

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Insulin glargin/Lixisenatid (Suliqua<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 03.04.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	25

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BOT	Basalunterstützte orale Therapie
CFB	Change from Baseline
CT	Konventionelle Therapie
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions 3 Levels
FRC	Fixed Ratio Combination
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H' g	Hedges' g
ICT	Intensivierte konventionelle Therapie
IWQoL-Lite	Impact of Weight on Quality of Life Lite
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NVL	Nationale Versorgungs Leitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum
PT	Preferred Term
q. d.	Quaque dies (täglich)
RR	Relatives Risiko
SIT	Supplementäre Insulintherapie
SOC	System Organ Class
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events
t. i. d.	Ter in die (dreimal täglich)
TRIM-D	Treatment Related Impact Measure for Diabetes
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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

- eine verlangsamte Magenentleerung,
- die Stimulation der Insulinsekretion der Betazellen,
- das Unterdrücken der postprandialen Glukagonfreisetzung,

- die Verstärkung des Sättigungsgefühls.

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

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Die *Fixed Ratio Combination* (FRC) aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua<sup>®</sup>) war bisher in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zugelassen, wenn Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert hat.

Am 09.03.2020 hat die Europäische Kommission die Zulassung für folgende Typ II Variation zur Indikationserweiterung von Suliqua<sup>®</sup> erteilt: "Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet. (Zu Studienergebnissen hinsichtlich Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle sowie der untersuchten Populationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)" Das neue Anwendungsgebiet ersetzt das bisherige Label.

Zur Aufteilung der Patientenpopulation infolge der Indikationserweiterung von Suliqua<sup>®</sup> fand eine schriftliche Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. (Beratungsanforderung 2019-B-082). Mit Schreiben vom 01.08.2019 bestimmte der G-BA die in Tabelle 1-4 dargestellten bewertungsrelevanten Teilanwendungsgebiete A<sub>neu</sub> und B<sub>neu</sub>.

Dabei gilt gem. G-BA weiter, dass Therapiesituationen und Kombinationspartner von Suliqua<sup>®</sup>, die im Beschluss vom 16. August 2018 bereits bewertet wurden, im Rahmen der Nutzenbewertung der Indikationserweiterung vom 09.03.2020 nicht zu berücksichtigen sind.

Daher behandelt dieses Dossier die Kombination der FRC mit Metformin und SGLT-2 Inhibitoren, da die Kombination von Suliqua mit Metformin bereits bewertet wurde.

Darüber hinaus impliziert die Tatsache, dass die FRC in Kombination mit Metformin gegeben werden muss (2), dass Metformin schon vor dem Einsatz der FRC ein Teil der antidiabetischen Therapie war. Eine erstmalige Behandlung mit Metformin gleichzeitig mit oder nach erstmaligem Einsatz eines Basalinsulins würde allen Leitlinien und der medizinischen Praxis zuwiderlaufen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet. (Zu Studienergebnissen hinsichtlich Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle sowie der untersuchten Populationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).	09.03.2020	A / B
<u>Teilanwendungsgebiet A<sub>neu</sub> gem. G-BA</u> Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	09.03.2020	A
<u>Teilanwendungsgebiet B<sub>neu</sub> gem. G-BA</u> Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.	09.03.2020	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Die Zulassung von Lixisenatid (Suliqua<sup>®</sup>) umfasst in der EU zwei verschiedene FRC zur Abdeckung verschiedener Dosisbereich. Der pfirsichfarbene Pen („*Peach Pen*“) enthält die Wirkstoffe im Verhältnis 2 Einheiten Insulin glargin zu 1 µg Lixisenatid und deckt den Dosisbereich von 10 Einheiten/5 µg bis 40 Einheiten/20 µg ab, während der olivfarbene Pen („*Olive Pen*“) die Wirkstoffe im Verhältnis 3 Einheiten Insulin glargin zu 1 µg Lixisenatid enthält und den Dosisbereich von 30 Einheiten/10 µg bis 60 Einheiten/20 µg abdeckt.

