und einem Bolusinsulin handeln [7, 8]. Basalinsulin wird im Rahmen der leitliniengerechten Therapie des Typ-2-Diabetes vorrangig zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle über die Senkung der Nüchtern-Glykämie eingesetzt, so dass bei unzureichender Kontrolle zur Kombination nur ein Partner mit der Fähigkeit zur prandialen Blutzuckersenkung in Frage kommt. Dazu stehen Mischinsuline oder kurzwirksame Insuline zur Verfügung, wobei es nach Leitlinie als festgelegt gilt, dass Mischinsuline (konventionelle Therapie, CT) nur im Falle einer Nichtdurchführbarkeit der bevorzugten Kombination aus kurzwirksamen und langwirksamen Insulinen (ICT) angewendet werden.

Weiterhin erachtet die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH die Aufführung einer zusätzlichen zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Exenatide und Metformin als zwingend (vgl. Tabelle 3-1). Dies ergibt sich aus dem Therapiehinweis des G-BA, der mit folgender Aussage: „...Der Einsatz von Exenatide 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, so dass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. ...“, die Gabe von GLP-1-Rezeptoragonisten bei o.g. Patienten gegenüber einer Intensivierung mit Insulin als zweckmäßig und wirtschaftlich erachtet [5]. Epidemiologische und klinische Daten zeigen, dass Typ-2-Diabetes sehr häufig mit Übergewicht bzw. Adipositas assoziiert ist [20]. Aktuelle Daten zur Prävalenz von Übergewicht und Adipositas legen nahe, dass zwar die Prävalenz der Übergewichtigen nicht stark ansteigt, die der Adipösen jedoch sehr deutlich. So sind in der gesamtdeutschen Population zirka ein Viertel der Menschen adipös. Besonders stark steigt der Anteil in der jüngeren Bevölkerung [21]. Spezifische epidemiologische Daten zur Adipositas bei Patienten mit Typ-2-Diabetes liegen nicht vor. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass der Anteil adipöser Diabetespatienten deutlich über dem der Normalbevölkerung liegt. Bestätigung findet diese Vermutung in den Evaluationsergebnissen zu strukturierten Behandlungsprogrammen (DMP) bei Typ-2-Diabetes mellitus des Bundesversicherungsamtes (BVA). Diese Datenerhebung zeigte einen durchschnittlichen BMI aller im DMP eingeschriebenen Patienten von 30,6 kg/m<sup>2</sup> [22]. Ebenso zeigen Analysen aus der KORA-F4-Studie bei Patienten mit bekanntem Typ-2-Diabetes mellitus einen Anteilswert der Adipösen von 53 % (p = 0.53; 95%-KI: 0.47 - 0.60) [Prof. Dr. W. Rathmann, persönliche Kommunikation].

Damit erstreckt sich der Einsatzbereich von Lixisenatid auf insgesamt acht Teilanwendungsgebiete (1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4, 5, 7). Wie in Tabelle 3-1 bereits aufgeführt, entfällt nach der aktuellen Fachinformation das Teilanwendungsgebiet 6 der Kombination von Lixisenatid mit Basalinsulin und Sulfonylharnstoff [4]. Die durchgehende Nummerierung der Anwendungsgebiete, welche sich aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA ergibt [2], wird für das Dossier jedoch beibehalten.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA entnommen [2]. Das Hinzunehmen einer zusätzlichen zweckmäßigen Vergleichstherapie gründet sich auf den Therapiehinweis des Gemeinsamen Bundesausschuss zu Exenatide [5]. Die Begründung zur Aufteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Kombination von Lixisenatid und Metformin (Teilanwendungsgebiet 1) sowie Lixisenatid und Sulfonylharnstoff (Teilanwendungsgebiet 2) ergibt sich aus den Fachinformationen zu Metformin [15, 16], Sulfonylharnstoff [11-14] als auch der einschlägigen Fachliteratur [17] sowie der Nationalen Versorgungsleitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ [18] und der nationalen evidenzbasierten Therapieleitlinie der DDG [7, 8].

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. Sanofi-Aventis (2011): SMPC Lixisenatid (Draft).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-040, Lixisenatid zur Behandlung des Diabetes mellitus. Berlin: 14.05.2012.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2012): Schriftliche Stellungnahme zur Interpretation des Indikationstextes Lixisenatid (Lyxumia®). Strictly confidential.
4. Sanofi Aventis (2013): Fachinformation Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2008): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin: Bundesministerium der Justiz. [Zugriff: 17.08.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf).

6. AkdÄ (2009): Arzneiverordnung in der Praxis - Diabetes mellitus. Berlin: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). (Therapieempfehlung; [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP>.
7. DDG (2008): Evidenzbasierte Leitlinie: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Düsseldorf: Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). (Leitlinie; [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>.
8. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. (2009): Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie und Stoffwechsel; 4(01):32-64.
9. Bot D, Pütz C. Abschätzung der Anzahl der Typ-2-Diabetiker in Deutschland - Patientenpopulationsbestimmung in den Teilanwendungsgebieten für das Nutzendossier von Lixisenatid. 2013.
10. Kostev K (2013): Sonderstudie zu Sulfonylharnstoff-Kontraindikationen - IMS® Disease Analyzer.
11. CT Arzneimittel (2010): Gliben-CT Tabletten; Fachinformation. Stand: 08/2010 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Heumann Pharma (2009): Glimepirid Heumann; Fachinformation. Stand: 11/2009 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. ratiopharm GmbH (2010): Glib-ratiopharm® S Tabletten; Fachinformation. Stand: 08/2010 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Sanofi-Aventis (2011): Amaryl®; Fachinformation. Stand: 08/2011 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. ratiopharm GmbH (05/2004): Metformin-ratiopharm® 500 mg/850 mg Filmtabletten Fachinformation. Stand: 07/2010 [Zugriff: 17.08.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Merck (2010): Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 10/2010 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Wolf S, Friedrich B, Georges G (2011): Nierenerkrankungen bei Diabetes mellitus. In: Häring HG, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel, KH; Mehnert, H.: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, Deutschland.
18. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2011): Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Kurzfassung Version 1.3 2011. Berlin: BÄK, KBV, AWMF. [Zugriff: 17.08.2012]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-kurz.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-kurz.pdf).

19. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2012): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes - Langfassung Konsultationsfassung Version 1.0. Berlin, Deutschland: BÄK, KBV, AWMF. [Zugriff: 17.08.2012]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapieplanung/index.html](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapieplanung/index.html).
20. IQWiG (2010): Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Leitliniensynopse und ergänzende Recherche und Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten. Köln, Deutschland: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [Zugriff: 17.08.2012]. URL: [https://www.iqwig.de/download/V09-02-AB-Behandlung\\_der\\_Adipositas\\_bei\\_Patienten\\_mit\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ2.pdf](https://www.iqwig.de/download/V09-02-AB-Behandlung_der_Adipositas_bei_Patienten_mit_Diabetes_mellitus_Typ2.pdf).
21. Kurth B-M (2012): Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). Berlin, Deutschland: Robert Koch-Institut (RKI). [Zugriff: 29.08.2012]. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/BGBL\\_2012\\_55\\_BM\\_Kurth.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/BGBL_2012_55_BM_Kurth.pdf?_blob=publicationFile).
22. Bundesversicherungsamt (2009): Bericht des Bundesversicherungsamtes zur vergleichenden Evaluation von strukturierten Behandlungsprogrammen bei Diabetes mellitus Typ 2. Berlin, Deutschland: Bundesversicherungsamt. [Zugriff: 01.11.2012]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/cln\\_339/nn\\_1046154/DE/DMP/Ergebnisse\\_DMP-Evaluation\\_DM2.html](http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_339/nn_1046154/DE/DMP/Ergebnisse_DMP-Evaluation_DM2.html).

## 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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Typ-2-Diabetes mellitus ist eine durch den Leitbefund chronische Hyperglykämie charakterisierte Regulationsstörung des Zuckerstoffwechsels [1]. Im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes beruht der Pathomechanismus nicht auf der autoimmunen Zerstörung der Betazellen, sondern primär auf einer Insulinresistenz der Zielgewebe. In Folge der Progression der chronischen Erkrankung kommt mehr und mehr eine gestörte Insulinsekretion hinzu. Hierbei ist die Verschlechterung der Betazellfunktion ein Vorgang mit gleichermaßen starkem Einfluss in der Entwicklung des Typ-2-Diabetes und beruht hauptsächlich auf dem irreversiblen Verlust der Betazellmasse [2, 3]. Insgesamt besteht eine phänotypische Variabilität des Typ-2-Diabetes auf multifaktorieller Basis polygenetischer Einflüsse und Gen-Umwelt-Beziehungen [1, 4]. Bisher sind 10 unterschiedliche Gene für die Entstehung von Typ-2-Diabetes identifiziert wurden [5], deren Entschlüsselung vielfältig dazu beitrug, die entscheidende Rolle der Betazellen in der Pathogenese genauer zu beleuchten [4]. Neben der genetischen Veranlagung bestehen weitere Risikofaktoren in Übergewicht, vorhandenem metabolischem Syndrom, Bewegungsmangel und einem höherem Lebensalter.

Die Diagnose Typ-2-Diabetes mellitus wird in vielen Fällen erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung gestellt, obwohl eine Störung der Stoffwechsellage bereits über lange Zeiträume vorliegen kann. Dies trifft auf einen Anteil von ca. 40 % der 55 – 74-Jährigen in Deutschland zu [6]. Bei einem Großteil handelt es sich dabei um einen so genannten Prädiabetes, welcher hinsichtlich der Glukosestoffwechsellage in verschiedene Stadien unterschieden wird. Diese Stufen sind: Stadium der Nüchternhyperglykämie (impaired fasting glucose; IFG), Stadium der eingeschränkten Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance; IGT) sowie das Stadium eines HbA1c-Wertes  $\geq 6,0\%$  und  $< 6,5\%$  [7]. Prädiabetes-assoziiert sind auch Stoffwechsellagen, die nicht ausschließlich mit einem erhöhten Blutzuckerspiegel einhergehen, wie z.B. das metabolische Syndrom, welches nach der Definition der Internationalen Diabetes Federation (IDF) von 2005 charakterisiert ist durch einen vergrößerten Bauchumfang (spezifiziert nach Ethnie, z. B. in Europa Männer  $\geq 94$  cm, Frauen  $\geq 80$  cm) und mindestens 2 weiteren der folgenden Voraussetzungen wie erhöhte Triglyzeridwerte, niedriges HDL-Cholesterin, Bluthochdruck und erhöhter Nüchtern-Blutglukosespiegel [8]. Das metabolische Syndrom gilt als Hauptrisikofaktor für makroangiopathische Komplikationen speziell kardiovaskulärer Art.

Wie bereits erwähnt, beruht die veränderte Glukosestoffwechselstörung zuerst auf einer Resistenz gegenüber Insulin vorrangig im Muskelgewebe [9]. Der Grad der Insulinresistenz

bleibt im Krankheitsverlauf weitgehend unverändert, wohingegen die gestörte Insulinsekretion bei Krankheitsmanifestation oft schon zu ca. 50 % eingeschränkt ist und danach weiter kontinuierlich abnimmt [4]. Die Insulinantwort auf Glukose und Nahrungsreiz untergliedert sich in eine frühe, kurze aber starke Insulinsekretion (frühe Antwort) und in eine späte, langanhaltende aber schwächere Insulinsekretion (späte Antwort). Beide Sekretionsmechanismen verändern sich im Zuge der Erkrankungsprogression unterschiedlich. Die frühe Antwort nimmt über die Stadien metabolisches Syndrom, IGT / IFG hin zum späten Typ-2-Diabetes mehr und mehr ab. Hingegen steigt die Insulinsekretion in der späten Antwort als kompensatorische Reaktion auf die vermehrte Insulinresistenz bis zum Stadium IGT / IFG an. Jedoch ermöglicht dieser Anstieg keine Bedarfsabdeckung von Insulin für eine normale Blutzuckerkontrolle. Aufgrund des Verlustes an Betazellmasse fällt die Insulinsekretion dann im späten Stadium des Diabetes ebenfalls stark ab [4].

Der Typ-2-Diabetes mellitus ist durch typische Begleit- und Folgeerkrankungen charakterisiert. Die Komplikationen umfassen hauptsächlich Gefäßkrankheiten [10], die sich auf Mikroangiopathien und Makroangiopathien verteilen. Diese sind nicht exakt voneinander abgrenzbar und beeinflussen sich gegenseitig [11]. 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 Herzinfarkt, die zerebrovaskuläre Sklerose und Schlaganfall sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit bis hin zur Amputation von Gliedmaßen. Etwa 80 % aller Typ-2-Diabetiker entwickeln im Verlauf der Erkrankung makrovaskuläre Komplikationen. Dies ist die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität der Typ-2-Diabetiker [11]. Die Mikroangiopathie betrifft hauptsächlich die *Vasa nervorum* (Neuropathie), die Retina (Retinopathie) sowie die Blutgefäße der Niere (Nephropathie) [10]. Die Retinopathie ist dabei die häufigste Komplikation des Typ-2-Diabetes und kann bis zur Erblindung führen. Ebenfalls haben Patienten mit einer proliferativen diabetischen Retinopathie nach rund 8 Jahren ein mehr als 4-fach erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko gegenüber Patienten, die initial keine proliferative Retinopathie aufwiesen [12]. Genauso ist die Nephropathie eine der häufigsten und gefährlichsten Komplikationen, welche von 20 – 40 % aller Patienten mit Diabetes (definiert ab Mikroalbuminurie) im Krankheitsverlauf entwickelt wird. Im fortgeschrittenen Stadium führt sie ohne Nierenersatztherapie zum Tod [13]. Insgesamt ist die Lebenserwartung aufgrund der beschriebenen Morbidität stark reduziert und führt zu einem durchschnittlichen Verlust von 12,8 bei Männern bzw. 12,2 Lebensjahren bei Frauen [11, 14].

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In der aktuellen Konsultationsfassung der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes“ werden die medikamentös erreichbaren Therapieziele allgemein wie folgt definiert:

- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität,
- Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen,
- Vermeidung und Behandlung mikrovasculärer 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)
- sowie die Reduktion von Morbidität und Mortalität [15],

die sich hauptsächlich aus den im vorherigen Abschnitt erwähnten Pathomechanismen ergeben. In der spezifischen Therapieausrichtung soll primär zusammen mit dem Patienten ein individuell zu vereinbarendes Therapieziel gefunden werden. Hierfür gibt die Versorgungsleitlinie einen Zielkorridor vor [15]. Vorrangiges Ziel ist die Reduktion des Blutzuckers zur Primärprävention von Folgekomplikationen. Der Bereich, der erreicht werden sollte, ist für HbA1c 6,5 % bis 7,5 %, für die Nüchtern-Plasmaglukose 5,6 bis 6,9 mmol/l und für die postprandiale Plasmaglukose 7,8 bis 11,0 mmol/l [15]. In der evidenzbasierten Therapieleitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) aus dem Jahr 2008 bzw. 2009 wird der Therapiealgorithmus noch strikt an einem HbA1c-Wert von < 6,5 % ausgerichtet [11, 16, 17]. Die überarbeitete Versorgungsleitlinie berücksichtigt nun bereits die Ergebnisse aus den großen Interventionsstudien ACCORD und ADVANCE [18, 19], welche bereits damals durch die DDG in der nun umgesetzten Art und Weise durch eine Stellungnahme gewürdigt wurden [20]. So konnte in der ADVANCE Studie gezeigt werden, dass eine intensivierete antihyperglykämische Therapie (Ziel HbA1c < 6,5 %) signifikant das Neuauftreten sowie die Progression der Nephropathie reduzieren kann [19]. Die ACCORD Studie hingegen musste vorzeitig beendet werden, da eine signifikant erhöhte Mortalität in der Gruppe mit einer intensivierten Therapie mit dem Ziel-HbA1c < 6,0 % auftrat [18]. In der Gesamtschau erachtet die DDG eine Absenkung des HbA1c unter 6,5 % nur dann als sinnvoll, wenn Hypoglykämien (insbesondere schwere) vermieden werden können und der Effekt ohne wesentliche Gewichtszunahme erreichbar ist [20]. Damit ist bereits ein weiteres sehr wichtiges Therapieziel aus der aktuellen Versorgungsleitlinie aufgegriffen – die

Gewichtsreduktion des Patienten. Dieses leitet sich von der Höhe des Übergewichts bzw. dem Grad der Adipositas ab. Bei einem BMI von 27 bis 35 kg/m<sup>2</sup> sollte die Gewichtsreduktion 5 % betragen und bei einem BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> sollte eine Gewichtsreduktion von 10 % angestrebt werden [15]. Zu diesen beiden zentralen Zielen kommen lipidsenkende und blutdrucksenkende Maßnahmen hinzu.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die globale Verbreitung des Typ-2-Diabetes entwickelt mehr und mehr ein epidemisches Ausmaß [21]. In einigen Regionen der Erde wird eine annähernde Verdopplung der Diabetesprävalenz bis zum Jahr 2030 erwartet [22]. Ein Trend zur Zunahme des Typ-2-Diabetes konnte in Deutschland über die letzten 3 Jahrzehnte ebenfalls nachgewiesen werden [4]. Die neueste Ausgabe des IDF Diabetes Atlas *Fifth edition* der *International Diabetes Federation* schätzt die Anzahl aller Diabetes Erkrankten in Deutschland für das Jahr 2011 auf 5.022.230. Zirka 90 % von ihnen sind Typ-2-Diabetiker [22]. Zu erwähnen sei vorab, dass die deutschlandspezifischen epidemiologischen Daten nur auf kleinen Kohortenstudien beruhen, die starke regionale Differenzen aufweisen. Die gegenwärtig aktuellsten Zahlen zeigen eine Prävalenz des Typ-2-Diabetes von 7 % und entsprechen damit einer Zahl von ca. 6 Mio. Patienten [23]. Auch die vorab veröffentlichten Daten aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS 2008 - 2011) bestätigen diese Prävalenz mit einem Wert von 7,2 % in der Altersgruppe von 18 – 79 Jahren [24]. Darüber hinaus wird ein Anteil von ca. 0,7 % bis 2,1 % aller Erwachsener mit einem bisher nicht diagnostizierten Diabetes mellitus geschätzt [6, 24, 25].

Typ-2-Diabetes tritt vorwiegend nach dem 40. Lebensjahr auf, jedoch sind infolge der Verbreitung von Adipositas im Jugendalter mittlerweile vermehrt auch Kinder und Jugendliche betroffen [26]. Die MONICA/KORA-Studien ergaben durchschnittliche Inzidenzraten von 15,5 Neuerkrankungen pro 1.000 Patientenjahre in der Altersgruppe zwischen 55 und 74. Hierbei unterscheiden sich die Raten von Männern und Frauen mit 20,2 bzw. 11,3 Neuerkrankungen pro 1.000 Patientenjahre deutlich. Aus diesen Inzidenzraten ergibt sich jährlich eine Zahl von ca. 270.000 Neuerkrankungen in der älteren Bevölkerung [27]. Die Prävalenz bei Männern und Frauen bezogen auf die Altersgruppen differiert. So sind im Alter zwischen 40 und 60 Jahren tendenziell mehr Männer betroffen, wohingegen in der Gruppe der 60-Jährigen mehr Frauen an Diabetes erkrankt sind [28]. Insgesamt ist die Prävalenz in der Altersgruppe > 65 Jahre am höchsten [29].

Die im vorherigen Abschnitt aufgeführten Daten sind mit einigen Unsicherheiten behaftet, beziehen sich nicht explizit auf Typ-2-Diabetes und ergeben bei ihrer Anwendung auf die

Zahl GKV-Versicherter nur eine ungefähre Patientenspanne. Folgendes Beispiel soll dies verdeutlichen: Auf Basis der letzten Erhebung des RKI mit einer Prävalenz von ca. 8,0 % - 8,8 % [30], einem Anteil von 80 % – 95 % Typ-2-Diabetes aller Diabetesfälle [4, 22, 27, 28] und einem Anteil von 85 % – 90 % GKV-Versicherter in der Bevölkerung ergibt sich eine Spanne von 3.628.987 – 5.298.053 Patienten mit Typ-2-Diabetes in Deutschland.

Auf Grund dieser Situation wurden die GKV-relevanten Patientenzahlen in den folgenden Abschnitten unabhängig von den soeben dargestellten epidemiologischen Daten ermittelt.

*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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eine Prognose zur Prävalenz- und Inzidenzentwicklung des Diabetes mellitus Typ 2 ist auf Grund der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Datenlage mit einigen Unsicherheiten behaftet. Die zum jetzigen Zeitpunkt wohl epidemiologisch valideste Erhebung ist die des Robert Koch-Institutes im Rahmen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS, 2012). In dieser Studie zeigte sich ein Prävalenzanstieg aller Diabetesfälle im Vergleich zur Studie von 1998 (BGS98) von 5,2 % auf nun 7,2 % und damit um 2 % (absolut) und 38 % (relativ) [31]. Projiziert man die absolute Prävalenzveränderung auf die kommenden 5 Jahre, ist nur von einer moderaten Zunahme der Prävalenz auszugehen, die nicht sinnvoll auf Diabetes mellitus Typ 2 heruntergebrochen werden kann. Auch aus den MONICA/KORA-Studien lassen sich keine Veränderungen außer der Inzidenzrate von 270.000 jährlichen Neuerkrankungen in der älteren Bevölkerung über die nächsten 5 Jahre ableiten [27].

Tabelle 3-2: Entwicklung Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten 5 Jahre

	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Prävalenz	7,2 %	7,2 %	7,2 %	7,2 %	7,2 %
Inzidenz	270.000	270.000	270.000	270.000	270.000

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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).*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Lixisenatid (Lyxumia®)	1.464.831

Tabelle 3-4: Aufteilung der Zielpopulation in die Therapieregime

	Bezeichnung der Therapie zu bewertendes Arzneimittel (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup>
<b>1a</b>	Lixisenatid + Metformin (Sulfonylharnstoff + Metformin)	542.512
<b>1b</b>	Lixisenatid + Metformin <sup>b</sup> [Humaninsulin (NPH) + Metformin]	527.416 <sup>c</sup>
<b>2a</b>	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff (Metformin + Sulfonylharnstoff)	5.335
<b>2b</b>	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff <sup>d</sup> [Humaninsulin (NPH) + Sulfonylharnstoff]	59.382
<b>3</b>	Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff [Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff = basalunterstützte orale Therapie (BOT)]	135.240
<b>4</b>	Lixisenatid + Basalinsulin ICT: [3x Normalinsulin + 1-2mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)]	153.411
<b>5</b>	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin ICT: [3x Normalinsulin + 1-2mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)]	41.535
<b>7</b>	Lixisenatid + Metformin	36.668
	Summe <sup>e</sup>	1.464.831
<sup>a</sup> Hochrechnung aus der Stichprobe 3. Quartal 2011 (Patiententracking® Insight Health) auf die Anzahl Gesamtverordnungen des IMS Health Datensatzes <sup>b</sup> bei Sulfonylharnstoff-Kontraindikation <sup>c</sup> Datenerhebung aus [32]; potenziell überschätzte Patientenpopulation; Datenerhebung aus [33] zeigt einen Anteil von 38,9 % möglicher Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten <sup>d</sup> bei Metformin-Kontraindikationen <sup>e</sup> ohne Teilanwendungsgebiet 7, da Teilmenge von Teilanwendungsgebiet 1b		

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

Auf Grund der unbefriedigenden epidemiologischen Datenlage (vgl. Abschnitt 3.2.3) wurde für die Bestimmung der GKV-relevanten Patientenpopulation wie folgt verfahren. Basis für die Gesamtzahl der Typ-2-Diabetiker in der für das Dossier relevanten Population GKV-Versicherter bildeten die dokumentierten Daten aus der Risikostrukturausgleichsverordnung (RSAV) des Bundesversicherungsamtes (BVA). Im Risikostrukturausgleich werden 80 Erkrankungen erfasst [34], für die wiederum 112 zuschlagsfähige hierarchisierte Morbiditätsgruppen (HMG) definiert sind. Eine Zuordnung zu einer HMG erfolgt ausschließlich durch eine gesicherte Diagnose aus der vertragsärztlichen Versorgung sowie einer Krankenhausentlassung maßgeblichen Haupt- und Nebendiagnose [35]. Somit ist eine Zuordnung als belegt aufzufassen und die Daten entsprechen einer Vollerhebung in der GKV-Population. Die dabei für Diabetes relevanten HMG sind folgende: HMG015 – Diabetes mit renalen oder multiplen Manifestationen, HMG016 – Diabetes mit peripheren zirkulatorischen Manifestationen oder Ketoazidosen, HMG017 – Diabetes mit sonstigen Komplikationen, HMG019 – Diabetes ohne oder mit nicht näher bezeichneten Komplikationen, HMG020 – Typ-1-Diabetes mellitus [35]. Mit der HMG020 erfolgt eine eindeutige Abgrenzung zu anderen Diabetes-Entitäten (hauptsächlich Typ 2). Unter der HMG020 werden für das Jahr 2010 588.614 Patienten geführt [36]. In den anderen HMG ergibt sich eine Patientenzahl von 5.769.070, die der Anzahl von Typ-2-Diabetikern entspricht [36]. Diese amtlich attestierte Zahl für das Jahr 2010 wird für die folgende Erhebung der Patientenzahlen in den einzelnen Therapieregimen anhand patientenbezogener Verordnungsdaten von Insight Health zum Abgleich bzw. zur Validierung herangezogen.

Für eine detaillierte Aufteilung der Patienten bezüglich ihrer Medikation und der Zuordnung zu den Patientenpopulationen in diesem Dossier wurde eine Auswertung der Arzneimittelverordnungsdaten aus dem Markt der Antidiabetika für den Zeitraum 01.07.2011 bis 04.07.2012 vorgenommen. Die von Insight Health bezogenen Verordnungsdaten umfassten über 2,8 Millionen Patienten mit 13,4 Millionen Verordnungen für Antidiabetika zu Lasten der GKV in dem oben genannten Zeitraum. Dies entspricht auf der Basis der RSA-Daten einer Stichprobe von rund 44 % aller Diabetiker in Deutschland [36]. Weitere Patientencharakteristika des Datensatzes wie das Durchschnittsalter von 67,0 Jahren, die Geschlechtsverteilung von 50 : 50 unterstreichen im Abgleich mit epidemiologischen Erhebungen z.B. des *IDF Diabetes Atlas Fifth edition* oder Rathman *et al.* [22, 27] die Repräsentativität des Datensatzes.

Der Patiententracking-Datensatz umfasste insgesamt 40 verschiedene Wirkstoffe. Darunter befanden sich 20 Wirkstoffe der oralen Antidiabetika und Inkretinmimetika, 13 Insuline sowie 1 Gruppe von Insulin-Hilfsmitteln (z.B. Lanzetten, Stechhilfen; Bezeichnung im Insight Health Datensatz „Wirkstoff unbekannt“) und 6 homöopathische Nahrungsergänzungsmittel für die Diabetestherapie (z.B. Ascorbinsäure), die im betrachteten Zeitraum verordnet wurden.

Für die Analyse des Datensatzes wurden primär 7 Suchabfragen definiert (vgl. Tabelle 3-5), die jene Medikationsmuster abbilden, in denen Lixisenatid nach der Indikation und der Vorgabe des G-BA angewendet werden kann (vgl. Tabelle 3-5) [37, 38]. Die primäre

Auswertung erfolgte auf der Basis von Quartalsdaten. Grund hierfür war die Genauigkeit in der Abbildung von Kombinationstherapien der Diabetesbehandlung anhand der Verordnungsdaten. Die Annahme war hierbei, dass zwei oder mehr Verordnungen von Antidiabetika in einem Quartal mit hoher Wahrscheinlichkeit exakt einem Therapieregime zugeordnet werden können. Im Gegensatz dazu bestand die Annahme, dass sich die Wahrscheinlichkeit erhöht, bei Betrachtung eines längeren Zeitraumes Therapiewechsel falsch in einem Therapieregime zusammenzufassen. Darüber hinaus wurden weitere 14 Definitionen getroffen, die insgesamt eine hundertprozentige Zuordnung aller Patienten zu je genau einem Therapieregime und damit eine Validierung der erhobenen Patientenzahlen erlaubten. Unter diesen Suchabfragen befanden sich explizit auch Therapien, die weder durch Fachinformationen bzw. Leitlinien abgedeckt waren. Durchschnittlich fielen rund 3,7 % der Patienten der Stichprobe auf solche Therapien. Ein Datenfehler der für eine Auswertung der vorliegenden Art als akzeptabel zu werten ist.

Tabelle 3-5: Auswertungsdefinitionen für die Bearbeitung verordnungsbezogener Patientendaten

	<b>Lixisenatid Therapieregime (zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Patienten, die für eine Therapie mit Lixisenatid in Betracht gezogen werden können</b>
<b>1a</b>	Lixisenatid + Metformin (Sulfonylharnstoff + Metformin)	Patienten, die nur Metformin und Sulfonylharnstoff [und sonst keine weiteren Antidiabetika] bekommen
<b>1b</b>	Lixisenatid + Metformin <sup>a</sup> [Humaninsulin (NPH) + Metformin]	Patienten, die nur Metformin und genau ein weiteres Nichtinsulin, das weder Metformin noch Sulfonylharnstoff ist, bekommen [und sonst keine weiteren Antidiabetika]
<b>2a</b>	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff (Metformin + Sulfonylharnstoff)	Patienten, die nur Sulfonylharnstoff in 2 aufeinanderfolgenden Quartalen [und sonst keine weiteren Antidiabetika] bekommen und in einem der folgenden Quartale eine zusätzliche Verordnung von Metformin [und sonst keine weiteren Antidiabetika]
<b>2b</b>	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff <sup>b</sup> [Humaninsulin (NPH) + Sulfonylharnstoff]	Patienten, die nur Sulfonylharnstoff und genau ein weiteres Nichtinsulin, das weder Metformin noch Sulfonylharnstoff ist, bekommen [und sonst keine weiteren Antidiabetika]
<b>3</b>	Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff [Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff = basalunterstützte orale Therapie (BOT)]	Patienten, die nur Metformin und Sulfonylharnstoff und genau ein weiteres Nichtinsulin bekommen, das weder Metformin noch Sulfonylharnstoff ist [und sonst keine weiteren Antidiabetika]
<b>4</b>	Lixisenatid + Basalinsulin ICT: [3- bis 4-mal Normalinsulin + 1-2mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)]	Patienten, die nur Basalinsulin und genau ein weiteres Nichtinsulin [und sonst keine weiteren Antidiabetika] bekommen

	<b>Lixisenatid Therapieregime (zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Patienten, die für eine Therapie mit Lixisenatid in Betracht gezogen werden können</b>
<b>5</b>	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin ICT: [3- bis 4-mal Normalinsulin + 1-2mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)]	Patienten, die nur Basalinsulin und Metformin und genau ein weiteres Nichtinsulin, das nicht Metformin ist [und sonst keine weiteren Antidiabetika] bekommen
<b>7</b>	Lixisenatid + Metformin (Exenatide + Metformin)	Patienten, die nur Metformin und ein GLP-1 Analogon, [und sonst keine weiteren Antidiabetika] bekommen
<sup>a</sup> bei Sulfonylharnstoff-Kontraindikation <sup>b</sup> bei Metformin-Kontraindikationen		

In der Analyse zu den Patientenzahlen des Teilanwendungsgebietes 1b – Patienten mit einer potentiellen Kontraindikation zu Sulfonylharnstoff – wurden 2 Analysen kombiniert. Zum einen erfolgte die Suchabfrage im Datensatz von Insight Health [32] nach den Auswertungskriterien der Tabelle 3-5. Dabei kann bei einem großen Anteil davon ausgegangen, dass die Patienten, die mit einem weiteren OAD behandelt werden, welches nicht einem Sulfonylharnstoffderivat entspricht, auch potentiell eine der Kontraindikationen für eben diese Wirkstoffe aufweisen. Da in den Leitlinien aber keine hierarchisches Vorgehen bei der Verordnung des zweiten OAD in der Therapieeskalation besteht [11, 16, 17], ist diese Annahme mit einer gewissen Unsicherheit behaftet und damit die Zahl von 527.416 eher überschätzt. In einer 2. Analyse wurde deshalb anhand der IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer Datenbank der Anteil an Typ-2-Diabetikern bestimmt, die spezifische Merkmale bzw. ICD-10-Diagnosen aufweisen, die eine absolute bzw. relative Kontraindikation für Sulfonylharnstoff darstellen [33]. Hierbei wurde ein Anteil von 38,9 % aller Typ-2-Diabetiker ermittelt. Dieser Anteil kann in der vorliegenden Gesamtanalyse aber nur als Abschätzung fungieren, da er nicht explizit auf dieses Teilanwendungsgebiet spezifiziert erhoben wurde.

Wie bereits in Abschnitt 3.1.2 erörtert, kann es leitliniengetreu keine zVT Metformin plus Sulfonylharnstoff im Teilanwendungsgebiet 2 (hier im Dossier speziell Teilanwendungsgebiet 2b) geben. Daher wurde alle identifizierten Patienten einer Therapie Metformin plus Sulfonylharnstoff aus der Insight Health Auswertung dem Teilanwendungsgebiet 1a zugeordnet [32]. Die Patientenzahlen des Teilanwendungsgebietes 2a wurden zur realistischeren Abbildung des tatsächlichen Versorgungsgeschehens dahingehend spezifiziert, dass zu einer mindestens 2 Quartalen bestehenden Monotherapie mit Sulfonylharnstoff in einem der folgenden Quartale eine Verordnung von Metformin hinzukam. Die Zahl aus Tabelle 3-4 von 5.335 entspricht dem Mittelwert der Quartale 1 und 2 aus dem Jahr 2012.

Die erhaltenen Patientenzahlen zu jedem Therapieregime der Stichprobe im Quartal wurden abschließend auf die aus der Zahl der Gesamtverordnungen (Juli 2011 – Juni 2012, Daten IMS Health) resultierenden Gesamtpatientenzahl von rund 6,85 Mio. Patienten hochgerechnet. Die dargestellten Patientenzahlen (Tabelle 3-4) basieren auf der Auswertung des 3. Quartals 2011. Über alle 4 Quartale waren die Daten konsistent und zeigten Schwankungen von lediglich maximal 2,0 %. Die angewendete Hochrechnung anhand der

Verordnungsdaten auf 6,85 Mio. Patienten ist ebenfalls konsistent zu den Daten aus dem RSA mit 6,36 Mio. Patienten. Die Diskrepanz von ca. 500.000 Patienten ist dabei vermutlich auf die Inzidenz innerhalb der 2 Jahre zwischen den beiden Erhebungen (RSA 2010, IMS Health 2012) zurückzuführen.

Die den einzelnen Teilanwendungsgebieten von Lixisenatid zugeordneten Patientenzahlen sind im folgenden Abschnitt 3.2.4 in Tabelle 3-6 aufgeführt.

### 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

	<b>Bezeichnung der Therapie des zu bewertenden Arzneimittel (zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Anzahl Patienten in der GKV<sup>a</sup></b>
<b>1a</b>	Lixisenatid + Metformin (Sulfonylharnstoff + Metformin)	Lyxumia <sup>®</sup> 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
<b>3</b>	Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff [Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff = basalunterstützte orale Therapie (BOT)]	Lyxumia <sup>®</sup> 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

	<b>Bezeichnung der Therapie des zu bewertenden Arzneimittels (zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Anzahl Patienten in der GKV<sup>a</sup></b>
<b>5</b>	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin ICT: [3- bis 4-mal Normalinsulin + 1-2mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)]	Lyxumia <sup>®</sup> 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
<b>7</b>	Lixisenatid + Metformin (Exenatid + Metformin)	Lyxumia <sup>®</sup> 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
	<b>Summe<sup>e</sup></b>		<b>Geringer Zusatznutzen</b>	<b>719.287</b>
<p><sup>a</sup> Hochrechnung aus der Stichprobe 3. Quartal 2011 (Patiententracking<sup>®</sup> Insight Health) auf die Anzahl Gesamtverordnungen des IMS Health Datensatzes</p> <p><sup>b</sup> bei Sulfonylharnstoff-Kontraindikation</p> <p><sup>c</sup> Datenerhebung aus [32]; potenziell überschätzte Patientenpopulation; Datenerhebung aus [33] zeigt einen Anteil von 38,9 % möglicher Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten</p> <p><sup>d</sup> bei Metformin-Kontraindikationen</p> <p><sup>e</sup> ohne Teilanwendungsgebiet 7, da Teilmenge von Teilanwendungsgebiet 1b</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Bei den Patienten mit einem geringen Zusatznutzen durch die Therapie mit Lixisenatid (vgl. Modul 4) handelt es sich um Patienten nach der vorgegebenen Indikation von Lixisenatid und nach einem dem Teilanwendungsgebiet entsprechendem vorgelagerten Therapieversagen auf OAD oder Basalinsulin (vgl. Tabelle 3-6). Die Anzahl der GKV-Patienten ergibt sich aus der Aufführung in Tabelle 3-4.

### 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Zur Beschreibung der Erkrankung wurde primär auf ein aktuelles Lehrbuch zurückgegriffen [4, 7, 10] und durch Informationen aus Reviews einschlägiger Diabetesfachzeitschriften ergänzt [2, 3, 5, 28]. Zudem wurde auf die Krankheitsdarstellung in den deutschen Leitlinien und Nationalen Versorgungsleitlinien zurückgegriffen [12, 13, 15-17].

Die Daten zu Inzidenz und Prävalenz resultieren aus einer orientierenden Handsuche auf Basis von Publikationen der DDG, IDF sowie Angaben aus einem aktuellen Lehrbuch und Erhebungen des RKI [4, 6, 22, 24, 25, 27, 28, 30, 31]. Die abschließende Erhebung der Patientenzahlen erfolgte primär auf Basis von Verordnungsdaten, welche von Insight Health und IMS Health bezogen wurden [32, 33]. Eine Abgleich dieser Zahlen erfolgte auf Basis der Erhebungen des Bundesversicherungsamtes im Rahmen des Risikostrukturausgleichs [36].

### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. Kerner W, Fuchs C, Redaelli M, Böhm BO, Köbberling J, Scherbaum WA, et al. (2001): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus - Übersicht der Leitlinien zur Diabetes mellitus. Düsseldorf, Deutschland: [Zugriff: 17.08.2012]. URL: <http://buster.zibmt.uni-ulm.de/ftp/leitlin/DDGDef.pdf>.
2. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC (2003): Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*; 52(1):102-10.
3. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR (1992): Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet*; 340(8825):925-9.
4. Kellerer M, Häring H (2011): Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring HG, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel, KH; Mehnert, H.: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart, Deutschland.
5. Staiger H, Machicao F, Fritsche A, Haring HU (2009): Pathomechanisms of type 2 diabetes genes. *Endocrine reviews*; 30(6):557-85.
6. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, et al. (2003): High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. *The KORA survey 2000. Diabetologia*; 46(2):182-9.