Dabei ist zunächst zu beachten, dass der pfirsichfarbene Pen, der aufgrund seiner Dosierung für das Teilanwendungsgebiet A<sub>neu</sub> (Kodierung A) relevant wäre, aktuell und auch zukünftig in Deutschland nicht vermarktet wird. Damit können in diesem Teilanwendungsgebiet keine Patienten mit der FRC behandelt werden. Weiterhin ist festzuhalten, dass mit der Typ-II-Variation der Zulassung von Suliqua<sup>®</sup> keine Veränderung der medizinischen Praxis einhergeht. Das bedeutet, auch hier kommt es nicht zu einer Ausweitung der Patientenzahlen gegenüber dem bisher zugelassenen und durch den G-BA mit Beschluss vom 16. August 2018 bewerteten Anwendungsgebiet von Suliqua<sup>®</sup>.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teilanwendungsgebiet A <sub>neu</sub> : OAD-Versagen <sup>1</sup>	„Humaninsulin + Metformin <i>oder</i> Humaninsulin + Empagliflozin <i>oder</i> Humaninsulin + Liraglutid.“
	A1 <sub>neu</sub> : Patienten <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung	<u>Humaninsulin + Empagliflozin (BOT)</u> <sup>2</sup>
	A2 <sub>neu</sub> : Patienten <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung	<u>Humaninsulin + Empagliflozin (BOT) <i>oder</i> Humaninsulin + Liraglutid.</u> <sup>2</sup>
B	Teilanwendungsgebiet B <sub>neu</sub> : BOT-Versagen	„Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin <i>oder</i> Empagliflozin <i>oder</i> Liraglutid)“
	B1 <sub>neu</sub> : Patienten <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung	<u>Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT + Empagliflozin)</u> <sup>2</sup>
	B2 <sub>neu</sub> : Patienten <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung	<u>Optimierung des Humaninsulinregimes</u> <sup>3</sup> <u>(ICT + Empagliflozin) <i>oder</i> Optimierung des Humaninsulinregimes</u> <sup>4</sup> + Liraglutid.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

<sup>1</sup> Orale Antidiabetika und / oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten.

<sup>2</sup> Humaninsulin, sofern, Empagliflozin und Liraglutid gemäß der Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes Mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

<sup>3</sup> Kombination aus langwirksamem Basalinsulin (Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin), Insulin glargin, Insulin detemir) und kurzwirksamem Bolusinsulin (Normalinsulin, Insulin glulisin, Insulin aspart, Insulin lispro).

<sup>4</sup> Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin) oder ein langwirksames Insulinanalogon (Insulin glargin, Insulin detemir).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Im Rahmen der Indikationserweiterung von Suliqua® erfolgte eine schriftliche Abstimmung mit dem G-BA zur Aufteilung der Patientenpopulation. (Beratungsanforderung 2019-B-082). Mit Schreiben vom 01.08.2019 bestimmte der G-BA zwei bewertungsrelevante Patientengruppen

- A<sub>neu</sub>: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.
- B<sub>neu</sub>: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Ein Beratungsgespräch zur zVT fand bereits am 16.06.2017 im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach §35a SGB V mit Beschluss vom 16.08.2017 statt (2018-03-01-D-346; Anforderung 2017-B-051). Die dort festgelegte zVT wurde am 21.11.2017 per Beschluss des Unterausschuss Arzneimittel geändert, der pharmazeutische Unternehmer am 24.11.2017 darüber schriftlich informiert.

Im vorliegenden Dossier wird der Festlegung der zVT durch den G-BA im Wesentlichen gefolgt.

Teilanwendungsgebiet A<sub>neu</sub> umfasst Patienten, deren Blutzucker nach Vorbehandlung mit Metformin plus einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht hinreichend kontrolliert ist und die so für die Behandlung mit Suliqua® plus Metformin und, ggü. dem bisherigen Anwendungsgebiet neu, zusätzlich mit SGLT-2-Inhibitoren in Frage kommen. Patienten im Teilanwendungsgebiet B<sub>neu</sub> sind der dritten Therapiestufe des NVL-Therapieschemas zuzuordnen. Internationale Leitlinien und die Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfehlen für diese Therapiesituation die Kombination von GLP-1-Rezeptoragonisten, SGLT-2-Inhibitoren und Basalinsulinen.