7. Fritsche A, Stefan N (2011): Vorstadien des Typ-2-Diabetes: Bedeutung und Therapieansätze. In: Häring HG, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel, KH; Mehnert, H.: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, Deutschland.
8. Sir Alberti G, Zimmet PZ, Shaw JE, Grundy SM (2005): The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brüssel, Belgien: International Diabetes Federation (IDF). [Zugriff: URL: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf).
9. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU (2000): Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine reviews*; 21(6):585-618.
10. Janka HU (2011): Allgemeiner Überblick über Gefäßkrankheiten bei Diabetes mellitus. In: Häring HG, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel, KH; Mehnert, H.: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, Deutschland.
11. AkdÄ (2009): Arzneiverordnung in der Praxis - Diabetes mellitus. Berlin: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). (Therapieempfehlung; [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP>.
12. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2010): Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen Version 2.6. Berlin, Deutschland: BÄK, KBV, AWMF. [Zugriff: 03.09.2012]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_netzhaut/pdf/nvl\\_dm2netz\\_haut\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_netzhaut/pdf/nvl_dm2netz_haut_lang.pdf).
13. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2011): Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Kurzfassung Version 1.3 2011. Berlin: BÄK, KBV, AWMF. [Zugriff: 17.08.2012]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-kurz.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-kurz.pdf).
14. Manuel DG, Schultz SE (2004): Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario, Canada, 1996-1997. *Diabetes care*; 27(2):407-14.
15. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2012): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes - Langfassung Konsultationsfassung Version 1.0. Berlin, Deutschland: BÄK, KBV, AWMF. [Zugriff: 17.08.2012]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapieplanung/index\\_html](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapieplanung/index_html).

16. DDG (2008): Evidenzbasierte Leitlinie: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Düsseldorf: Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). (Leitlinie; [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>).
17. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. (2009): Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie und Stoffwechsel*; 4(01):32-64.
18. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al. (2008): Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*; 358(24):2545-59.
19. Advance Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. (2008): Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*; 358(24):2560-72.
20. Deutsche Diabetes-Gesellschaft (2008): Stellungnahme der DDG zu den Ergebnissen der ACCORD- und ADVANCE Studien. Düsseldorf, Deutschland: Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). [Zugriff: 05.09.2012]. URL: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/ACCORD\\_ADVANCE\\_DDG\\_Stellungnahme\\_2008\\_07\\_09.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/ACCORD_ADVANCE_DDG_Stellungnahme_2008_07_09.pdf).
21. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ (2012): The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nature reviews Endocrinology*; 8(4):228-36.
22. IDF (2011): IDF Diabetes Atlas Fifth edition. Brüssel: International Diabetes Federation (IDF).
23. Hauner H (2005): Epidemiologie und Kostenaspekte des Diabetes in Deutschland. *Dtsch med Wochenschr*; 130(S 2):S64-S5.
24. Kurth B-M (2012): Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). Berlin, Deutschland: Robert Koch-Institut (RKI). [Zugriff: 29.08.2012]. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/BGBL\\_2012\\_55\\_BM\\_Kurth.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/BGBL_2012_55_BM_Kurth.pdf?_blob=publicationFile).
25. Meisinger C, Strassburger K, Heier M, Thorand B, Baumeister SE, Giani G, et al. (2010): Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose regulation in 35-59-year-old individuals in Southern Germany: the KORA F4 Study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*; 27(3):360-2.
26. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ (2010): Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*; 87(1):4-14.
27. Rathmann W, Meisinger C (2010): Wie häufig ist Typ-2-Diabetes in Deutschland? *Der Diabetologe*; 6(3):170-6.

28. Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel A, Neu A, et al. (2004): Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Düsseldorf, Deutschland: Scherbaum, W.A.; Kiess, W. [Zugriff: 29.08.2012]. URL: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/EBL\\_Epidemiologie\\_Update\\_2004.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Epidemiologie_Update_2004.pdf).
29. Meisinger C, Doring A, Heier M, Thorand B, Lowel H, Group MKS (2005): Type 2 diabetes mellitus in Augsburg--an epidemiological overview. Gesundheitswesen; 67 Suppl 1:S103-9.
30. Robert Koch-Institut (2011): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie » Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«. Berlin, Deutschland: Robert Koch-Institut (RKI). [Zugriff: 13.07.2012]. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Geda09/Diabetes\\_mellitus.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Geda09/Diabetes_mellitus.pdf?__blob=publicationFile).
31. Robert Koch-Institut (2012): Wie hoch ist die Zahl der Erwachsenen mit Diabetes in Deutschland? - Vorpräsentation DEGS-Symposium. Berlin, Deutschland: Robert Koch-Institut. [Zugriff: 28.09.2012]. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs\\_w1/Symposium/degs\\_diabetes.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/degs_w1/Symposium/degs_diabetes.pdf?__blob=publicationFile).
32. Bot D, Pütz C. Abschätzung der Anzahl der Typ-2-Diabetiker in Deutschland - Patientenpopulationsbestimmung in den Teilanwendungsgebieten für das Nutzendossier von Lixisenatid. 2013.
33. Kostev K (2013): Sonderstudie zu Sulfonylharnstoff-Kontraindikationen - IMS® Disease Analyzer.
34. Bundesversicherungsamt (2009): Bekanntgabe Das Bundesversicherungsamt hat gemäß § 31 Absatz 4 Satz 1 Risikostruktur-Ausgleichverordnung (RSAV) die nach § 31 Absatz 1 Satz 2 RSAV zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2010 festgelegt und gibt diese hiermit bekannt:. Bonn, Deutschland: Bundesversicherungsamt. [Zugriff: URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/nn\\_1440668/DE/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/Festlegung\\_Krankheiten\\_30092009.html](http://www.bundesversicherungsamt.de/nn_1440668/DE/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/Festlegung_Krankheiten_30092009.html)].
35. Bundesversicherungsamt (2009): Erläuterungen zur Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren für den Jahresausgleich 2010. Bonn, Deutschland: Bundesversicherungsamt. [Zugriff: URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/nn\\_1440668/DE/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/Festlegung\\_Klassifikationsmodell\\_30092009.html](http://www.bundesversicherungsamt.de/nn_1440668/DE/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/Festlegung_Klassifikationsmodell_30092009.html)].
36. Bundesversicherungsamt (2011): Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich - Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2010. Berlin, Deutschland: Bundesversicherungsamt. [Zugriff: 08.08.2012]. URL:

[http://www.bundesversicherungsamt.de/cln\\_339/nn\\_1936018/DE/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien\\_und\\_Auswertungen/Risikogruppenanteile\\_JA\\_2010.html](http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_339/nn_1936018/DE/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien_und_Auswertungen/Risikogruppenanteile_JA_2010.html)

37. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-040, Lixisenatid zur Behandlung des Diabetes mellitus. Berlin: 14.05.2012.
38. Sanofi Aventis (2013): Fachinformation Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

In den folgenden Tabellen erübrigen sich getrennte Angaben für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, da sich ein ergebender Zusatznutzen immer auf das jeweils gesamte Teilanwendungsgebiet ergibt.

Als Ausgangsbasis für alle weiteren Berechnungsschritte wird im Folgenden zunächst die Herleitung der Behandlungsmodalitäten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)</b>
<b>1a</b>	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.	Lixisenatid kontinuierlich, 1-mal täglich  Metformin kontinuierlich 1- bis 3-mal täglich	kontinuierlich  kontinuierlich	1  1
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
	Sulfonylharnstoff + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Sulfonylharnstoff kontinuierlich, 1- bis 2-mal täglich  Metformin kontinuierlich 1- bis 3-mal täglich	kontinuierlich  kontinuierlich	1  1
<b>1b</b>	Lixisenatid + Metformin (bei Sulfonylharnstoff Kontraindikationen)	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.	Lixisenatid kontinuierlich, 1-mal täglich  Metformin kontinuierlich 1- bis 3-mal täglich	kontinuierlich  kontinuierlich	1  1
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
	Humaninsulin (NPH) + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Metformin kontinuierlich 1- bis 3-mal täglich  Humaninsulin (NPH) 1- bis 2-mal täglich	kontinuierlich  kontinuierlich	1  1

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)</b>
<b>2a</b>	Lixisenatid + 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.	Lixisenatid kontinuierlich, 1-mal täglich  Sulfonylharnstoff kontinuierlich 1- bis 2-mal täglich	kontinuierlich  kontinuierlich	1  1
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
	Metformin + Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Sulfonylharnstoff kontinuierlich, 1- bis 2-mal täglich  Metformin kontinuierlich 1- bis 3-mal täglich	kontinuierlich  kontinuierlich	1  1
<b>2b</b>	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff (bei Metformin Kontraindikationen)	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.	Lixisenatid kontinuierlich, 1-mal täglich  Sulfonylharnstoff kontinuierlich 1- bis 2-mal täglich	kontinuierlich  kontinuierlich	1  1
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
	Humaninsulin (NPH) + Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Humaninsulin (NPH)  Sulfonylharnstoff kontinuierlich, 1- bis 2-mal täglich	kontinuierlich  kontinuierlich	1  1

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)</b>
<b>3</b>	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.	Lixisenatid kontinuierlich, 1-mal täglich	kontinuierlich	1
			Metformin kontinuierlich 1- bis 3-mal täglich	kontinuierlich	1
			Sulfonylharnstoff kontinuierlich, 1- bis 2-mal täglich	kontinuierlich	1
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
	Humaninsulin (NPH) + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Metformin kontinuierlich 1- bis 3-mal täglich	kontinuierlich	1
			Humaninsulin (NPH) 1- bis 2-mal täglich	kontinuierlich	1
	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Metformin kontinuierlich 1- bis 3-mal täglich	kontinuierlich	1
			Humaninsulin (NPH) 1- bis 2-mal täglich	kontinuierlich	1
			Sulfonylharnstoff kontinuierlich, 1- bis 2-mal täglich	kontinuierlich	1

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)</b>
<b>4</b>	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.	Lixisenatid kontinuierlich, 1-mal täglich  Humaninsulin (NPH) kontinuierlich 1- bis 2-mal täglich	kontinuierlich  kontinuierlich	1  1
<b>5</b>	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.	Lixisenatid kontinuierlich, 1-mal täglich  Humaninsulin (NPH) kontinuierlich 1- bis 2-mal täglich  Metformin kontinuierlich 1- bis 3-mal täglich	kontinuierlich  kontinuierlich  kontinuierlich	1  1  1
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
<b>4, 5</b>	ICT (3-4-mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Humaninsulin (Normalinsulin) 3-4-mal täglich  Humaninsulin (NPH) 1- bis 2-mal täglich	kontinuierlich  kontinuierlich	1  1

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)</b>
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.	Lixisenatid kontinuierlich, 1-mal täglich  Metformin kontinuierlich 1- bis 3-mal täglich	kontinuierlich  kontinuierlich	1  1
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
	Exenatide + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Exenatide kontinuierlich 2-mal täglich  Metformin kontinuierlich 1- bis 3-mal täglich	kontinuierlich  kontinuierlich	1  1

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Da aus Herstellersicht für die Zielpopulationen in den einzelnen Therapieregimen ein geringer therapeutisch relevanter Zusatznutzen vorliegt, wurde in der oben aufgeführten Tabelle (Tabelle 3-7) keine Unterscheidung zwischen der Zielpopulation und der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vorgenommen.

Für die Bestimmung des Behandlungsmodus und der Anzahl der Anwendungen von Lixisenatid (Lyxumia®) pro Patient und Jahr wurden die Angaben der aktuellen Fachinformation verwendet [1-3]. Lyxumia® wird demnach dauerhaft einmal täglich als subkutane Injektion von 20 µg Lixisenatid innerhalb einer Stunde vor der ersten Mahlzeit oder dem Abendessen verabreicht. Die Anwendung von Lyxumia® in den in Tabelle 3-1 dargestellten Kombinationstherapien hat folgende Konsequenzen auf die weitere Kombinationsmedikation: Die Dosis von Metformin kann in unveränderter Form beibehalten werden, wohingegen zur Vorbeugung möglicher Hypoglykämien eine niedrigere Dosierung für Sulfonylharnstoff bzw. Basalinsulin erfolgen soll [1-3].

Zur Identifikation der Behandlungsmodi von Metformin, Sulfonylharnstoff, den Insulinen und Exenatide wurden die Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel herangezogen.

Für Metformin wird eine 1- bis 3-mal tägliche Gabe empfohlen, die verabreichten Tagesdosen erstrecken sich dabei von 500 mg bis zu 3000 mg. Metformin ist eine Dauertherapie mit 365

Behandlungen pro Patient und Jahr. In Kombinationstherapien mit Insulin richtet sich die Insulindosierung nach den gemessenen Blutzuckerwerten (nüchtern und postprandial) [4, 5].

Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) sollen einschleichend mit möglichst niedrigen Initialdosen von 1,75 mg bis 3,5 mg gegeben werden [6-9]. Die Maximaldosierung beträgt für Glimepirid 6 mg [7, 9, 10] und für Glibenclamid 10,5 mg [10]. Wirkstoffe, die als Dauermedikation eine tägliche Einmalgabe zum Frühstück bzw. zur ersten Hauptmahlzeit ermöglichen, sind vorzuziehen (z. B. Glimepirid). Im Falle hoher Dosierungen von Glibenclamid sollte eine Aufteilung der Dosis im Verhältnis 2:1 auf eine morgendliche und eine abendliche Gabe erfolgen [6, 8, 10].

Basalinsulin als Bestandteil der Therapieregime mit Lixisenatid (zbA) wird als intermediär wirkendes Humaninsulin (NPH) oder als langwirksames Analoginsulin (Glargin, Detemir) in einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) verstanden. Basalinsulin als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (vgl. Tabelle 3-1) wird als intermediär wirkendes Humaninsulin (NPH) verstanden [Übersicht in 11]. Der Behandlungsmodus und die Dosierung sind dabei vom Arzt an den spezifischen Bedürfnissen des Patienten auszurichten. Der individuelle Insulinbedarf liegt zwischen 0,3 und 1,0 I.E./kg Körpergewicht/Tag [12-16]. Bei bestehender antihyperglykämischer oraler Therapie bleibt deren Dosierung i.d.R. zunächst erhalten und die Dosis des hinzukommenden Basalinsulins wird anhand des Nüchtern-Blutzuckerspiegels in Intervallen von 2 - 5 Tagen angepasst. Bevorzugt wird das Basalinsulin einmal täglich zur Nacht subkutan injiziert [11]. Die Anwendung von Basalinsulin in einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT) unterscheidet sich bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht grundsätzlich von der bei einer BOT. Die Dosisanpassung erfolgt wiederum patientenindividuell. Jedoch erfordert die ICT mit Humaninsulin (NPH) bei den meisten Patienten eine 2-mal tägliche Injektion [11]. Für Insulin glargin gilt dagegen die einmal tägliche Gabe als gesichert [17]. In einer ICT wird neben der Gabe von humanem Basalinsulin zusätzlich 3-4mal täglich kurzwirksames Humaninsulin (Normalinsulin) zu den Mahlzeiten appliziert [11]. Der individuelle Insulinbedarf liegt zwischen 0,5 und 1,0 I.E./kg Körpergewicht/Tag [18-20].

Die Exenatide-Therapie sollte mit einer Dosis von 5 µg Exenatide 2-mal täglich begonnen werden und bei guter Verträglichkeit nach frühestens 4 Wochen auf 10 µg 2-mal täglich erhöht werden. Eine Erhöhung der Dosis darüber hinaus ist nicht empfohlen. Exenatide wird vor der Morgen- und der Abendmahlzeit appliziert mit einem Mindestabstand von 6 Stunden zwischen den beiden Injektionen. Die Applikation erfolgt unter Verwendung eines Fertipens [21].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr</b>
<b>1a</b>	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.	365
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
	Sulfonylharnstoff + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	365
<b>1b</b>	Lixisenatid + Metformin (bei Sulfonylharnstoff Kontraindikationen)	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.	365
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
	Humaninsulin (NPH) + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	365

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr</b>
<b>2a</b>	Lixisenatid + 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.	365
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
	Metformin + Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	365
<b>2b</b>	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff (bei Metformin Kontraindikationen)	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.	365
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
	Humaninsulin (NPH) + Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	365
<b>3</b>	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.	365
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
	Humaninsulin (NPH) + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	365
	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	365

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr</b>
<b>4</b>	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.	365
<b>5</b>	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.	365
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
<b>4, 5</b>	ICT (3-4-mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin) ggf. mit Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	365
<b>7</b>	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.	365
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Exenatide + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	365

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. 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 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	
<b>1a</b>	Lixisenatid + Metformin	Lixisenatid	365 Erhaltungsdosen	(Erhaltungsdosis: 20 µg s.c.)
		Metformin	365 DDD	(DDD: 2 g O)
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
<b>1b</b>	Lixisenatid + Metformin	Lixisenatid	365 Erhaltungsdosen	(Erhaltungsdosis: 20 µg s.c.)
		Metformin	365 DDD	(DDD: 2 g O)
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Humaninsulin (NPH) + Metformin	Humaninsulin (NPH)	365 DDD	(DDD: 40 EP)
		Metformin	365 DDD	(DDD: 2 g O)

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>		<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>	
<b>2a</b>	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	Lixisenatid Sulfonylharnstoff	365 Erhaltungsdosen 365 DDD	(Erhaltungsdosis: 20 µg s.c.) (DDD: Glimepirid 2 mg O) (DDD: Glibenclamid 10 mg O, 7 mg O mikrokristalline Substanz)
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Metformin + Sulfonylharnstoff	Metformin Sulfonylharnstoff	365 DDD 365 DDD	(DDD: 2 g O) (DDD: Glimepirid 2 mg O) (DDD: Glibenclamid 10 mg O, 7 mg O mikrokristalline Substanz)
<b>2b</b>	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	Lixisenatid Sulfonylharnstoff	365 Erhaltungsdosen 365 DDD	(Erhaltungsdosis: 20 µg s.c.) (DDD: Glimepirid 2 mg O) (DDD: Glibenclamid 10 mg O, 7 mg O mikrokristalline Substanz)
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Humaninsulin (NPH) + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin (NPH) Sulfonylharnstoff	365 DDD 365 DDD	(DDD: 40 EP) (DDD: Glimepirid 2 mg O) (DDD: Glibenclamid 10 mg O, 7 mg O mikrokristalline Substanz)
<b>3</b>	Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Lixisenatid Metformin Sulfonylharnstoff	365 Erhaltungsdosen 365 DDD 365 DDD	(Erhaltungsdosis: 20 µg s.c.) (DDD: 2 g O) (DDD: Glimepirid 2 mg O) (DDD: Glibenclamid 10 mg O, 7 mg O mikrokristalline Substanz)

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>		<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>	
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Humaninsulin (NPH) + Metformin	Humaninsulin (NPH) Metformin	365 DDD 365 DDD	(DDD: 40 EP) (DDD: 2 g O)
	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin (NPH) Metformin Sulfonylharnstoff	365 DDD 365 DDD 365 DDD	(DDD: 40 EP) (DDD: 2 g O) (DDD: Glimепирид 2 mg O) (DDD: Glibenclamid 10 mg O, 7 mg O mikrokristalline Substanz)
<b>4</b>	Lixisenatid + Basalinsulin	Lixisenatid Humaninsulin (NPH)	365 Erhaltungsdosen 365 DDD	(Erhaltungsdosis: 20 µg s.c.) (DDD: 40 EP)
<b>5</b>	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	Lixisenatid Humaninsulin (NPH) Metformin	365 Erhaltungsdosen 365 DDD 365 DDD	(Erhaltungsdosis: 20 µg s.c.) (DDD: 40 EP) (DDD: 2 g O)
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
<b>4, 5</b>	ICT (3-4mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin)	kurzwirksames Humaninsulin Humaninsulin (NPH)	365 DDD 365 DDD	(DDD: 40 EP) (DDD: 40 EP)
<b>7</b>	Lixisenatid + Metformin	Lixisenatid Metformin	365 Erhaltungsdosen 365 DDD	(Erhaltungsdosis: 20 µg s.c.) (DDD: 2 g O)
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Exenatide + Metformin	Exenatide Metformin	365 Erhaltungsdosen 365 DDD	(Erhaltungsdosis: 20 µg P) (DDD: 2 g O)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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).*

Da für Lyxumia® noch keine amtliche DDD feststeht, wurde die durchschnittliche Erhaltungsdosis pro Tag aus den Angaben der Fachinformation mit 20 Mikrogramm s.c. Lixisenatid am Tag übernommen [1]. Entsprechend den Vorgaben bei Fricke *et al.* für die Bestimmung der DDD und gemäß der Definition der WHO ist die DDD „die

durchschnittliche Erhaltungsdosis in der jeweiligen Hauptindikation, die bei Erwachsenen pro Tag vermutlich eingesetzt wird“ [22]. Da keine weiteren patientenindividuellen Dosisanpassungen durch die Zulassung abgedeckt sind, wird dieser Wert auch dementsprechend mit 20 µg s.c. Lixisenatid am Tag als DDD bestehen bleiben [22].