Dabei ist die Anwendung von SGLT-2-Inhibitoren aufgrund der oralen Gabe und der geringeren Kosten eine niedrigschwelligere Therapieeskalation und kommt früher zur Anwendung als die subkutan verabreichten GLP-1-RA. SGLT-2-Inhibitoren, die in einer früheren Phase des Therapieverlaufs angesetzt wurden, werden im Behandlungsalltag auch aufgrund der belegten kardio- und renoprotektiven Effekte selbst bei einer weiteren Therapieeskalation sowohl mit GLP-1 als auch mit Bolusinsulin nicht wieder abgesetzt.

Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung wird als zVT im Teilanwendungsgebiet A1<sub>neu</sub>. deshalb Humaninsulin und Empagliflozin herangezogen, für das Teilanwendungsgebiet B1<sub>neu</sub>.die Kombination aus einer ICT und Empagliflozin.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung gilt, dass mit G-BA-Beschluss vom 01.09.2016 für Empagliflozin bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung ein beträchtlicher Zusatznutzen ggü. Humaninsulin + Metformin festgestellt wurde. Somit wäre es nicht sachgerecht, bei diesen Patienten die Kombination aus Humaninsulin + Empagliflozin und Humaninsulin + Metformin als äquivalent anzusehen. Für Liraglutid ist durch die Studie LEADER ein relevanter therapeutischer Vorteil bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung belegt. Beide Wirkstoffe sind gleichwertige und ggü. Metformin überlegene Alternativen bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung. Für Teilanwendungsgebiet A2<sub>neu</sub> wird deshalb als zVT Humaninsulin + Empagliflozin (BOT) *oder* Humaninsulin + Liraglutid herangezogen, für B2<sub>neu</sub> ICT + Empagliflozin *oder* Optimierung des Humaninsulinregimes + Liraglutid.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Zulassung der Typ-II-Variation von Suliqua® umfasst folgendes Anwendungsgebiet: "Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet. Zu Studienergebnissen hinsichtlich Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle sowie der untersuchten Populationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 der Fachinformation“.

Bezüglich der Bewertung des Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier der Aufteilung der Patientenpopulation gefolgt, welche der G-BA im Rahmen der schriftlichen Abstimmung zur Indikationserweiterung mit Schreiben vom 01.08.2019 festgelegt hat:

- Teilanwendungsgebiet A<sub>neu</sub> („Insulin-naive Patienten“): Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.
- Teilanwendungsgebiet B<sub>neu</sub> („Insulin-erfahrene Patienten“): Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Dabei sollen nur Therapiesituationen und Kombinationsmöglichkeiten von Suliqua® betrachtet werden, die im Beschluss vom 16. August 2018 nicht bewertet wurden.

Für das Teilanwendungsgebiet A<sub>neu</sub> soll in Modul 4A der Zusatznutzen der FRC bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind („Insulin-naive Patienten“), gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Humaninsulin + Metformin (BOT) bzw. bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung gegenüber Humaninsulin + Empagliflozin (BOT) oder Humaninsulin + Liraglutid anhand von patientenrelevante Endpunkten auf Basis der bestverfügbaren Evidenz nachgewiesen werden. Bestverfügbare Evidenz sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Bewertung des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet A<sub>neu</sub> wurden keine relevanten Studien mit FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert. Zudem wird der für das Teilanwendungsgebiet A<sub>neu</sub> hinsichtlich seiner Dosierung relevante pfirsichfarbene Pen, (*Peach Pen*) – Dosisspanne 10 Einheiten/5 µg bis 40 Einheiten/20 µg ab – für Insulin-naive Patienten oder für Patienten, die mit weniger als 30 Einheiten Basalinsulin behandelt werden – in Deutschland derzeit und auch zukünftig nicht vermarktet.

Für das Teilanwendungsgebiet A<sub>neu</sub> wird daher kein Zusatznutzen beansprucht.

Für das Teilanwendungsgebiet B<sub>neu</sub> soll in Modul 4B der Zusatznutzen der FRC bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind („Insulin-erfahrene Patienten“), ggü. der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Metformin) bzw. bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung gegenüber der zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT, ggf. + Empagliflozin) oder Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Liraglutid) anhand von patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der bestverfügbaren Evidenz nachgewiesen werden. Bestverfügbare Evidenz sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Zur Bewertung des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet B<sub>neu</sub> wurden keine relevanten Studien mit FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert.

Für das Teilanwendungsgebiet B<sub>neu</sub> wird daher kein Zusatznutzen beansprucht.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teilanwendungsgebiet A <sub>neu</sub> : OAD*-Versagen	Nein
B	Teilanwendungsgebiet B <sub>neu</sub> : BOT-Versagen	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. * Orale Antidiabetika und / oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten		

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

Für keines der betrachteten Teilanwendungsgebiete wird ein Zusatznutzen beansprucht.

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

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

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

### Teilanwendungsgebiet A<sub>neu</sub> (OAD-Versagen) <sup>1</sup>

Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind. Die Zielpopulation in diesem Teilanwendungsgebiet A<sub>neu</sub> wird weiter aufgeteilt in Patienten mit bzw. ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung.

Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung lautet die zVT Humaninsulin + Empagliflozin (BOT), bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung soll der Zusatznutzen ggü. Humaninsulin + Empagliflozin (BOT) oder Humaninsulin + Liraglutid auf Basis der bestverfügbaren Evidenz nachgewiesen werden.

Zur Bewertung des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet A<sub>neu</sub> wurden keine relevanten Studien mit FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert. Zudem wird der für das Teilanwendungsgebiet A<sub>neu</sub> hinsichtlich seiner Dosierung relevante pfirsichfarbene Pen, (*Peach Pen*) – Dosisspanne 10 Einheiten Insulin glargin / 5 µg Lixisenatid bis 40U Insulin glargin / 20µg Lixisenatid für Insulin-naive Patienten oder für Patienten, die mit weniger als 30 Einheiten Basalinsulin behandelt werden – in Deutschland derzeit und auch zukünftig nicht vermarktet.

Der auf dem Markt befindliche olivfarbene Pen ist für die Behandlung von Patienten des Teilanwendungsgebietes A<sub>neu</sub> nicht geeignet, da bereits bei der kleinstmöglichen Dosis – 30 Einheiten / Tag – für Insulin-naive Patienten ein sehr hohes Risiko für schwere

---

<sup>1</sup> Orale Antidiabetika und / oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Hypoglykämien besteht. Damit können mit der FRC Insulin glargin/Lixisenatid keine Patienten in diesem Anwendungsgebiet in Deutschland behandelt werden.

**Teilanwendungsgebiet B<sub>neu</sub> (BOT-Versagen)**

Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin und SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind. Die Zielpopulation in diesem Teilanwendungsgebiet B<sub>neu</sub> wird weiter aufgeteilt in Patienten mit bzw. ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung.

Für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung lautet die zVT Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT + Empagliflozin), bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung soll der Zusatznutzen ggü. Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT + Empagliflozin) *oder* Optimierung des Humaninsulinregimes + Liraglutid) auf Basis der bestverfügbaren Evidenz nachgewiesen werden. Bestverfügbare Evidenz sind RCT.

Zur Bewertung des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet B<sub>neu</sub> wurden keine relevanten Studien mit FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid und einer der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert.

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

**Teilanwendungsgebiet A<sub>neu</sub> (OAD-Versagen)<sup>2</sup>**

Bei insulinnaiven Patienten, deren Blutzucker unter einer Therapie mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend reguliert werden kann („Insulin-naive Patienten“), ist eine Intensivierung der Therapie nur durch den Wechsel auf ein insulinhaltiges Therapieregime möglich. Kombinationen mit drei OAD werden aufgrund des steigenden Risikos von unerwünschten Arzneimittelinteraktionen kritisch gesehen. Der Beginn der Insulintherapie sollte wiederum mit einem Therapieregime mit möglichst geringer Komplexität und angemessener Intensität erfolgen. Dementsprechend ist der Beginn einer BOT für diese Patienten als maßgebliche Form der Therapieintensivierung anzusehen.