Für alle weiteren Wirkstoffe in den Therapieregimen bestehen festgelegte DDD. Diese Tagesdosen (DDD = defined daily dose) werden der aktuellen Version des Dokuments „Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen“ vom DIMDI entnommen [23]. Alle Arzneimittel sind in den bewertungsrelevanten Therapieregimen gemäß der jeweiligen Fachinformation täglich anzuwendende Dauermedikationen [4-8, 11-16, 21], woraus sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD pro Patient und Arzneimittel ergibt [22]. Für die Vergleichbarkeit von Lixisenatid zu Exenatide wird auch bei Exenatide die durchschnittliche Erhaltungsdosis angegeben.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 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 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (Stand Lauer-Taxe 15.01.2013)</b>
<b>1a</b>	Lixisenatid + Metformin	Lixisenatid: PZN: 09940584, Schachtel mit 6 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen, 324,10 € (AVP)  Metformin: PZN: 05542289, N2 Packung, 120 Tabletten, 14,02 € (AVP)	282,40 €   11,97 €
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
	Glimepirid + Metformin	Glimepirid: PZN: 00379560, N2 Packung, 120 Tabletten, 20,56 € (AVP)  Metformin: PZN: 05542289, N2 Packung, 120 Tabletten, 14,02 € (AVP)	18,51 €   11,97 €

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (Stand Lauer-Taxe 15.01.2013)</b>
	Glibenclamid + Metformin	Glibenclamid: PZN: 08494817, N2 Packung, 120 Tabletten, 13,55 € (AVP)  Metformin: PZN: 05542289, N2 Packung, 120 Tabletten, 14,02 € (AVP)	11,50 €  11,97 €
<b>1b</b>	Lixisenatid + Metformin	Lixisenatid: PZN: 09940584, Schachtel mit 6 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen, 324,10 € (AVP)  Metformin: PZN: 05542289, N2 Packung, 120 Tabletten, 14,02 € (AVP)	282,40 €  11,97 €
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Humaninsulin (NPH) + Metformin	Humaninsulin (NPH): PZN: 00546578, N2 Packung, 10*3 ml, 100 I.E./ml, 96,01 € (AVP)  Metformin: PZN: 05542289, N2 Packung, 120 Tabletten, 14,02 € (AVP)	93,96 €  11,97 €
<b>2a</b>	Lixisenatid + Glimepirid	Lixisenatid: PZN: 09940584, Schachtel mit 6 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen, 324,10 € (AVP)  Glimepirid: PZN: 00379560, N2 Packung, 120 Tabletten, 20,56 € (AVP)	282,40 €  18,51 €
	Lixisenatid + Glibenclamid	Lixisenatid: PZN: 09940584, Schachtel mit 6 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen, 324,10 € (AVP)  Glibenclamid: PZN: 08494817, N2 Packung, 120 Tabletten, 13,55 € (AVP)	282,40 €  11,50 €
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Metformin + Glimepirid	Metformin: PZN: 05542289, N2 Packung, 120 Tabletten, 14,02 € (AVP)  Glimepirid: PZN: 00379560, N2 Packung, 120 Tabletten, 20,56 € (AVP)	11,97 €  18,51 €

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (Stand Lauer-Taxe 15.01.2013)</b>	
	Metformin + Glibenclamid	Metformin: PZN: 05542289, N2 Packung, 120 Tabletten, 14,02 € (AVP)  Glibenclamid: PZN: 08494817, N2 Packung, 120 Tabletten, 13,55 € (AVP)	11,97 €  11,50 €	
<b>2b</b>	Lixisenatid + Glimepirid	Lixisenatid: PZN: 09940584, Schachtel mit 6 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen, 324,10 € (AVP)  Glimepirid: PZN: 00379560, N2 Packung, 120 Tabletten, 20,56 € (AVP)	282,40 €  18,51 €	
	Lixisenatid + Glibenclamid	Lixisenatid: PZN: 09940584, Schachtel mit 6 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen, 324,10 € (AVP)  Glibenclamid: PZN: 08494817, N2 Packung, 120 Tabletten, 13,55 € (AVP)	282,40 €  11,50 €	
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Humaninsulin (NPH) + Glimepirid	Humaninsulin (NPH): PZN: 02526491, N2 Packung, 10*3 ml, 100 I.E./ml, 96,01 € (AVP)  Glimepirid: PZN: 00379560, N2 Packung, 120 Tabletten, 20,56 € (AVP)	93,96 €  18,51 €	
Humaninsulin (NPH) + Glibenclamid	Humaninsulin (NPH): PZN: 02526491, N2 Packung, 10*3 ml, 100 I.E./ml, 96,01 € (AVP)  Glibenclamid: PZN: 08494817, N2 Packung, 120 Tabletten, 13,55 € (AVP)	93,96 €  11,50 €		
<b>3</b>	Lixisenatid + Metformin + Glimepirid	Lixisenatid: PZN: 09940584, Schachtel mit 6 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen, 324,10 € (AVP)  Metformin: PZN: 05542289, N2 Packung, 120 Tabletten, 14,02 € (AVP)  Glimepirid: PZN: 00379560, N2 Packung, 120 Tabletten, 20,56 € (AVP)	282,40 €  11,97 €  18,51 €	

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (Stand Lauer-Taxe 15.01.2013)</b>
	Lixisenatid + Metformin + Glibenclamid	Lixisenatid: PZN: 09940584, Schachtel mit 6 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen, 324,10 € (AVP)  Metformin: PZN: 05542289, N2 Packung, 120 Tabletten, 14,02 € (AVP)  Glibenclamid: PZN: 08494817, N2 Packung, 120 Tabletten, 13,55 € (AVP)	282,40 €   11,97 €  11,50 €
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Humaninsulin (NPH) + Metformin	Humaninsulin (NPH): PZN: 00546578, N2 Packung, 10*3 ml, 100 I.E./ml, 96,01 € (AVP)  Metformin: PZN: 05542289, N2 Packung, 120 Tabletten, 14,02 € (AVP)	93,96 €   11,97 €
	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Glimepirid	Humaninsulin (NPH): PZ 00546578, N2 Packung, 10*3 ml, 100 I.E./ml, 96,01 € (AVP)  Metformin: PZN: 05542289, N2 Packung, 120 Tabletten, 14,02 € (AVP)  Glimepirid: PZN: 00379560, N2 Packung, 120 Tabletten, 20,56 € (AVP)	93,96 €  11,97 €  18,51 €
	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Glibenclamid	Humaninsulin (NPH): PZN: 00546578, N2 Packung, 10*3 ml, 100 I.E./ml, 96,01 € (AVP)  Metformin: PZN: 05542289, N2 Packung, 120 Tabletten, 14,02 € (AVP)  Glibenclamid: PZN: 08494817, N2 Packung, 120 Tabletten, 13,55 € (AVP)	93,96 €  11,97 €  11,50 €

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (Stand Lauer-Taxe 15.01.2013)</b>
<b>4</b>	Lixisenatid + Basalinsulin	Lixisenatid: PZN: 09940584, Schachtel mit 6 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen, 324,10 € (AVP)  Humaninsulin (NPH): PZN: 00546578, N2 Packung, 10*3 ml, 100 I.E./ml, 96,01 € (AVP)	282,40 €   93,96 €
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
	ICT (3-4mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin)	kurzwirksames Humaninsulin: PZN: 00536775, N2 Packung, 10*3 ml, 100 I.E./ml, 96,01 € (AVP)  Humaninsulin (NPH): PZN: 00546578, N2 Packung, 10*3 ml, 100 I.E./ml, 96,01 € (AVP)	93,96 €  93,96 €
<b>5</b>	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	Lixisenatid: PZN: 09940584, Schachtel mit 6 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen, 324,10 € (AVP)  Humaninsulin (NPH): PZN: 00546578, N2 Packung, 10*3 ml, 100 I.E./ml, 96,01 € (AVP)  Metformin: PZN: 05542289, N2 Packung, 120 Tabletten, 14,02 € (AVP)	282,40 €   93,96 €  11,97 €
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
	ICT (3-4mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin) (+ ggf. Metformin)	kurzwirksames Humaninsulin: PZN: 00536775, N2 Packung, 10*3 ml, 100 I.E./ml, 96,01 €  Humaninsulin (NPH): PZN: 00546578, N2 Packung, 10*3 ml, 100 I.E./ml, 96,01 € (AVP)	93,96 €  93,96 €

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (Stand Lauer-Taxe 15.01.2013)</b>
7	Lixisenatid + Metformin	Lixisenatid: PZN: 09940584, Schachtel mit 6 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen, 324,10 € (AVP)  Metformin: PZN: 05542289, N2 Packung, 120 Tabletten, 14,02 € (AVP)	282,40 €  11,97 €
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Exenatide + Metformin	Exenatide: PZN: 00839139, N3 Packung, Schachtel mit 3 Pens mit jeweils 60 Einzeldosen, 346,47 € (AVP)  Metformin: PZN: 05542289, N2 Packung, 120 Tabletten, 14,02 € (AVP)	301,94 €  11,97 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Der Herstellerabgabepreis für Lyxumia<sup>®</sup> wurde auf Basis der Information der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH angegeben. Der resultierende Apothekenverkaufspreis für die Einzelpackung ist auf Basis der aktuellen Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Lyxumia<sup>®</sup> wird in drei unterschiedlichen Packungsgrößen angeboten:

- Lyxumia<sup>®</sup> 10 µg; Farbe Grün; 1 x 3 ml; PZN 09940555 (Startdosis)
- Lyxumia<sup>®</sup> 20 µg; Farbe Burgunder; 2 x 3 ml; PZN 09940578 (N1; Erhaltungsdosis) – Schachtel mit 2 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen
- Lyxumia<sup>®</sup> 20 µg; Farbe Burgunder; 6 x 3 ml; PZN 09940584 (N2; Erhaltungsdosis) – Schachtel mit 6 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen
- Hinzu kommen entsprechende Klinikpackungen

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) von Lyxumia<sup>®</sup> in der Erhaltungsdosis 20 µg in der Packungsgröße Schachtel mit 6 Pens mit jeweils 14 Einzeldosen beträgt 324,10 Euro (inkl. 19% MwSt.).

Bei den Arzneimitteln (zbA, zVT) wurde die jeweils verordnungstärkste Packung in der jeweiligen Erhaltungsdosis zugrunde gelegt, unabhängig davon, ob es sich dabei um die kleinste (N1), mittlere (N2) oder größte (N3) Normpackungsgröße handelt (Datenquelle: MAT 11/2012 – Moving Annual Total (rollierender 12-Monatswert) des IMS Pharma Scope;

enthält die GKV-Verordnungsdaten der vorangegangenen 12 Monate, hier bis 11/2012). Alle herangezogenen Preise auf AVP-Basis liegen mindestens auf Festbetragsniveau oder darunter. Bei den Insulinen wurde immer die verordnungsstärkste Zubereitung im Fertigpen verwendet. Beim Fertigpen sind die Insulinpatrone sowie die Injektionsmechanik zu einer Einheit fest verbunden. Der Fertigpen wird nach vollständigem Gebrauch komplett entsorgt.

Die realen Kosten, die der GKV je Arzneimittel entstehen, ergeben sich nach der gegebenenfalls anfallenden Anrechnung der folgenden gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den AVP:

- Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 und 1a SGB V (aktuell 16 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers)
- Preismoratorium nach § 130a, Abs. 3a SGB V (Preiserhöhung)
- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V (2,05 Euro<sup>5</sup> für verschreibungspflichtige Präparate)

Für die in der Lauer-Taxe bereits gemeldeten Präparate wurden die jeweiligen Abschläge der Preisinformation der Lauer-Taxe (Preisstand 15.01.2013, Online-Version) entnommen [24]. Hierbei sei darauf hingewiesen, dass diese Rabatte für Generika (10 % vom ApU) und Festbetragsarzneimittel (Festbeträge nach §§ 35 oder 35 a SGB V, Rabatte entfallen) anders geregelt sind (siehe § 130 a Abs. 3 und Abs. 3 b SGB V).

Für Metformin ist die verordnungsstärkste Packung eine N2-Packung mit 120 Tabletten (PZN: 05542289). Der Apothekenabgabepreis für Metformin beruht auf der Wirkstärke von 1.000 Milligramm pro Tablette und wird gemäß der Lauer-Taxe (Preisstand 15.01.2013, Online-Version) verwendet. Der AVP beträgt 14,02 Euro (inkl. 19 % MwSt.) [24].

Für Glimperid ist die verordnungsstärkste Packung eine N2-Packung mit 120 Tabletten (PZN: 00379560). Der Apothekenabgabepreis für Glimperid beruht auf der Wirkstärke von 2 Milligramm pro Tablette und beträgt für die angegebene N2-Packung 20,56 Euro [24].

Für Glibenclamid ist die verordnungsstärkste Packung eine N2-Packung mit 120 Tabletten (PZN: 08494817). Der Apothekenabgabepreis für Glibenclamid beruht auf der Wirkstärke von 3,5 Milligramm pro Tablette und wird mit dem Preis von 13,55 Euro (inkl. 19 % MwSt.) angegeben [24].

Für langwirksames Humaninsulin (NPH-Insulin) ist die verordnungsstärkste Packung die N2-Packung, welche 10-mal 3 Milliliter enthält (PZN: 00546578). Der Apothekenabgabepreis für dieses Humaninsulin beruht auf der Wirkstärke von 100 I.E. pro Milliliter und wird mit 96,01 Euro (inkl. 19 % MwSt.) angegeben [24].

---

<sup>5</sup> Hier sei darauf hingewiesen, dass aufgrund der ungeklärten Rechtslage der Wert von 2,05 Euro angenommen wird, da er bisher galt.

Für kurzwirksames Humaninsulin ist wie bei NPH-Insulin die verordnungstärkste Packung eine N2-Packung, welche 10-mal 3 Milliliter enthält (PZN: 00536775). Der Apothekenabgabepreis für dieses Humaninsulin beruht auf der Wirkstärke von 100 I.E. pro Milliliter und wird ebenfalls mit 96,01 Euro (inkl. 19 % MwSt.) angegeben [24].

Für Exenatide beträgt der günstigste Preis laut Lauer-Taxe 346,47 Euro AVP für eine N3-Packung mit 3 Pens zu je 60 Einzeldosen (PZN: 00839139) [24].

Für Lyxumia<sup>®</sup> (PZN: 09940584) beträgt der von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH festgesetzte Listenpreis (ApU) 247,80 Euro. Nach Abzug aller gesetzlichen Rabatte vom AVP ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 282,40 Euro. Hierbei handelt es sich zum einen um den Herstellerrabatt für nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V für patentgeschützte Präparate in Höhe von 16 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer, zum anderen um den Apothekenabschlag für Fertigarzneien von 2,05 Euro pro Packung.

Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten werden entsprechend die angegebenen Packungen für die oben genannten Präparate zugrunde gelegt. Es wurden nur auf dem Markt befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Reimporte waren in dieser Betrachtung ausgenommen.

Die tatsächlich entstehenden Kosten für die GKV pro verordnungstärkster Packung belaufen sich für Metformin auf 11,97 Euro, für Glimepirid auf 18,51 Euro, für Glibenclamid auf 11,50 Euro, für langwirksames Humaninsulin (NPH) ebenso wie für kurzwirksames Humaninsulin auf 93,96 Euro und für Exenatide 301,94 Euro (vgl. Tabelle 3-10). Mit den hier angeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

### 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie,*

jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
1a	Lixisenatid + Metformin	Lyxumia® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzucker-senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<u>Lixisenatid:</u>		
			Penkanülen	1	365
			<u>Metformin:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT		
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
	Glimepirid + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	<u>Glimepirid:</u> Kontrolle der Leberfunktion nach folgenden EBM-Ziffern:		
			Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, 40 Punkte, EBM: 12220	0,0109 (4-mal jährlich)	4
			Gamma-GT; EBM: 32071	0,0109 (4-mal jährlich)	4
			GPT; EBM: 32070	0,0109 (4-mal jährlich)	4
			GOT; EBM: 32069	0,0109 (4-mal jährlich)	4
			GLDH; EBM: 32076	0,0109 (4-mal jährlich)	4

	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
			alkalische Phosphatase; EBM: 32068	0,0109 (4-mal jährlich)	4
			Bilirubin direkt; EBM: 32059	0,0109 (4-mal jährlich)	4
			Kontrolle des Blutbildes nach folgenden EBM-Ziffern:		
			Thrombozytenzählung, EBM: 32037	0,0109 (4-mal jährlich)	4
			Leukozytenzählung, EBM: 32036	0,0109 (4-mal jährlich)	4
			<u>Metformin:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der Therapie mit dem zbA		
	Glibenclamid + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	<u>Glibenclamid:</u> Kontrolle des Lipidstatus nach folgenden EBM-Ziffern:		
			Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, 40 Punkte, EBM: 12220	0,00274 (1-mal jährlich)	1
			HDL, EBM: 32061	0,00274 (1-mal jährlich)	1
			LDL, EBM 32062	0,00274 (1-mal jährlich)	1
			Triglyceride, EBM: 32063	0,00274 (1-mal jährlich)	1
			Cholesterin Gesamt, EBM: 32060	0,00274 (1-mal jährlich)	1
			<u>Metformin:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der Therapie mit dem zbA		

	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	
1b	Lixisenatid + Metformin	Lyxumia® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzucker-senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<u>Lixisenatid:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT			
			<u>Metformin:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT			
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>						
	Humaninsulin (NPH) + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	<u>Metformin:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der Therapie mit dem zbA			
			<u>Humaninsulin (NPH):</u> tägliche Blutzuckerkontrollmessungen (1-2)			
				Penkanülen	0,5	183
				Blutzuckermessgerät	0,0009 (1 alle 3 Jahre)	1/3
				Stechhilfe	0,00275	1
				Lanzetten	1,5	548
				Blutzuckerteststreifen	1,5	548
2a	Lixisenatid + Glibenclamid	Lyxumia® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzucker-senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<u>Lixisenatid:</u>			
			Penkanülen	1	365	
			<u>Glibenclamid:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT			

	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
	Lixisenatid + Glimperid	Lyxumia® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzucker-senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<u>Lixisenatid:</u> Penkantilen	1	365
			<u>Glimperid:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT		
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
	Glimperid + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	<u>Glimperid:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der Therapie mit dem zbA		
			<u>Metformin:</u> Kontrolle des Serum-Kreatininspiegel nach folgenden EBM-Ziffern:		
			Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, 40 Punkte, EBM: 12220	0,008 (3-mal jährlich)	3
			Kreatinin, enzymatisch, EBM: 32067	0,008 (3-mal jährlich)	3
	Glibenclamid + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	<u>Glibenclamid:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der Therapie mit dem zbA		
			<u>Metformin:</u> Kontrolle des Serum-Kreatininspiegel nach folgenden EBM-Ziffern:		
			Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, 40 Punkte, EBM: 12220	0,008 (3-mal jährlich)	3

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
			Kreatinin, enzymatisch, EBM: 32067	0,008 (3-mal jährlich)	3
2b	Lixisenatid + Glibenclamid	Lyxumia® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzucker-senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<u>Lixisenatid:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT		
			<u>Glibenclamid:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT		
	Lixisenatid + Glimepirid	Lyxumia® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzucker-senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<u>Lixisenatid:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT		
			<u>Glimepirid:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT		
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
	Humaninsulin (NPH) + Glimepirid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	<u>Humaninsulin (NPH):</u> tägliche Blutzuckerkontrollmessungen (1-2)		
			Penkanülen	0,5	183
			Blutzuckermessgerät	0,0009 (1 alle 3 Jahre)	1/3
			Stechhilfe	0,00275	1
			Lanzetten	1,5	548
			Blutzuckerteststreifen	1,5	548

	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
	Humaninsulin (NPH) + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	<u>Humaninsulin (NPH):</u> tägliche Blutzuckerkontrollmessungen (1-2) Penkantilen Blutzuckermessgerät Stechhilfe Lanzetten Blutzuckerteststreifen	0,5 0,0009 (1 alle 3 Jahre) 0,00275 1,5 1,5	183 1/3 1 548 548
3	Lixisenatid + Metformin + Glimperid	Lyxumia® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzucker-senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<u>Lixisenatid:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT <u>Metformin:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT <u>Glimperid:</u> Kontrolle der Leberfunktion nach folgenden EBM-Ziffern: Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, 40 Punkte, EBM: 12220 Gamma-GT; EBM: 32071 GPT; EBM: 32070 GOT; EBM: 32069 GLDH; EBM: 32076 alkalische Phosphatase; EBM: 32068	0,0109 (4-mal jährlich) 0,0109 (4-mal jährlich) 0,0109 (4-mal jährlich) 0,0109 (4-mal jährlich) 0,0109 (4-mal jährlich) 0,0109 (4-mal jährlich)	4 4 4 4 4 4

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
			Bilirubin direkt; EBM: 32059  Kontrolle Blutbild nach folgenden EBM:  Thrombozytenzählung, EBM: 32037  Leukozytenzählung, EBM: 32036	0,0109 (4-mal jährlich)  0,0109 (4-mal jährlich)  0,0109 (4-mal jährlich)	4  4  4
	Lixisenatid + Metformin + Glibenclamid	Lyxumia® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzucker-senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<u>Lixisenatid:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT  <u>Metformin:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT  <u>Glibenclamid:</u> Kontrolle Lipidstatus nach folgenden EBM-Ziffern:  Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, 40 Punkte, EBM: 12220  HDL, EBM: 32061  LDL, EBM 32062  Triglyceride, EBM: 32063  Cholesterin Gesamt, EBM: 32060	0,00274 (1-mal jährlich)  0,00274 (1-mal jährlich)  0,00274 (1-mal jährlich)  0,00274 (1-mal jährlich)	1  1  1  1

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
	Humaninsulin (NPH) + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	<u>Metformin:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der Therapie mit dem zbA		
			<u>Humaninsulin (NPH):</u> tägliche Blutzuckerkontrollmessungen (1-2)		
			Penkanülen	0,5	183
			Blutzuckermessgerät	0,0009	1/3
				(1 alle 3 Jahre)	
			Stechhilfe	0,00275	1
			Lanzetten	1,5	548
			Blutzuckerteststreifen	1,5	548
	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Glimperid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	<u>Metformin:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der Therapie mit dem zbA		
			<u>Humaninsulin (NPH):</u> tägliche Blutzuckerkontrollmessungen (1-2)		
			Penkanülen	0,5	183
			Blutzuckermessgerät	0,0009	1/3
				(1 alle 3 Jahre)	
			Stechhilfe	0,00275	1
			Lanzetten	1,5	548
			Blutzuckerteststreifen	1,5	548

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	<u>Metformin:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der Therapie mit dem zBA		
			<u>Humaninsulin (NPH):</u> tägliche Blutzuckerkontrollmessungen (1-2)		
			Penkanülen	0,5	183
			Blutzuckermessgerät	0,0009 (1 alle 3 Jahre)	1/3
			Stechhilfe	0,00275	1
			Lanzetten	1,5	548
			Blutzuckerteststreifen	1,5	548
4	Lixisenatid + Basalinsulin	Lyxumia® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzucker-senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<u>Lixisenatid:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT		
			<u>Humaninsulin (NPH):</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT		

	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
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
	ICT (3-4-mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	<u>Humaninsulin (NPH):</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der Therapie mit dem zbA		
			<u>Humaninsulin (Normalinsulin)<sup>6</sup>:</u>		
			Penkanülen	2,5	912,5
			Lanzetten	3,5	1277,5
			Blutzuckerteststreifen	3,5	1277,5
5	Lixisenatid + Basalinsulin + Metformin	Lyxumia <sup>®</sup> wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzucker-senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<u>Lixisenatid:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT		
			<u>Humaninsulin (NPH):</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT		
			<u>Metformin:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT		

<sup>6</sup> Dargestellt sind hier nur die Unterschiede der zVT ICT zur Therapie mit dem zbA, wie im vorangestellten Text zu diesem Abschnitt gefordert. Veranschaulichend: Die Therapie mit dem zbA bedarf einer je 1-mal täglichen Injektion von Lixisenatid und 1,5-mal Basalinsulin (NPH) mit je einer Penkanüle und zudem einer 1,5-mal täglichen Blutzuckermessung mit 1,5 Lanzetten und 1,5 Teststreifen. Die zVT ICT bedarf der täglichen Gabe von 5 Insulininjektionen (5 Penkanülen) und 5 Blutzuckermessungen (5 Lanzetten, 5 Teststreifen). Daraus ergibt sich ein Unterschied beider Therapieregime von 2,5 Penkanülen, 3,5 Lanzetten und 3,5 Blutzuckerteststreifen. Dieser Unterschied wurde zur Vereinfachung der tabellarischen Darstellung einzig unter Normalinsulin aufgeführt. Die Kosten eines Blutzuckermessgerätes entfallen, da sie in beiden Therapien anfallen.

	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
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
	ICT (3-bis 4-mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	<u>Humaninsulin (NPH):</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der Therapie mit dem zBA		
			<u>Humaninsulin (Normalinsulin):</u>		
			Penkanülen	2,5	912,5
			Lanzetten	3,5	1277,5
			Blutzuckerteststreifen	3,5	1277,5
			<u>Metformin:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT		
7	Lixisenatid + Metformin	Lyxumia® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzucker-senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<u>Lixisenatid:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT		
			<u>Metformin:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der zVT		
			<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
	Exenatide + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	<u>Exenatide:</u>		
			Penkanülen	1	365
			<u>Metformin:</u> Keine zusätzlichen Leistungen gegenüber der Therapie mit dem zBA		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Ein zu belegender Zusatznutzen gilt für die gesamte Population jedes Teilanwendungsgebietes. Von daher bedarf es keiner Auftrennung nach Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Die aufgeführte Tabelle 3-11 bedarf zum besseren Verständnis einer kurzen Erläuterung hinsichtlich der Therapieregime, die Insulin beinhalten. In der Dossievorlage wird gemäß § 4 Abs. 8 S. 4 AM-NutzenV im vorangestellten Text darauf hingewiesen, dass nur jene zusätzlichen Leistungen aufgeführt werden sollen, die der GKV regelhaft als Unterschied zwischen den Therapien entstehen. Im Falle der Therapieregime mit den gleichen zusätzlichen GKV-Leistungen, sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist die Auflistung einfach nachvollziehbar, denn die Leistungen „kürzen sich raus“. In den Insulinregimen ergeben sich keine prinzipiellen, sondern nur numerische Unterschiede bezüglich der benötigten Penkanülen, Lanzetten, Blutzuckerteststreifen, Stechhilfen und Blutzuckermessgeräte. Dieser numerische Unterschied zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ICT ist in Tabelle 3-11 unter den zusätzlichen Leistungen für Normalinsulin ersichtlich (Differenzbetrachtung).

Die Fachinformation zu Lixisenatid führt keine notwendigen weiteren Leistungen zu Lasten der GKV bei der Anwendung von Lyxumia® auf [1]. Lediglich durch die subkutane Applikation von Lixisenatid über die Verwendung eines Fertigpens kommen die zu verwendenden Penkanülen regelhaft hinzu [1].

Die Fachinformation zu Metformin fordert, da Metformin über die Niere ausgeschieden wird, die regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion über Messung des Serumkreatininspiegels. Die Häufigkeit sollte sich dabei an den individuellen Patientencharakteristika orientieren. Eine Messung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion sollte mindestens 1-mal jährlich erfolgen, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie älteren Patienten mindestens 2- bis 4-mal jährlich [4, 5]. Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist eine sehr häufige Folgeerkrankung des Diabetes mellitus [25, 26]. Hier besteht die höchste Prävalenz bei Typ-2-Diabetiker mit einem Alter über 65 Jahren [27]. Daher wurde für die Messung der Kreatininclearance eine durchschnittliche Frequenz von 3-mal jährlich angenommen.

Aus den Fachinformationen der Sulfonylharnstoffe (Glimepirid, Glibenclamid) ergeben sich unterschiedliche zusätzliche Leistungen im Rahmen der Diabetestherapie. Im Fall von Glimepirid ist eine regelmäßige Kontrolle der Blut- und Harnzuckerwerte sowie des glykosylierten Hämoglobin gefordert [7, 9]. Mit Beschluss des G-BA vom 17. März 2011 gilt eine Verordnungseinschränkung bzw. ein Verordnungsausschluss für Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2 für Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden [28]. Daher werden diese Verbrauchsmaterialien in Tabelle 3-11 nicht berücksichtigt. Die Kontrolle des HbA1c-Wertes ist fester Bestandteil jeder Diabetestherapie [29-31] und tritt daher nicht als Zusatzleistung in Erscheinung. Weiterhin sollten unter Therapie mit Glimepirid die Leberfunktion und das Blutbild, insbesondere die Leukozyten- und

Thrombozytenzahl, kontrolliert werden. Eine Angabe zur Frequenz einer solchen Kontrolle erfolgt in der Fachinformation nicht, so dass hier eine Kontrollhäufigkeit von 4-mal pro Jahr angenommen wird [7, 9]. Die Fachinformation von Glibenclamid schreibt analog zu Glimperid regelmäßige Blut- und Harnzuckerkontrolle sowie Messungen des HbA1c vor [6, 8], die wiederum nicht als zusätzlich Kosten anfallen. Die Kontrolle von Blutfettwerten wird in der Fachinformation von Glibenclamid erwähnt [6, 8], jedoch nicht weiter spezifiziert. In der Praxis ist die jährliche Messung der Blutfettwerte bei DMP-Patienten üblich, so dass hier die einmalige Kontrolle des Lipidstatus (Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride) pro Jahr angenommen wurde.

Die Fachinformationen zu den intermediär wirkenden humanen Basalinsulinen (NPH) sowie den langwirksamen Basalinsulinanaloge (Glargin, Detemir) sind uneinheitlich hinsichtlich notwendiger Zusatzleistungen bezüglich der Blutzuckerkontrolle [12-14, 16, 18]. Das hat vorwiegend historische Gründe. Einige Fachinformationen für Human- und Analoginsuline geben eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers vor, ohne aber die Häufigkeit einer solchen Messung zu spezifizieren [32].

Blutzuckerteststreifen sind heute jedoch integraler Bestandteil jeder Insulintherapie. Abhängig vom jeweiligen Therapieregime (BOT, ISI, SIT, CT, ICT, CSII) sowie von den besonderen Umständen des Einzelfalls gehört die bedarfsgerechte Versorgung mit Blutzuckerteststreifen somit zu den Kosten, die der gesetzlichen Krankenversicherung regelhaft im Rahmen einer Insulintherapie entstehen. Bei der Gesamtberechnung der Jahrestherapiekosten sind sie somit zwingend zu berücksichtigen.

Die großen Diabetes-Interventionsstudien DCCT (Typ-1-Diabetes) und UKPDS (Typ-2-Diabetes) haben gezeigt, dass bei insulinbehandelten Patienten eine normnahe Stoffwechseleinstellung die Entwicklung mikrovaskulärer Folgeerkrankungen verringern kann.

Eine normnahe Blutzuckereinstellung durch Insulin, setzt deshalb - abhängig vom Behandlungsregime (BOT, ISI, SIT, CT, ICT, CSII) - eine bedarfsgerechte engmaschige Blutzuckerselbstmessung durch den Patienten sowie regelmäßige Kontrollen durch den behandelnden Arzt zwingend voraus.

Der Blutzucker unterliegt darüber hinaus einem zirkadianen Rhythmus und wird außerdem durch zahlreiche äußere Einflussfaktoren wie z. B. Essgewohnheiten, körperliche Betätigung und Begleiterkrankungen (z. B. andere endokrinologische Störungen, akute Infektionen) beeinflusst. Regelmäßige Messungen zur Blutzuckerkontrolle bzw. -anpassung sind allein schon deshalb unerlässlich [33]. Besondere Bedeutung im Alltag hat die Blutzucker-Selbstmessung zur Vorbeugung und Früherkennung von hypoglykämischen Zuständen. Unter bestimmten Bedingungen wie z. B. zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen ist der insulinbehandelte Diabetespatient sogar gesetzlich verpflichtet, seinen Blutzucker regelmäßig zu kontrollieren [34].

Aus all diesen Gründen empfehlen die evidenzbasierten Therapieleitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft eine auf den Einzelfall abgestimmte Anzahl von Blutzuckerselbst-

kontrollen: „Bei Patienten mit intensivierter Insulintherapie sind in der Regel mindestens 3 – 4 Blutzuckermessungen pro Tag erforderlich. Bei Patienten mit konventioneller Insulintherapie sind ein bis zwei Messungen pro Tag meist ausreichend – bei stabiler Stoffwechseleinstellung und konstanter Ernährung können auch weniger Messungen durchgeführt werden. Bei Kombinationstherapie mit einem Bedtime-Insulin und oralen Antidiabetika (BOT) reicht meist eine Nüchternblutzuckerbestimmung pro Tag zur weiteren Titrierung der Insulindosis aus“ [35]. Unter dem Punkt „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ wird in den Fachinformationen von Insulinzubereitungen auf die Notwendigkeit der Blutzuckerkontrolle in den für den insulinpflichtigen Diabetiker wesentlichen Lebenssituationen hingewiesen [16]. Dass die Frequenz der Blutzucker-Selbstmessung bisher keinen Eingang in die Fachinformationen der Insulinanbieter gefunden hat, ist lediglich dem Umstand geschuldet, dass jede Insulintherapie kontinuierlich an die individuellen Gegebenheiten jedes einzelnen Patienten angepasst werden muss.

In den einzelnen Arzneimittelvereinbarungen der Kassenärztlichen Vereinigungen mit den jeweiligen Landesverbänden der gesetzlichen Krankenkassen werden jedoch Empfehlungen bzw. Vorgaben zur Häufigkeit der Blutzuckermessungen je Therapieregime gemacht. Im Durchschnitt über die KV-Regionen sehen die Verordnungsvorgaben pro Patient mit einer OAD + Insulintherapie (BOT; SIT) 1 – 3 Blutzuckerteststreifen pro Tag vor, bei einer ICT 4 – 6 Blutzuckerteststreifen pro Tag [36-39].

Je nach betrachtetem Therapieregime (BOT oder ICT) wurde deshalb ein entsprechender Teststreifenverbrauch angesetzt. Die Anzahl der Teststreifen richtet sich dabei nach der täglichen Injektionsfrequenz, sowohl des Basal- als auch des Bolusinsulins. In der BOT wird je nach verwendeter Insulinzubereitung [Human- (NPH-Insulin) oder Analoginsulin (Insulin detemir, Insulin glargin)] das Basalinsulin 1 – 2-mal täglich appliziert. In der ICT wird das Basalinsulin ebenfalls 1 – 2-mal täglich und das Bolusinsulin 3 – 4-mal täglich zu den Mahlzeiten appliziert. Des Weiteren wurde angenommen, dass jede Injektion von einer Blutzuckermessung begleitet wird [17, 32].

Die Anzahl der Penkanülen (Injektionsnadeln) richtet sich somit ebenfalls nach der täglichen Injektionsfrequenz der beiden Insulinarten sowie der beiden GLP-1 Rezeptoragonisten. In der BOT wird je nach verwendeter Insulinzubereitung [Human- (NPH-Insulin) oder Analoginsulin (Insulin detemir, Insulin glargin)] das Basalinsulin 1 – 2-mal täglich appliziert. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher täglicher Nadelverbrauch von 1,5 Nadeln in der BOT.

In der ICT wird das Basalinsulin ebenfalls 1 – 2-mal täglich (morgens und/oder abends) und das Bolusinsulin 3 – 4-mal täglich zu den Mahlzeiten appliziert. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher täglicher Nadelverbrauch von 5 Nadeln (1,5 Nadeln für Basalinsulin und 3,5 Nadeln für Bolusinsulin) in der ICT.

Sowohl bei der BOT als auch bei der ICT wird vorausgesetzt, dass für jede Insulininjektion eine neue Nadel verwendet wird, da es sich bei den Penkanülen um sterile Einmalprodukte

handelt. Hinzu kommt, dass der mehrfache Gebrauch ein und derselben Nadel zu schmerzhaften Injektionen (durch stumpfe oder verbogene Spitzen), einem erhöhten Infektionsrisiko (durch Verunreinigungen) sowie zu Wucherungen bzw. Gewebeverhärtungen des Unterhautfettgewebes (Lipohypertrophien) führen kann. Darüber hinaus können die Nadeln bei mehrfachem Gebrauch durch auskristallisierendes Insulin und Gewebereste verstopfen. Dadurch kann es zu Dosierungenauigkeiten mit anschließenden unerwünschten Blutzuckerschwankungen kommen.

Zur Gewinnung eines Blutropfens für die Blutzuckerselbstmessung werden eine Stechhilfe sowie jeweils eine Lanzette verwendet. Auch bei den Lanzetten handelt es sich um sterile Einmalartikel. Je nach Therapieregime (BOT oder ICT) erfolgen unterschiedlich viele Blutzuckerselbstmessungen, daraus resultieren entsprechend unterschiedliche Lanzettenverbräuche (s. o.). Pro Jahr wird der Verbrauch einer Stechhilfe angenommen.

Auf Grund der einfachen Handhabung für den Patienten, wird zur subkutanen Applikation des Insulins die Nutzung eines Fertigpens angenommen. Dieser ist im Arzneimittelpreis enthalten. Die Penkanülen müssen additiv angesetzt werden.