Die FRC stellt im Vergleich mit der klassischen BOT eine intensivere Therapieform dar. Mit dem am Markt befindlichen olivfarbenen Pen geht bereits in dessen minimaler Dosierung von 30 Einheiten / Tag für Insulin-naive Patienten ein erhebliches Hypoglykämierisiko einher. Der für die Behandlung von Patienten mit, nach mindestens zwei blutzuckersenkenden

---

<sup>2</sup> Orale Antidiabetika und / oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Arzneimitteln (außer Insulin), nicht ausreichend kontrolliertem Blutzucker dosisrelevante pfirsichfarbene Fertigpen wird derzeit und auch zukünftig nicht vermarktet.

**Teilanwendungsgebiet B<sub>neu</sub> (BOT-Versagen)**

Bei insulinerfahrenen Patienten, deren Blutzucker unter einer BOT nicht ausreichend reguliert werden kann, ist die maßgebliche Option zur Intensivierung der Therapie laut Algorithmus der Wechsel auf eine ICT. Diese ist gekennzeichnet durch eine hohe Komplexität der Anwendung sowie dem höchsten Risiko für Hypoglykämien unter allen Insulinregimen.

Demgegenüber kann die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid die Blutzuckerkontrolle im vorliegenden Anwendungsgebiet dauerhaft verbessern, ohne das Risiko für Hypoglykämien zu steigern. Gleichzeitig ermöglichen die pharmakologischen Eigenschaften des GLP-1-RA eine Gewichtsreduktion, die der unter ICT-Regimen sehr häufigen Gewichtszunahme gegenübersteht. In der FRC werden beide Wirkstoffe zudem in einem Präparat kombiniert, das mit einem einfach zu handhabenden Fertigpen einmal täglich verabreicht wird, was die Komplexität der Therapie sowohl ggü. intensivierten Insulinregimen, die vier oder mehr tägliche Injektionen erfordern können, als auch ggü. freien Kombinationen aus Insulin und GLP-1-Rezeptoragonist verringert. Im Vergleich zur ICT vereinfacht die FRC darüber hinaus auch die Therapiesteuerung, da bei Anwendung der FRC nur eine Blutzuckermessung am Tag notwendig ist, gegenüber der vor jeder Injektion erforderlichen Blutzuckermessung bei mehrfach täglichen Anwendungen von lang- und kurzwirksamen Insulinen.