Die Fachinformation zu Exenatide führt keine regelhaft zu erbringenden Zusatzleistungen auf [21]. Exenatide ist 2-mal täglich parenteral zu verabreichen, was den zusätzlichen Verbrauch von 2 Penkanülen verursacht [21].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Einheit in Euro (AVP inkl. MwSt gerundet)</b>
Penkanülen	0,23 Euro pro Tag
Lanzetten	0,05 Euro pro Tag
Stechhilfe	6,50 Euro pro Jahr
Blutzuckerteststreifen	0,62 Euro pro Tag
Kontrolle Lipidstatus (nach EBM: 12220, 32060, 32061, 32062, 32063)	2,41 Euro pro Jahr
Kontrolle Serum-Kreatininspiegel (nach EBM: 12220, 32067)	1,81 Euro dreimal jährlich

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Einheit in Euro (AVP inkl. MwSt gerundet)</b>
Kontrolle Leberfunktion (nach EBM: 12220, 32071, 32070, 32069, 32076, 32068, 32059)	3,06 Euro pro Quartal
Kontrolle Blutbild (nach EBM: 32037, 32036)	0,50 Euro pro Quartal
Blutzuckermessgerät	14,90 Euro alle 3 Jahre

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die Angaben des Preises der Blutzuckerteststreifen wurde beispielhaft die Preisvereinbarung des Verbandes der Ersatzkassen (VdEK) mit dem deutschen Apothekerverband DAV herangezogen, da diese Vereinbarung nationale Gültigkeit hat und nicht auf eine Region bezogen ist, wie viele andere Preisvereinbarungen. In der VdEK-Vereinbarung vom 01.12.2012 werden die Blutzuckerteststreifen zu einer Hochpreisgruppe A bzw. einer Niedrigpreisgruppe B zugeordnet. Der Vertrag mit dem DAV gibt den Nettoerstattungspreis (exklusive Mehrwertsteuer) für die Gruppe B mit 23,45 € pro Packung mit 50 Teststreifen vor, für die Gruppe A gilt ein Nettoerstattungspreis (exklusive Mehrwertsteuer) von 26,35 € für die gleiche Packungsgröße. Der durchschnittliche Preis pro Teststreifen wurde hier auf Basis der realen Verordnungen kalkuliert, gewichtet nach A- und B-Teststreifen innerhalb der letzten 12 Monate, ausgehend von November 2012 (IMS MAT 11-2012, Stand 15.12.2012). Dies entspricht einem Bruttoerstattungspreis (inklusive Mehrwertsteuer) von 0,62 € je Teststreifen. Dieser wurde in der vorliegenden Kostendarstellung verwendet.

Die Kosten für Penkanülen wurden der Lauer-Taxe entnommen. Der angenommene Preis von 22,80 Euro entspricht der günstigsten erhältlichen Packung zu 100 Stück (MAXFINE Penkanülen 31G 0,25x8mm). Aus diesen Kosten ergibt sich ein Preis je Penkanüle von 0,23 Euro [24]. Der AVP (inklusive Mehrwertsteuer) pro Penkanüle wurde berechnet auf Basis des niedrigsten Preises der größten Originalpackung, Beispiel-PZN 08844281 (Stand Lauer-Taxe 15.01.2013).

Die Kosten für Lanzetten beruhen ebenfalls auf den Angaben aus der Lauer-Taxe. Der Preis von 0,05 Euro je Stück ergibt sich aus der günstigsten erhältlichen Packung zu 5,47 Euro je 100 Stück [24]. Der AVP (inklusive Mehrwertsteuer) pro Lanzette wurde berechnet auf Basis des niedrigsten Preises der größten Originalpackung, Beispiel-PZN 09335512 (Stand Lauer-Taxe 15.01.2013).

Der AVP (inklusive Mehrwertsteuer) der Stechhilfe wurde berechnet auf Basis des Produktes des günstigsten Anbieters, Beispiel-PZN 03010074 (Stand Lauer-Taxe 15.01.2013).

Blutzuckermessgeräte sind Medizinprodukte nach § 3 Nr. 4 Medizinproduktegesetz (MPG). Sie stellen Hilfsmittel nach § 33 SGB V dar und sind im Hilfsmittelverzeichnis der Gesetzlichen Krankenversicherung unter der Produktgruppe 21 (2.7 Messgeräte für Körperzustände/-funktionen) gelistet.

Messgeräte für Körperzustände dienen der Eigenmessung oder Überwachung von Funktionsparametern durch den Versicherten (bzw. eine Betreuungsperson), um einen Krankheitszustand oder eine therapeutische Maßnahme regelmäßig zu kontrollieren. Mit Messgeräten zur Selbstmessung kann insbesondere die Dosierung von Medikamenten optimiert werden. Eine Leistungspflicht der Krankenkassen besteht nur dann, wenn das jeweilige Produkt zur dauernden selbstständigen Überwachung des Krankheitsverlaufes und/oder zur selbstständigen sofortigen Anpassung der Medikation aus medizinischen Gründen dringend erforderlich ist. Der Versicherte und/oder ggf. die Betreuungsperson muss in der Lage sein, den Gebrauch des Gerätes erfolgreich unter Anleitung des Arztes zu erlernen, und die Auswertung der Messergebnisse zu beherrschen. Der verordnende Arzt hat die Eignung auf der Verordnung zu bestätigen.

Zu Lasten der GKV können Blutzuckermessgeräte grundsätzlich nur für geschulte Insulin-behandelte Diabetiker verordnet werden (Hilfsmittelpositionsnummer im Hilfsmittelverzeichnis: 21.34.02.1). In der Regel wird bei der Verordnung eines Blutzuckermessgerätes von der Krankenkasse ein pauschaler Satz erstattet, der die Kosten des Blutzuckermessgerätes ganz oder weitestgehend deckt. Der AVP (inklusive Mehrwertsteuer) wurde kalkuliert auf Basis des günstigsten Blutzuckermessgeräts, Beispiel-PZN 06114992 (Stand Lauertaxe 15.01.2013)

Bei der Ermittlung der Laborkosten wurden die entsprechenden Abrechnungsziffern aus dem EBM-Katalog zugrunde gelegt. Dabei wurde von einem Punktwert von 3,5363 Cent im aktuellen Jahr 2013 ausgegangen [40, 41].

Die Überprüfung des Serum-Kreatininspiegels setzt sich nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) aus der Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin (EBM: 12220) und einem Punktwert von 40 zu 1,41 Euro und der Messung Kreatinin, enzymatisch (EBM: 32067) zu 0,40 Euro zusammen [40, 41]. Damit entstehen Gesamtkosten von 1,81 Euro.

Ebenfalls nach dem EBM der KBV richtet sich die Bestimmung der Leber- und Blutwerte unter Therapie mit Glimperid. Die Laboratoriumsdiagnostik für die Leberwerte wird nach folgenden EBM abgerechnet: Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin (40 Punkte, EBM: 12220) zu 1,41 Euro und Gamma-GT (EBM: 32071), GPT (EBM: 32070), GOT (EBM: 32069), GLDH (EBM: 32076), alkalische Phosphatase (EBM: 32068) zu je 0,25 Euro sowie Bilirubin direkt (EBM: 32059) zu 0,40 Euro. Für die Bestimmung der Blutparameter entfallen je 0,25 Euro auf die Thrombozytenzählung (EBM: 32037) und Leukozytenzählung (EBM: 32036) [40, 41]. Eine weitere Grundpauschale wird hier nicht mit angerechnet, da davon auszugehen ist, dass alle Werte in einer Analyse erfasst werden. Aus dieser Aufschlüsselung ergeben sich Gesamtkosten von 3,56 Euro.

Genauso wurden die Kosten der Messung der Blutfettwerte bestimmt. So ergeben sich: Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin (40 Punkte, EBM: 12220) zu 1,41 Euro und die EBM-Ziffern HDL EBM: 32061, LDL EBM 32062, Triglyceride EBM: 32063 und Cholesterin Gesamt EBM 32060 zu je 0,25 Euro. Eine weitere Grundpauschale wird hier ebenfalls nicht mit angerechnet, da davon auszugehen ist, dass die Werte in einer der anderen Analysen erfasst werden. Aus dieser Aufschlüsselung ergeben sich Gesamtkosten von 2,41 Euro.

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-3 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (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 3-13: 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
<b>1a</b>	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.	Penkanülen	83,22 €	45.147.848,64 €
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
	Glimepirid + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Kontrolle Leberfunktion (EBM: 12220, 32071, 32070, 32069, 32076, 32068, 32059) Kontrolle Blutbild (EBM: 32037, 32036)	14,24	7.725.370,88 €
	Glibenclamid + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Kontrolle Leberfettwerte (EBM: 12220, 32061, 32062, 32063, 32060)	2,41 €	1.307.453,92 €

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>	<b>Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</b>
<b>1b</b>	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.	Keine	0,00 €	0,00 €
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
	Metformin + Humaninsulin (NPH)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	tägliche Blutzuckermessungen		
			Penkanülen	41,61 €	222.579.348,61 €
			Blutzuckermessgerät (1/3)	4,97 €	
			Lanzetten	29,94 €	
			Teststreifen	339,00 €	
			Stechhilfe	6,50 €	
<b>2a</b>	Lixisenatid + 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.	Penkanülen	83,22 €	443.978,70 €
	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	Penkanülen	83,22 €	443.978,70 €

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>	<b>Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</b>
		Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.			
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
	Glimepirid + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Kontrolle Serumkreatininspiegel (EBM: 12220, 32067)	5,43 €	28.969,05 €
	Glibenclamid + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Kontrolle Serumkreatininspiegel (EBM: 12220, 32067)	5,43 €	28.969,05 €
<b>2b</b>	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.	keine	0,00 €	0,00 €
	Lixisenatid + Glibenclamid	Lyxumia® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzucker-senkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	keine	0,00 €	0,00 €

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>	<b>Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</b>	
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
	Humaninsulin (NPH) + Glimperid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	tägliche Blutzuckermessungen			25.060.307,00 €
			Penkanülen	41,61 €		
			Blutzuckermessgerät (1/3)	4,97 €		
			Stechhilfe	6,50 €		
			Lanzetten	29,94 €		
			Teststreifen	339,00 €		
	Humaninsulin (NPH) + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	tägliche Blutzuckermessungen			25.060.307,00 €
			Penkanülen	41,61 €		
			Blutzuckermessgerät (1/3)	4,97 €		
			Stechhilfe	6,50 €		
			Lanzetten	29,94 €		
			Teststreifen	339,00 €		
<b>3</b>	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.	Kontrolle Leberfunktion (EBM: 12220, 32071, 32070, 32069, 32076, 32068, 32059) Kontrolle Blutbild (EBM: 32037, 32036)	14,24 €	1.925.817,60 €	

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>	<b>Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</b>
	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.	Kontrolle Lipidstatus (EBM: 12220, 32060 - 32063)	2,41 €	325.928,40 €
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>7</sup></i>				
	Humaninsulin (NPH) <sup>8</sup> + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	tägliche Blutzuckermessungen		
			Penkanülen	41,61 €	57.073.792,05 €
			Blutzuckermessgerät (1/3)	4,97	
			Stechhilfe	6,50 €	
			Lanzetten	29,94 €	
			Teststreifen	339,00 €	

<sup>7</sup> Die Unterschiede in den Populationskosten zwischen den drei Varianten der zVT in Slice 3 ergibt sich durch den unterschiedlichen Anzahlen an anzurechnenden Laborpauschalen als Ergebnis der Differenzbildung (einzeln 1,41 €), die jedoch aus Gründen der Übersicht hier nicht extra aufgeführt werden.

<sup>8</sup> Hier ist zu beachten, dass sich im Vergleich zum zbA die Kosten-Differenz noch um die Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen von Metformin und der Sulfonylharnstoffe erhöht.

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>	<b>Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</b>
	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Glimperid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	tägliche Blutzuckermessungen Penkanülen Blutzuckermessgerät (1/3) Stechhilfe Lanzetten Teststreifen	41,61 € 4,97 € 6,50 € 29,94 € 339,00 €	56.501.726,85 €*     
	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	tägliche Blutzuckermessungen Penkanülen Blutzuckermessgerät (1/3) Stechhilfe Lanzetten Teststreifen	41,61 € 4,97 € 6,50 € 29,94 € 339,00 €	56.883.103,65 €*     
<b>4</b>	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.	Keine	0,00 €	0,00 €
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
	ICT [3-4-mal Humaninsulin (Normalinsulin) und 1- bis 2 mal Humaninsulin (NPH)] + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Penkanülen Lanzetten Teststreifen	208,05 € 69,86 € 791,00 €	163.982.041,82 €   

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>	<b>Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</b>
<b>5</b>	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.  In diesem Teilanwendungsgebiet nach unzureichender Blutzuckersenkung mit Basalinsulin und Metformin	Keine	0,00 €	0,00 €
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
	ICT [3-4-mal Humaninsulin (Normalinsulin) und 1- bis 2 mal Humaninsulin (NPH)] + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Penkanülen Lanzetten Teststreifen	208,05 € 69,86 € 791,00 €	44.397.038,72 €
<b>7</b>	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.  In diesem Teilanwendungsgebiet nach unzureichender Blutzuckersenkung mit Metformin	Keine	0,00 €	0,00 €

---

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

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>	<b>Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</b>
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
	Exenatide + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	Penkanülen	83,22 €	3.051.510,96 €

\* Die Unterschiede in den Gesamtpopulationskosten sind in der unterschiedlichen Anzahl anzurechnender Laborpauschalen in der Differenzbetrachtung begründet.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-3, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
<b>1a</b>	Lixisenatid + Metformin	Lyxumia <sup>®</sup> 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 €
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Metformin + Glimепирid	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 €
<b>1b</b>	Lixisenatid + Metformin	Lyxumia <sup>®</sup> 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 €
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Metformin + Humaninsulin (NPH)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	952,11 €	502.157.296,05 €

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
<b>2a</b>	Lixisenatid + Glimепирид	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 €
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Metformin + Glimепирид	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	134,55 €	717.824,25 €
	Metformin + Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	148,21 €	790.700,35 €
<b>2b</b>	Lixisenatid + Glimепирид	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 €
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Humaninsulin (NPH) + Glimепирид	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 €

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
<b>3</b>	Lixisenatid + Metformin + Glimperid	Lyxumia <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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.	1.372,29 €	185.588.499,60 €
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Humaninsulin (NPH) + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	952,11 €	128.763.163,65 €
	Humaninsulin (NPH) + Metformin + Glimperid	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 €
<b>4</b>	Lixisenatid + Basalinsulin	Lyxumia <sup>®</sup> 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.	1.684,37 €	258.400.886,07 €
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	ICT (3- bis 4-mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	1.983,45 €	304.282.537,76 €

	<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
<b>5</b>	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 €
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	ICT (3- bis 4-mal Normalinsulin + 1- bis 2-mal NPH-Insulin) + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	2.056,27 €	85.407.036,32 €
<b>7</b>	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 €
	<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
	Exenatide + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	1.380,57 €	50.622.740,76 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.				

Zur Darstellung der tatsächlich entstehenden Behandlungskosten in den verschiedenen Therapieregimen wurde zusätzlich zu der hier im Modul 3 dargestellten Form der Kostenbetrachtung auch noch eine absolute Kostenbetrachtung durchgeführt und als Anhang in Modul 5 beigefügt [42].

### 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 sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Einführung eines neuen Antidiabetikums hat das Potenzial die Versorgungssituation von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in Deutschland nachhaltig zu beeinflussen. Im Folgenden wird der Einfluss auf die Versorgungssituation durch die Einführung von Lixisenatid in den ersten 5 Jahren nach Einführung (2013 - 2017) abgeschätzt. Ein Zeitraum von 5 Jahren wurde gewählt, da davon ausgegangen wird, dass die Marktdurchdringung von Lixisenatid innerhalb dieses Zeitraumes abgeschlossen sein wird.

Für die Prognose der Versorgungssituation ist die Entwicklung der Zielpopulation für Lixisenatid ein Haupteinflussfaktor. Diese Prognose der Größe der Zielpopulation ist u.a. abhängig von der Prävalenz und Inzidenz des Typ-2-Diabetes in Deutschland. Wie in Abschnitt 3.2.3 bereits skizziert, wird von einer stabilen Inzidenz und Prävalenz ausgegangen. Einen größeren Einfluss auf die Veränderung der Versorgungssituation in Deutschland dürfte jedoch die Einführung der GLP-1 Rezeptoragonisten als junge Klasse der Antidiabetika haben. Auch bei einer stabilen Größe der Zielpopulation für Lixisenatid wird insgesamt mit einer steigenden Anzahl der mit GLP-1-Rezeptoragonisten behandelten Patienten angenommen (Quelle: Pharmascope, IMS Health, Stand Nov 2012). Allerdings existieren im Markt Verordnungsquoten, die eine natürliche Mengensteigerung von GLP-1 Rezeptoragonisten-Verordnungen limitieren. In der folgenden Prognose der Versorgungssituation wurde analog der letzten Jahre von einer leichten jährlichen Anhebung der Verordnungsquote für GLP-1 Rezeptoragonisten um ca. 0,3 % - 0,5 % ausgegangen. In Tabelle 3-15 ist die Entwicklung der Patientenzahlen von Lixisenatid über den 5-Jahres-Prognosezeitraum als Summe und aufgeteilt nach Anwendungsgebieten aufgeführt. Nach dieser Kalkulation würden im Jahr 2017 insgesamt ca. 42.000 Patienten (in den Therapieregimen der Teilanwendungsgebiete 1 – 5) mit Lixisenatid behandelt. Die Umstellung innerhalb der Wirkstoffklasse der GLP-1 Rezeptoragonisten auf Lixisenatid sind innerhalb des Slice 1b abgebildet. Die meisten Patienten werden in den Therapieregimen mit einer Kombination von Lixisenatid und Basalinsulin therapiert (Teilanwendungsgebiete 4 und 5). Diese Prognose wird gestützt durch den ausgeprägten postprandialen Effekt von Lixisenatid, der einen Einsatz in Kombination mit Basalinsulin pathophysiologisch nahelegt [43]. Innerhalb der GLP-1 Rezeptoragonisten-Klasse dürfte Lixisenatid damit nach dem Marktführer Liraglutid der am zweithäufigsten verordnete GLP-1 Rezeptoragonist sein.

Tabelle 3-15: Geschätzte Entwicklung der Versorgungsanteile für Lixisenatid (2013 – 2017)

Therapieregime zbA		Patientenzahlen (Anteil des Anwendungsgebietes Lixisenatid in %)					
		2012	2013	2014	2015	2016	2017
1a	Lixisenatid + Metformin	0 (0)	148 (0,01)	1.472 (0,10)	2.197 (0,15)	2.767 (0,19)	2.896 (0,20)
1b	Lixisenatid + Metformin	0 (0)	744 (0,05)	1788 (0,12)	2865 (0,20)	3933 (0,27)	4127 (0,28)
2a	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	0 (0)	148 (0,01)	147 (0,01)	293 (0,02)	437 (0,03)	434 (0,03)
2b	Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	0 (0)	148 (0,01)	442 (0,03)	732 (0,05)	874 (0,06)	869 (0,06)
3	Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	0 (0)	592 (0,04)	4.416 (0,30)	6.297 (0,43)	7.137 (0,49)	7.241 (0,49)
4	Kombination Lixisenatid nur mit Basalinsulin	0 (0)	2.367 (0,16)	10.157 (0,69)	14.499 (0,99)	16.750 (1,14)	16.943 (1,16)
5	Kombination Lixisenatid mit Basalinsulin und Metformin	0 (0)	887 (0,06)	6.183 (0,42)	8.201 (0,56)	9.176 (0,63)	9.268 (0,63)
	<b>Summe der Versorgungsanteile aller Teilanwendungsgebiete</b>	<b>0 (0)</b>	<b>5.034 (0,34)</b>	<b>24.605 (1,68)</b>	<b>35.084 (2,40)</b>	<b>41.074 (2,80)</b>	<b>41.779 (2,85)</b>
7	Lixisenatid + Metformin <sup>a</sup>	0	0	0	0	0	0

<sup>a</sup> Die Patientenanteile des bestehenden GLP1-Marktes sind in Teilanwendungsgebiet 1b abgebildet.