Dadurch wird eine bessere Therapieadhärenz der Patienten ermöglicht. Insgesamt ergibt sich aus dem Zusammenspiel dieser Faktoren eine langfristige Verbesserung der Lebensqualität der Patienten bei dauerhaft verbesserter Kontrolle des Blutzuckers, wodurch zukünftigen Komplikationen der Diabetes-Erkrankung vorgebeugt wird.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teilanwendungsgebiet A <sub>neu</sub> : OAD*-Versagen	ca. 78.500 – 170.000 Patienten <sup>1</sup>
B	Teilanwendungsgebiet B <sub>neu</sub> : BOT-Versagen	0 <sup>2</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
<sup>1</sup> Die Angabe der Anzahl der Patienten der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde dem G-BA-Beschluss vom 04. Februar 2016 von Xultophy<sup>®</sup> entnommen.  
<sup>2</sup> Die Anzahl der Patienten in der GKV im Anwendungsgebiet B<sub>neu</sub> beträgt Null. Im Zuge der Typ-II-Variation der Zulassung von Suliqua<sup>®</sup> erfolgt keine Veränderung der medizinischen Praxis, so dass gegenüber dem bestehenden Anwendungsgebietes B keine weiteren Patienten hinzukommen.  
\* Orale Antidiabetika und / oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Teilanwendungsgebiet A <sub>neu</sub> : OAD-Versagen <sup>b</sup>	Teilanwendungsgebiet A <sub>neu</sub> : Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet A <sub>neu</sub> relevante randomisierte klinische Studie identifiziert. Eine Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten RCT, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.	
		A1 <sub>neu</sub> Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung		
		A2 <sub>neu</sub> Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung		
B	Teilanwendungsgebiet B <sub>neu</sub> : BOT-Versagen	Teilanwendungsgebiet B <sub>neu</sub> : Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert.	Nicht zutreffend. Durch die systematische Literatursuche wurde keine für das Teilanwendungsgebiet B <sub>neu</sub> relevante randomisierte klinische Studie identifiziert. Eine Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten RCT, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wurde nicht durchgeführt.	
		B1 <sub>neu</sub> Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung		
		B2 <sub>neu</sub> Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Orale Antidiabetika und / oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Teilanwendungsgebiet A <sub>neu</sub> : OAD-Versagen <sup>b</sup>	0,00 € <sup>1</sup>
B	Teilanwendungsgebiet B <sub>neu</sub> : BOT-Versagen; Insulin glargin und Lixisenatid + Metformin + SGLT-2-Inhibitor	1.353,14 €– 2.081,74 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Orale Antidiabetika und / oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten  
<sup>1</sup> Zu beachten ist, dass der pfirsichfarbene Fertipen in Deutschland derzeit und auch zukünftig nicht vermarktet wird. Aus diesem Grund wird zwar das zu bewertende Arzneimittel mit den jeweils zugehörigen Kombinationspartnern dargestellt, es entstehen jedoch keine Verbräuche und folglich ebenfalls keine Kosten für die einzelnen Wirkstoffe sowie Kombinationen.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Teilanwendungsgebiet A <sub>neu</sub> : OAD-Versagen <sup>b</sup>	Humaninsulin + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	1.275,25 €– 1.891,35 €
		Humaninsulin, wenn Humaninsulin + Empagliflozin gem. FI unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen DT 2 nicht ausreichend wirksam sind		820,31 €– 1.232,19 €
		Humaninsulin + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit</u> manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	1.275,25 €– 1.891,35 €
		Humaninsulin + Liraglutid		2.022,63 €– 3.284,26 €
		Humaninsulin, wenn Humaninsulin + Empagliflozin oder +Liraglutid gem. FI unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen DT 2 nicht ausreichend wirksam sind		820,31 €– 1.232,19 €
B	Teilanwendungsgebiet B <sub>neu</sub> : BOT-Versagen	ICT + Empagliflozin	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne</u> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und nicht ausreichend kontrolliertem Blutzuckerspiegel nach Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel).	1.683,68 €– 2.504,00 €
		ICT + Empagliflozin		1.683,68 €– 2.504,00 €
		Humaninsulin + Liraglutid		1.818,41 €– 3.080,04 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Orale Antidiabetika und / oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid (Suliqua®) ist in der EU in zwei Pens zugelassen, die unterschiedliche Dosierungen ermöglichen. In Deutschland ist jedoch nur der olivfarbene Pen mit dem Dosierungsbereich 30-60 Dosisschritte erhältlich. Um Medikationsfehler zu vermeiden, muss der Arzt sicherstellen, dass der richtige Pen und die korrekte Anzahl der Dosisschritte auf dem Rezept vermerkt sind. Die Dosierung der FRC erfolgt individuell auf Basis des klinischen Ansprechens und wird je nach Insulinbedarf des Patienten titriert. Die Lixisenatid-Dosis wird mit der Insulin-glargin-Dosis erhöht oder reduziert und hängt auch davon ab, welcher Pen verwendet wird. Die Lixisenatid-Dosis bewegt sich dabei bei beiden Pens im Bereich des therapeutischen Fensters der Zulassung von Lixisenatid (Lyxumia®).

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

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Wenn Patienten mit dem Suliqua<sup>®</sup>-(10–40)-Pen beginnen, darf die Dosis mit diesem Pen bis auf 40 Dosisschritte auftitriert werden.
- Bei Dosen > 40 Dosisschritte/Tag muss die Titration mit dem Suliqua<sup>®</sup>-(30–60)-Pen fortgesetzt werden.
- Wenn Patienten mit dem Suliqua<sup>®</sup>-(30–60)-Pen beginnen, darf die Dosis mit diesem Pen bis auf 60 Dosisschritte auftitriert werden.
- Bei Gesamttagesdosen > 60 Dosisschritte/Tag darf die FRC aus Insulin glargin und Lixisenatid nicht angewendet werden.

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

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

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

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

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

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