Als Kontraindikationen weist Lixisenatid die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und einen der sonstigen Bestandteile auf. Weiterhin wird ein Einsatz von Lixisenatid in der Dreifach-Kombination mit Basalinsulin und Sulfonylharnstoff nicht empfohlen [1]. Aus diesem Grund wurde im Therapieregime des Teilanwendungsgebietes 6 keine mit Lyxumia<sup>®</sup> behandelten Patienten prognostiziert.

Über 2.600 Patienten haben im Rahmen von 8 placebo- oder wirkstoffkontrollierten Phase-III-Studien Lixisenatid entweder in Kombination mit einem OAD und/oder einem Basalinsulin erhalten. Die Inzidenz von Behandlungsabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen betrug im 24-wöchigen Behandlungszeitraum 7,4 % bei Gabe von Lixisenatid im Vergleich zu 3,2 % in der Placebogruppe [1]. Dies ist in der Berechnung der Versorgungsanteile mit berücksichtigt.

Ein Einsatz von Lixisenatid in der Monotherapie [44], ist nicht durch die europäische Zulassung von Lixisenatid abgedeckt und wurde deswegen nicht in der Prognose der Versorgungsanteile berücksichtigt.

Da Lixisenatid noch nicht in den Markt eingeführt wurde, kann an dieser Stelle keine Aussage zu möglichen Patientenpräferenzen gemacht werden.

Die Versorgung von Patienten erfolgt bei GLP-1 Rezeptoragonisten in mehr als 98 % der Fälle im niedergelassenen Bereich. (Quelle: Sanofi: Eigene Berechnung auf Basis der Datenbanken Pharmascope und GPI Krankenhaus-Index [DKM] von IMS Health, Stand Nov. 2012).

*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.*

Aus der Tabelle 3-15 ergibt sich, dass im Jahr 2017 ca. 65 % der mit Lixisenatid behandelten Patienten auf die beiden Teilanwendungsgebiete 4 und 5 entfallen [Lixisenatid + Humaninsulin (NPH) bzw. Lixisenatid + Humaninsulin (NPH) + Metformin] zweckmäßige Vergleichstherapie ist in beiden Fällen eine Basal-Bolus-Therapie (ICT) Diese Vergleichstherapie ist mit höheren Jahrestherapiekosten verbunden (vgl. Abschnitt 3.3.5 Tabelle 3-14). Der alternative Einsatz von Lyxumia<sup>®</sup> ist somit in diesen beiden Segmenten geeignet relevante Kosteneinsparungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ICT) zu realisieren. Etwa 35 % der mit Lixisenatid behandelten Patienten entfallen im Jahr 2017 auf die Teilanwendungsgebiete 1 – 3 (Lixisenatid + Metformin oder Lixisenatid + Sulfonylharnstoff oder Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff). In zwei von diesen Fällen ist die zweckmäßige Vergleichstherapie i.d.R. eine Kombination aus mindestens zwei generischen oralen Antidiabetika. Bei diesen beiden Subpopulationen ist durch den Einsatz von Lixisenatid mit einer Zunahme der Behandlungskosten zu rechnen. Im Teilanwendungsgebiet 3 besteht die zweckmäßige Vergleichstherapie aus Humaninsulin (NPH) allein bzw. aus der Kombination von Humaninsulin und Metformin mit oder ohne einen Sulfonylharnstoff (BOT). Durch den alternativen Einsatz von Lixisenatid (Lyxumia<sup>®</sup>) kann es in diesem Segment zu leichten Kostensteigerungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BOT) kommen. Ein nicht unerheblicher Anteil der mit Lixisenatid behandelten Patienten wird sich durch Umstellung von einem anderen GLP-1-Rezeptoragonisten (in Kombination mit unterschiedlichen oralen Antidiabetika) auf Lixisenatid ableiten (Teilanwendungsgebiet 7). In diesem Fall ist durch die Einführung von Lixisenatid von einer Kostenneutralität auszugehen. Zusammengefasst bleibt festzuhalten, dass die Einführung von Lixisenatid in der Zielpopulation mit leicht abnehmenden Gesamtbehandlungskosten zu Lasten der GKV einhergehen wird.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war, publizierte Angaben für die Einschätzung der Jahrestherapiekosten der Therapieregime von Lixisenatid sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien aus Sicht der GKV zu identifizieren.

Die Behandlungsdauer der Therapieregime mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1-9, 12-16, 18-21].

Der durchschnittliche Jahresverbrauch aller Arzneimittel, ausgenommen Lixisenatid, wurde der Liste des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als amtliche deutsche ATC-Klassifikationen mit DDD entnommen [22, 40]. Da für Lixisenatid noch keine DDD festgelegt ist, wurde die zugelassene Erhaltungsdosierung von 20 µg für die Herleitung der Jahrestherapiekosten WiDO-Vorgabe herangezogen [1, 23].

Die Preisinformation für alle Arzneimittel, ausgenommen Lixisenatid, wurden durch eine Abfrage der Lauer-Taxe am 15.01.2013 (online) bzw. durch Einsicht der Festbetragsliste des GKV-Spitzenverbandes (15.01.2013) festgestellt [24, 45]. Der Herstellerabgabepreis für Lyxumia® wurde nach Angaben von Sanofi-Aventis angegeben. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung und des Gesetzes zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung sowie das Gesetz zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler (PharmAbschlG 2011) wurden im Internet ([www.gesetze-im-internet.de](http://www.gesetze-im-internet.de)) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe zurückgegriffen [1-9, 12-16, 18-21].

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Die prospektive Abschätzung der Versorgungsanteile erfolgte anhand einer Analyse von Verordnungsdaten von Insight Health und IMS Health [44] sowie den Datenbanken Pharmascope und GPI Krankenhaus-Index [DKM] von IMS Health.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Sanofi Aventis (2013): Fachinformation Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung.
2. Sanofi Aventis (2013): Fachinformation Startset: Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung / Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung
3. Sanofi Aventis (2013): Fachinformation Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung.
4. Merck (2010): Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 10/2010 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. ratiopharm GmbH (2010): Metformin-ratiopharm<sup>®</sup> 500 mg/850 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 10/2010 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. ratiopharm GmbH (2010): Glib-ratiopharm<sup>®</sup> S Tabletten; Fachinformation. Stand: 08/2010 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Sanofi-Aventis (2011): Amaryl<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: 08/2011 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. CT Arzneimittel (2010): Gliben-CT Tabletten; Fachinformation. Stand: 08/2010 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Heumann Pharma (2009): Glimepirid Heumann; Fachinformation. Stand: 11/2009 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Gallwitz B, Joost H-G, Klein H, Matthaei S (2011): Insulinotrope orale Antidiabetika und inkretinbasierte Therapieformen. In: Häring HG, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel, KH; Mehnert, H.: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, Deutschland.
11. Bretzel RG (2011): Kombinationstherapie. In: Häring HG, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel, KH; Mehnert, H.: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, Deutschland.
12. B. Braun Melsungen (2007): Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml; Fachinformation. Stand: 03/2007 [Zugriff: 10.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. BERLIN-CHEMIE (2012): Berlinsulin<sup>®</sup> H; Fachinformation. Stand: 04/2012 [Zugriff: 10.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Lilly Deutschland (2012): Huminsulin<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: 06/2012 [Zugriff: 10.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Novo Nordisk (2011): Protaphane<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: 04/2011 [Zugriff: 10.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

16. Sanofi-Aventis Deutschland (2012): Insuman<sup>®</sup> Basal 40 I. E./ml Injektionssuspension in einer Durchstechflasche; Fachinformation. Stand: 07/2012 [Zugriff: 10.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Laubner K, Molz K, Best F, Kerner W, Lang W, Mühlendorfer S, et al. Vergleich von Insulin Detemir, Insulin Glargin und NPH Insulin bezüglich der Injektionshäufigkeit und des Tagesinsulinbedarfs anhand der DPV-Daten von 26711 Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus. DDG Konferenz2010.
18. B. Braun Melsungen (2007): Insulin B. Braun Rapid 100 I.E./ml; Fachinformation. Stand: 03/207 [Zugriff: 10.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Novo Nordisk (2011): Actrapid<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: 04/2011 [Zugriff: 10.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Sanofi-Aventis Deutschland (2012): Insuman<sup>®</sup> Rapid 40 I. E./ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche; Fachinformation. Stand: 07/2012 [Zugriff: 10.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Lilly (2012): BYETTA<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: 06/2012 [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Fricke U, Zawinell A, Zeidan Z (2012): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V - Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen. Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) im AOK-Bundesverband GbR. [Zugriff: 08.02.2013]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd/ag-atcddd/atc-beschluss-20121130.pdf>.
23. WIdO (2013): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. Köln, Deutschland: DIMDI. [Zugriff: 08.02.2013]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2013/atc-ddd-amtlich-2013.pdf>.
24. Lauer-Fischer GmbH (2013): Lauer Taxe Arzneimittelpreise. Lauer-Fischer GmbH, [Zugriff: 08.02.2013]. URL: [www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/WEBAPO-Lauer-Taxe/WEBAPO-Lauer-Taxe-demo.aspx](http://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/WEBAPO-Lauer-Taxe/WEBAPO-Lauer-Taxe-demo.aspx).
25. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2011): Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Kurzfassung Version 1.3 2011. Berlin: BÄK, KBV, AWMF. [Zugriff: 17.08.2012]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-kurz.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl-dm-nephro-kurz.pdf).

26. Wolf S, Friedrich B, Georges G (2011): Nierenerkrankungen bei Diabetes mellitus. In: Häring HG, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel, KH; Mehnert, H.: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, Deutschland.
27. Meisinger C, Doring A, Heier M, Thorand B, Lowel H, Group MKS (2005): Type 2 diabetes mellitus in Augsburg--an epidemiological overview. Gesundheitswesen; 67 Suppl 1:S103-9.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (2011): Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse: Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2. Berlin, Deutschland: [Zugriff: 23.10.2012]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1307/>.
29. AkdÄ (2009): Arzneiverordnung in der Praxis - Diabetes mellitus. Berlin: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). (Therapieempfehlung; [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP>.
30. DDG (2008): Evidenzbasierte Leitlinie: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Düsseldorf: Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). (Leitlinie; [Zugriff: 19.07.2012]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>.
31. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. (2009): Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie und Stoffwechsel; 4(01):32-64.
32. Schell O (2009): Consensus Statement on Self-Monitoring of Blood Glucose in Diabetes - A European perspective. Diabetes, Stoffwechsel und Herz:285-9.
33. Boutati EI, Raptis SA (2009): Self-monitoring of blood glucose as part of the integral care of type 2 diabetes. Diabetes care; 32 Suppl 2:S205-10.
34. Palitzsch K-D (2009): Blutzucker-Selbstkontrolle bei Typ-2-Diabetes - Für wen und wann ist die Messung zu empfehlen? MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt:51-4.
35. Bretzel RG (2011): Behandlung mit Insulin. In: Häring HG, B.; Müller-Wieland, D.; Usadel, KH; Mehnert, H.: Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, Deutschland.
36. KVS (2011): Anleitung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise im Rahmen der Arznei- und Verbandmittelvereinbarung der KVS
37. Kassenärztliche Vereinigung (KV) Berlin (2012): Wann kann ich wie viele Blutzuckerteststreifen verordnen?
38. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (2011): Verordnung von Harn- und Blutzuckerteststreifen – 2011 Dortmund, Deutschland: Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. [Zugriff: 08.02.2013]. URL.

39. beta Institut gemeinnützige GmbH (2011): Verordnung von Blutzuckerteststreifen
40. Erweiterter Bewertungsausschuss nach § 87 Abs. 4 SGB V (2012): Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Absatz 4 SGB V in seiner 30. Sitzung am 15./30. August 2012.
41. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2012): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. Quartal 2013. Berlin: Kassenärztliche Bundesvereinigung. [Zugriff: 08.02.2013]. URL: <http://www.kbv.de/ebm2012/whnjs.htm>.
42. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2013): Bestimmung der absoluten Jahrestherapiekosten von Therapieregimen in der Behandlung von Typ-2-Diabetes.
43. Meier JJ (2012): GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Endocrinology*; 8(12):728-42.
44. Bot D, Pütz C. Abschätzung der Anzahl der Typ-2-Diabetiker in Deutschland - Patientenpopulationsbestimmung in den Teilanwendungsgebieten für das Nutzendossier von Lixisenatid. 2013.
45. GKV Spitzenverband (2013): Festbetragsliste gültig ab 15. Januar 2013. Köln, Deutschland: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). [Zugriff: 08.02.2013]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/amg/fbag/index.htm>.

### **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.*

#### **Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

Aus der Fachinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung von Lixisenatid [1-3].

#### **Überwachungsmaßnahmen**

Aus der Fachinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung von Lixisenatid [1-3].

#### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Glycerol 85 %; Natriumacetat-Trihydrat; Methionin; Metacresol; Salzsäure [zur Einstellung des pH Wertes]; Natriumhydroxid-Lösung [zur Einstellung des pH Wertes]; Wasser für Injektionszwecke) [1-3].

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Lixisenatid darf bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus nicht angewendet werden, da keine therapeutischen Erfahrungen vorliegen. Lixisenatid darf nicht zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

#### Akute Pankreatitis

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1 = Glukagon-ähnliches Peptid-1) wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden: anhaltende starke Bauchschmerzen. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Lixisenatid 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 Magen-Darm-Erkrankungen

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

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen begrenzte therapeutische Erfahrungen bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance: 30 bis 50 ml/min) vor. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz gibt es keine therapeutischen Erfahrungen. Lyxumia<sup>®</sup> sollte bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

### Hypoglykämie

Patienten, die Lyxumia<sup>®</sup> in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin erhalten, können ein erhöhtes Hypoglykämierisiko haben. Um das Hypoglykämierisiko zu senken, kann eine Verringerung der Sulfonylharnstoff- oder Basalinsulin-Dosis in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Lyxumia<sup>®</sup> darf aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos nicht in Kombination mit einem Basalinsulin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff-Präparat angewendet werden.

### Gleichzeitig angewendete Arzneimittel

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

### Nicht untersuchte Patientenpopulationen

Lixisenatid wurde nicht in Kombination mit Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren) untersucht. Die Erfahrung bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist begrenzt.

### Dehydrierung

Patienten, die mit Lyxumia<sup>®</sup> behandelt werden, sollten auf das potenzielle Dehydrierungsrisiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen einen Flüssigkeitsverlust treffen.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Metacresol, das allergische Reaktionen auslösen kann.

## Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige 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.

Die durch Lixisenatid verzögerte Magenentleerung kann die Resorptionsrate oral angewandeter Arzneimittel senken. Patienten, die Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite oder der Erfordernis einer sorgfältigen klinischen 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 verabreicht 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. AUC und Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Paracetamol bleiben unabhängig vom Zeitpunkt der Einnahme einer Einzeldosis Paracetamol 1.000 mg (vor oder nach der Lixisenatid-Injektion) unverändert. 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 mittlere  $t_{max}$  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 von Paracetamol erforderlich ist.

### Orale Kontrazeptiva

Nach Gabe 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 blieben  $C_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$  und  $t_{max}$  von Ethinylestradiol und Levonorgestrel unverändert.

Bei Gabe des oralen Kontrazeptivums 1 Stunde bzw. 4 Stunden nach Lixisenatid blieben 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 mittlere  $t_{max}$  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  $t_{max}$  um 3,25 Stunden verzögerte.

Eine solche Verzögerung der  $t_{max}$  war nicht zu beobachten, wenn Atorvastatin abends und Lixisenatid morgens angewendet wurde, AUC und  $C_{max}$  von Atorvastatin waren jedoch 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 Gabe 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 die  $t_{max}$  um 7 Stunden verzögerte.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist keine Dosisanpassung von Warfarin bei gleichzeitiger Gabe mit Lixisenatid erforderlich. Allerdings empfiehlt 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.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Die Anwendung von Lyxumia<sup>®</sup> bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Lyxumia<sup>®</sup> bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Lyxumia<sup>®</sup> darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Stattdessen ist die Anwendung von Insulin zu empfehlen. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, muss die Behandlung mit Lyxumia<sup>®</sup> abgebrochen werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lyxumia<sup>®</sup> in die Muttermilch übergeht. Lyxumia<sup>®</sup> darf nicht in der Stillzeit angewendet werden.

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

## **Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Über 2.600 Patienten haben entweder Lyxumia<sup>®</sup> alleine oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff (mit oder ohne Metformin) oder einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin bzw. mit oder ohne Sulfonylharnstoff) im Rahmen von acht großen placebo- oder wirkstoffkontrollierten Phase-III-Studien erhalten.

Die am häufigsten in den klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Diese Reaktionen waren überwiegend leicht und traten vorübergehend auf. Außerdem traten Hypoglykämien (bei Anwendung von Lyxumia<sup>®</sup> in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder einem Basalinsulin) und Kopfschmerzen auf.

Allergische Reaktionen wurden von 0,4 % der Lyxumia<sup>®</sup>-Patienten berichtet.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der veröffentlichte, offizielle EPAR inklusiver der Anhänge liegt momentan noch nicht vor. Angefügt wird dem Dokument aber die momentan Sanofi-Aventis vorliegende Version.

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

Es ergeben sich keine gesonderten Anforderungen aus dem EPAR für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.3 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.*

Der Risk-Management-Plan enthält folgende, im EPAR veröffentlichte und in der folgenden Tabelle 3-16 dargestellten, Maßnahmen:

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Maßnahmen aus dem Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
gastrointestinale Ereignisse, z.B. Übelkeit, Erbrechen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Labelling:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>„Die am häufigsten in den klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Diese Reaktionen waren überwiegend leicht und traten vorübergehend auf.“</p> <p>„Übelkeit“, „Erbrechen“ und „Durchfall“ sind in der tabellarischen Zusammenfassung der Nebenwirkungen als sehr häufig gelistet.</p> <p>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</p> <p>„Übelkeit und Erbrechen waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während des 24 wöchigen Hauptbehandlungszeitraums. Die Inzidenz von Übelkeit war in der Lixisenatid-Gruppe (26,1 %) im Vergleich zur</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
		<p>Placebo-Gruppe (6,2 %) höher und die Inzidenz von Erbrechen war in der Lixisenatid-Gruppe (10,5 %) höher als in der Placebo-Gruppe (1,8 %). Diese Nebenwirkungen traten in den ersten 3 Wochen nach Behandlungsbeginn auf und waren überwiegend leicht und von vorübergehender Dauer. Im Laufe der folgenden Wochen klangen diese Nebenwirkungen allmählich ab.“</p> <p>Studienabbruch</p> <p>„Die häufigsten Nebenwirkungen, die in der Lixisenatid-Gruppe zu einem Behandlungsabbruch führten, waren Übelkeit (3,1 %) und Erbrechen (1,2 %).“</p>
gastrointestinale Ereignisse, z.B. Übelkeit, Erbrechen	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Labelling:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>„Die am häufigsten in den klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Diese Reaktionen waren überwiegend leicht und traten vorübergehend auf.“</p> <p>„Übelkeit“, „Erbrechen“ und „Durchfall“ sind in der tabellarischen Zusammenfassung der Nebenwirkungen als sehr häufig gelistet.</p> <p>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</p> <p>„Übelkeit und Erbrechen waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während des 24 wöchigen Hauptbehandlungszeitraums. Die Inzidenz von Übelkeit war in der Lixisenatid-Gruppe (26,1 %) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (6,2 %) höher und die Inzidenz von Erbrechen war in der Lixisenatid-Gruppe (10,5 %) höher als in der Placebo-Gruppe (1,8 %). Diese Nebenwirkungen traten in den ersten 3 Wochen nach Behandlungsbeginn auf und waren überwiegend leicht und von vorübergehender Dauer. Im Laufe der folgenden Wochen klangen diese Nebenwirkungen allmählich ab.“</p> <p>Studienabbruch</p> <p>„Die häufigsten Nebenwirkungen, die in der Lixisenatid-Gruppe zu einem Behandlungsabbruch führten, waren Übelkeit (3,1 %) und Erbrechen (1,2 %).“</p>
Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten</p> <p>Weitere Evaluierung in laufenden und geplanten klinischen Studien (EFC11319/ ELIXA, EFC12382, EFC12261, EFC12626, EFC12703)</p>	<p>Labelling:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen</p> <p>„Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.“</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>„Anaphylaktische Reaktion“ ist in der tabellarischen Zusammenfassung der Nebenwirkungen als gelegentlich gelistet.</p> <p>Allergische Reaktionen</p> <p>„Im 24 wöchigen Hauptbehandlungszeitraum wurden allergische Reaktionen, die möglicherweise mit</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
		<p>Lixisenatid assoziiert waren (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem und Urtikaria), bei 0,4 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe berichtet, während bei weniger als 0,1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe möglicherweise assoziierte allergische Reaktionen auftraten. Anaphylaktische Reaktionen wurden bei 0,2 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe berichtet, während in der Placebo-Gruppe keine anaphylaktischen Reaktionen auftraten. Die meisten berichteten allergischen Reaktionen hatten einen leichten Schweregrad.</p> <p>Während der klinischen Studien mit Lixisenatid wurde ein Fall einer anaphylaktischen Reaktion berichtet.“</p>
Hypoglykämie [bei Anwendung mit einem Sulfonylharnstoff oder Basalinsulin]	Routinemäßige Pharmakovigilanz Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten	<p>Labelling: Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung „Wenn Lyxumia zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin angewendet wird, kann eine Verringerung der Sulfonylharnstoff- oder Basalinsulin-Dosis in Erwägung gezogen werden, um das Hypoglykämierisiko zu senken. Lyxumia darf aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos nicht in Kombination mit einem Basalinsulin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet werden“.</p> <p>„Die Anwendung von Lyxumia erfordert keine spezielle Kontrolle des Blutzuckers. Allerdings kann im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin eine Blutzuckerkontrolle bzw. Blutzuckerselbstkontrolle notwendig werden, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Basalinsulins anzupassen.“</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung „Patienten, die Lyxumia in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin erhalten, können ein erhöhtes Hypoglykämierisiko haben. Um das Hypoglykämierisiko zu senken, kann eine Verringerung der Sulfonylharnstoff- oder Basalinsulin-Dosis in Erwägung gezogen werden. Lyxumia darf aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos nicht in Kombination mit einem Basalinsulin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet werden.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen „Wenn Lyxumia zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin angewendet wird, müssen die Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
		<p>Vermeidung einer Hypoglykämie während der Teilnahme am Straßenverkehr und während des Bedienens von Maschinen zu treffen.“</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>„Hypoglykämie (bei Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder einem Basalinsulin)“ ist in der tabellarischen Zusammenfassung der Nebenwirkungen als sehr häufig gelistet.“</p> <p>„Hypoglykämie (bei Kombination mit Metformin allein)“ ist in der tabellarischen Zusammenfassung der Nebenwirkungen als häufig gelistet.</p> <p>Hypoglykämie</p> <p>„Bei Patienten, die mit Lyxumia in Monotherapie behandelt wurden, trat bei 1,7 % der Lixisenatid-Gruppe und bei 1,6 % der Placebo-Gruppe eine symptomatische Hypoglykämie auf. Bei Anwendung von Lyxumia in Kombination mit Metformin alleine traten während des gesamten Behandlungszeitraums bei 7,0 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe und 4,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe symptomatische Hypoglykämien auf.“</p> <p>„Bei Patienten, die Lyxumia in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin erhielten, traten während des gesamten Behandlungszeitraums bei 22,0 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe und bei 18,4 % der Patienten in der Placebo-Gruppe symptomatische Hypoglykämien auf (3,6 % absolute Differenz). Bei Gabe von Lyxumia in Kombinationen mit einem Basalinsulin mit oder ohne Metformin traten während des gesamten Behandlungszeitraums bei 42,1 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe und bei 38,9 % der Patienten in der Placebo-Gruppe symptomatische Hypoglykämien auf (3,2 % absolute Differenz).“</p> <p>„Bei Anwendung von Lyxumia in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff alleine traten während des gesamten Behandlungszeitraums bei 22,7 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe versus 15,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe symptomatische Hypoglykämien auf (7,5 % absolute Differenz). Wurde Lyxumia in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und einem Basalinsulin angewendet, traten bei 47,2 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe versus 21,6 % der Patienten in der Placebo-Gruppe symptomatische Hypoglykämien auf (25,6 % absolute Differenz).“</p> <p>„Insgesamt traten schwere symptomatische Hypoglykämien über den gesamten Behandlungszeitraum der placebokontrollierten Phase-III-Studien gelegentlich auf (0,4 % bei Patienten in der Lixisenatid-Gruppe und 0,2 % bei Patienten in der Placebo-Gruppe).“</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Kardiovaskuläre Ereignisse	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten</p> <p>Eine laufende kardiovaskuläre Studie (EFC11319/ ELIXA) zur weiteren Bewertung kardiovaskulärer Endpunkte bei T2DM Patienten</p> <p>Weitere Evaluierung in laufender klinischer Studie (EFC11321)</p>	<p>Labelling:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Herzfrequenz</p> <p>„In einer Studie bei gesunden Probanden wurde nach Verabreichung von Lixisenatid 20 µg ein vorübergehender Anstieg der Herzfrequenz beobachtet. Bei Patienten in der Lixisenatid-Gruppe wurden im Vergleich zu Patienten in der Placebo-Gruppe Herzrhythmusstörungen berichtet, insbesondere Tachykardie (0,8 % versus &lt; 0,1 %) und Palpitationen (1,5 % versus 0,8 %).“</p> <p>Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Kardiovaskuläre Bewertung</p> <p>„In keiner der placebokontrollierten Phase-III-Studien wurde bei Typ-2-Diabetikern eine Erhöhung der durchschnittlichen Herzfrequenz beobachtet.</p> <p>In placebokontrollierten Phase-III-Studien wurde eine durchschnittliche Senkung des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks von bis zu 2,1 mmHg bzw. 1,5 mmHg beobachtet.</p> <p>Eine Metaanalyse aller unabhängig voneinander beurteilten kardiovaskulären Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und koronare Revaskularisierung) aus 8 placebokontrollierten Phase-III-Studien, in die 2.673 mit Lixisenatid behandelte Typ-2-Diabetiker und 1.448 mit Placebo behandelte Patienten eingeschlossen wurden, zeigten ein Hazard Ratio von 1,03 (95 % KI: 0,64; 1,66) für Lixisenatid versus Placebo. Die Anzahl der Ereignisse in den klinischen Studien war gering (1,9 % bei Patienten in der Lixisenatid-Gruppe und 1,8 % bei Patienten in der Placebo-Gruppe), was eine sichere Aussage ausschließt. Die Inzidenz der einzelnen kardiovaskulären Ereignisse (Lixisenatid versus Placebo) war wie folgt: kardiovaskulärer Tod (0,3 % versus 0,3 %), nicht tödlicher Myokardinfarkt (0,4 % versus 0,4 %), nicht tödlicher Schlaganfall (0,7 % versus 0,4 %), Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris (null versus 0,1 %), Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (0,1 % versus null) und koronare Revaskularisierung (0,7 % versus 1,0 %).</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Akute Pankreatitis	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten</p> <p>Weitere Evaluierung in laufenden klinischen Studien (EFC11319/ELIXA, EFC11321, EFC12382, EFC12261, EFC12626)</p> <p>Vorgeschlagenes pharmakoepidemiologisches Programm:</p> <p>Eine retrospektive Datenbank-Studie zur Abschätzung der Inzidenzen von akuter Pankreatitis, Pankreas- und Schilddrüsenkrebs bei mit GLP-1-Rezeptoragonisten behandelten T2DM-Patienten im Vergleich zu anderen Antidiabetika</p> <p>Ein Patientenregister, um das Auftreten dieser Ereignisse bei mit Lixisenatid behandelten Patienten nach der Markteinführung zu überwachen</p>	<p>Labelling</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>„Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1 = Glukagon-ähnliches Peptid-1) wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden: anhaltende starke Bauchschmerzen. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Lixisenatid 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.“</p>
Medullärer Schilddrüsenkrebs	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten</p> <p>Weitere Evaluierung in laufenden klinischen Studien (EFC11319/ELIXA, EFC11321)</p> <p>Pharmakoepidemiologisches Programm (siehe Akute Pankreatitis oben)</p>	<p>Labelling</p> <p>Fachinformation Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p>„In 2-jährigen Kanzerogenitätsstudien mit subkutaner Gabe traten bei Ratten und Mäusen nicht letale C-Zelltumore der Schilddrüse auf, die auf einen nicht genotoxischen GLP-1-Rezeptor-vermittelten Mechanismus zurückgeführt werden, auf den Nager besonders empfindlich reagieren. Bei Ratten zeigten sich C-Zellhyperplasien und Adenome bei allen Dosierungen, ein no observed adverse effect level (NOAEL) konnte nicht definiert werden. Bei Mäusen traten diese Effekte bei einer Exposition auf, die das 9,3-Fache der therapeutischen Dosis beim Menschen überstieg. Bei Mäusen wurden keine C-Zellkarzinome beobachtet. Bei Ratten traten C-Zellkarzinome bei einer Exposition auf,</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
		die ca. 900 fach über der humantherapeutischen Dosis lag.“
Maligne Neoplasien	Pharmakovigilanz Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten Weitere Evaluierung in laufenden klinischen Studien (EFC11319/ ELIXA, EFC11321) Pharmakoepidemiologisches Programm für Pankreaskrebs (siehe Akute Pankreatitis oben)	Siehe Medullärer Schilddrüsenkrebs oben
Immunogenität / Neutralisierung	Routinemäßige Pharmakovigilanz Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten Anti-Lixisenatid-Antikörper werden in laufenden klinischen Studien weiter analysiert (EFC11319/ ELIXA, EFC11321, EFC12382)	Labelling Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Immunogenität „Aufgrund der potenziell immunogenen Eigenschaften von protein- und peptidhaltigen Arzneimitteln können Patienten nach einer Behandlung mit Lyxumia Anti-Lixisenatid-Antikörper entwickeln. In placebokontrollierten Studien hatten am Ende des 24 wöchigen Hauptbehandlungszeitraums 69,8 % der Patienten in der Lixisenatid-Gruppe einen positiven Antikörperstatus. Am Ende des 76 wöchigen Gesamtbehandlungszeitraums war der Anteil der antikörperpositiven Patienten vergleichbar. Bei 32,2 % der antikörperpositiven Patienten lag die Antikörperkonzentration am Ende des 24 wöchigen Hauptbehandlungszeitraums oberhalb der unteren Quantifizierungsgrenze. Am Ende des 76 wöchigen Gesamtbehandlungszeitraums lag die Antikörperkonzentration bei 44,7 % der Patienten oberhalb der unteren Quantifizierungsgrenze. Nach Ende der Behandlung wurden einige antikörperpositive Patienten in Hinblick auf den Antikörperstatus weiterhin beobachtet. Der prozentuale Anteil sank innerhalb von 3 Monaten auf etwa 90 %, nach 6 Monaten oder darüber hinaus auf 30 %.  Die Änderung des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert war vergleichbar, unabhängig vom Antikörperstatus (positiv oder negativ). 79,3 % der mit Lixisenatid behandelten Patienten, bei denen der HbA1c bestimmt wurde, hatten entweder einen negativen Antikörperstatus oder eine Antikörperkonzentration unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze. Für die übrigen 20,7 % der Patienten wurden die Antikörperkonzentrationen quantifiziert. In der Untergruppe der Patienten mit den

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
		<p>höchsten Antikörperkonzentrationen (5,2 %) lag die durchschnittliche Verbesserung des HbA1c-Wertes in Woche 24 und Woche 76 im klinisch relevanten Bereich. Die Wirkung auf die Stoffwechsellage war jedoch unterschiedlich und 1,9 % zeigten keine Senkung des HbA1c.</p> <p>Der Antikörperstatus (positiv oder negativ) ist kein prädiktiver Parameter für die HbA1c-Senkung eines einzelnen Patienten.</p> <p>Der Antikörperstatus hatte keinen Einfluss auf das Sicherheitsprofil, mit Ausnahme einer erhöhten Inzidenz von Reaktionen an der Injektionsstelle (4,7 % bei antikörperpositiven Patienten im Vergleich zu 2,5 % bei antikörpernegativen Patienten über den gesamten Behandlungszeitraum). Die Mehrzahl dieser Reaktionen an der Injektionsstelle war, unabhängig vom Antikörperstatus, gering ausgeprägt.</p> <p>Es traten keine Kreuzreaktivitäten mit nativem Glukagon bzw. endogenem GLP-1 auf.“</p>
Dehydrierung / akute Niereninsuffizienz	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p><b><u>Labelling</u></b>  <b>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</b></p> <p>„Patienten, die mit Lyxumia behandelt werden, sollten auf das potenzielle Dehydrierungsrisiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen einen Flüssigkeitsverlust treffen.“</p>
Off-label Use bei Nicht-Diabetikern zur Gewichtsreduktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Lyxumia ist nur auf Verschreibung erhältlich.
Teratogenität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p><b><u>Labelling</u></b>  <b>Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</b></p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter</p> <p>„Die Anwendung von Lyxumia bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.“</p> <p>Schwangerschaft</p> <p>„Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Lyxumia bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Lyxumia darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Stattdessen ist die Anwendung von Insulin zu empfehlen. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, muss die Behandlung mit Lyxumia</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
		abgebrochen werden.“ <b>Fachinformation Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</b> „Tierexperimentelle Studien zeigten bei Ratten keine direkte schädigende Wirkung hinsichtlich der männlichen und weiblichen Fertilität.“
		„In embryofetalen Entwicklungsstudien wurden bei Ratten bei allen Dosierungen von Lixisenatid (5-fach höhere Exposition als beim Menschen) und bei Kaninchen unter hohen Dosierungen (32-fach höhere Exposition als beim Menschen) Fehlbildungen, verzögertes Wachstum, verzögerte Ossifikation und Auswirkungen auf das Skelett beobachtet. In beiden Spezies zeigten die Muttertiere Anzeichen von Toxizität wie geringe Nahrungsaufnahme und reduziertes Körpergewicht. Hohe Dosen Lixisenatid im letzten Abschnitt der Tragzeit und während der Stillzeit reduzierten bei männlichen Ratten das neonatale Wachstum, wobei eine leicht erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere beobachtet wurde.“
<b>Wichtige fehlende Informationen</b>		
Anwendung bei Schwangeren	Routinemäßige Pharmakovigilanz	Siehe oben zu Teratogenität
Anwendung in der Stillzeit	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<u>Labelling</u> Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Stillzeit „Es ist nicht bekannt, ob Lyxumia in die Muttermilch übergeht. Lyxumia darf nicht in der Stillzeit angewendet werden.“
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten: Pädiatrische Entwicklung bestehend aus 2 klinischen Studien bei Kindern $\geq 10$ Jahren gemäß dem mit der EMA abgestimmten pädiatrischen Prüfkonzept	<u>Labelling</u> Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Kinder und Jugendliche „Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lixisenatid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“ Fachinformation Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Kinder und Jugendliche „Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lyxumia eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Diabetes mellitus Typ 2 gewährt.“

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
Anwendung bei sehr alten Patienten ( $\geq 75$ Jahre)	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Eine Seniorenstudie ist geplant (ECF12703).</p> <p>Weitere Evaluierung in laufenden und geplanten klinischen Studien (EFC11319/ ELIXA, EFC12382, EFC12261, EFC12626)</p>	<p><u>Labelling</u></p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>„Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich. Bei Patienten im Alter von <math>\geq 75</math> Jahren ist die klinische Erfahrung begrenzt.“</p> <p>Fachinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>„Das Alter hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lixisenatid.</p> <p>In einer pharmakokinetischen Studie mit älteren, nicht an Diabetes erkrankten Probanden führte die Gabe von 20 <math>\mu\text{g}</math> Lixisenatid bei älteren Personen (11 Probanden im Alter von 65 bis 74 Jahren und 7 Probanden im Alter von <math>\geq 75</math> Jahren) im Vergleich zu 18 Probanden im Alter von 18 bis 45 Jahren zu einer durchschnittlichen Zunahme der AUC von Lixisenatid um 29 %. Dies ist wahrscheinlich auf eine reduzierte Nierenfunktion im höheren Alter zurückzuführen.“</p>
Anwendung bei mittelschwerer und schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (unabhängig von geringem Körpergewicht)	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten</p> <p>Weitere Evaluierung in laufenden und geplanten klinischen Studien (EFC11319/ ELIXA, EFC12382, EFC12261, EFC12626, EFC12703)</p>	<p><u>Labelling</u></p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</p> <p>„Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (Kreatinin-Clearance: 50 bis 80 ml/min).</p> <p>Zur Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance: 30 bis 50 ml/min) liegen nur begrenzte therapeutische Erfahrungen vor und Lyxumia sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>Zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance: unter 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz liegen keine therapeutischen Erfahrungen vor, daher wird die Anwendung von Lyxumia bei diesen Patienten nicht empfohlen“</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Eingeschränkte Nierenfunktion</p> <p>„Es liegen begrenzte therapeutische Erfahrungen bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance: 30 bis 50 ml/min) vor. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz gibt es keine therapeutischen Erfahrungen. Lyxumia sollte bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion mit</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche)
		<p>Vorsicht angewendet werden. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen.“</p> <p>Fachinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</p> <p>„Die mittlere C<sub>max</sub> und AUC von Lixisenatid zeigte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und bei Patienten mit einer leicht eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance berechnet nach Cockcroft-Gault-Formel: 50 bis 80 ml/min) keine relevanten Unterschiede. Bei Patienten mit einer mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) war die mittlere AUC um 24 % erhöht, bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15 bis 30 ml/min) um 46 %.“</p>

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.4 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.*

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

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden die Fachinformationen und der EPAR zu Lyxumia<sup>®</sup> verwendet [1-4].

### 3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. Sanofi Aventis (2013): Fachinformation Startset: Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung / Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung
2. Sanofi Aventis (2013): Fachinformation Lyxumia 10 Mikrogramm Injektionslösung.
3. Sanofi Aventis (2013): Fachinformation Lyxumia 20 Mikrogramm Injektionslösung.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2012): Assessment report (EPAR) - Lyxumia. [Zugriff: 14.03.2013]. URL.