



IQWiG-Berichte – Nr. 945

**Insulin glargin/Lixisenatid
(Diabetes mellitus Typ 2) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-38
Version: 1.0
Stand: 13.07.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Insulin glargin/Lixisenatid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.04.2020

Interne Auftragsnummer

A20-38

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen verzichtet.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Raphaela Gorris
- Katharina Biester
- Charlotte Hecker
- Marco Knelangen
- Petra Kohlepp
- Min Ripoll
- Ulrike Seay
- Guido Skipka

Schlagwörter: Insulin glargin, Lixisenatid, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Insulin Glargine, Lixisenatide, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Fragestellung A: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	8
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	8
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
2.4 Fragestellung B: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	9
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	10
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	12
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.2)	12
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	12
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	13
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.3)	14
3.2.1 Behandlungsdauer	16
3.2.2 Verbrauch	16

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	16
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	16
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	17
3.2.6	Versorgungsanteile	18
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	18
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	20
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	20
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	21
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23
5	Literatur	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid	3
Tabelle 3: Insulin glargin/Lixisenatid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid	6
Tabelle 5: vom pU benannte geeignete Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid.....	7
Tabelle 6: Insulin glargin/Lixisenatid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Tabelle 7: Insulin glargin/Lixisenatid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	21
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BOT	Basalunterstützte orale Therapie
CT	konventionelle Insulintherapie
DaTraV	Datentransparenzverordnung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NPH	Neutrales-Protamin-Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Sodium-dependent Glucose Transporter
SIT	Supplementäre Insulintherapie

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid (Insulin glargin/Lixisenatid) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.04.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen und von Betroffenen verzichtet.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 (Abschnitt 3.1) und Modul 4 des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid (Insulin glargin/Lixisenatid) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.04.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination von Insulin glargin und Lixisenatid (Insulin glargin/Lixisenatid) als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin und einem Natrium-dependent-Glucose-Transporter (SGLT-2)-Inhibitor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen 2 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus entsprechend 2 Fragestellungen, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^b oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^b oder ▪ Humaninsulin^c
B	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^b oder Liraglutid ^b)

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe die Einschlusskriterien der Studie EMPA-REG-Outcome zu Empagliflozin bzw. der Studie LEADER zu Liraglutid).
 c. wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Da der pU für seine Fragestellungen keine relevante Studie identifiziert, auch keine relevante Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließt, bleibt das Vorgehen des pU für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Für die vorliegende Bewertung gilt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Fragestellung A (Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln [außer Insulin] nicht ausreichend kontrolliert sind)

Für die Fragestellung A wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert. Damit liegen für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung B (Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin [mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel] nicht ausreichend kontrolliert sind)

Für die Fragestellung B wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert. Damit liegen für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Fragestellung A (Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln [außer Insulin] nicht ausreichend kontrolliert sind)

Es liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, vor. Ein

Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Fragestellung B (Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin [mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel] nicht ausreichend kontrolliert sind)

Es liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind vor. Ein Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid.

Tabelle 3: Insulin glargin/Lixisenatid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^b oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^b oder ▪ Humaninsulin^c 	Zusatznutzen nicht belegt
B	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^b oder Liraglutid ^b)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe die Einschlusskriterien der Studie EMPA-REG-Outcome zu Empagliflozin bzw. der Studie LEADER zu Liraglutid). c. wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid (im Folgenden Insulin glargin/Lixisenatid) als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin und einem Natrium-dependent-Glucose-Transporter(SGLT-2)-Inhibitor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen 2 Patientengruppen unterschieden. Für die Bewertung ergeben sich hieraus entsprechend 2 Fragestellungen, die in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^b oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^b oder ▪ Humaninsulin^c
B	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^b oder Liraglutid ^b)

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe die Einschlusskriterien der Studie EMPA-REG-Outcome zu Empagliflozin [2] bzw. der Studie LEADER zu Liraglutid [3]).
c. Wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU weicht von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. So benennt der pU für beide Fragestellungen die Vergleichstherapie jeweils getrennt für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ohne bzw. mit kardiovaskulärer Erkrankung. Die vom pU gewählte Vergleichstherapie ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: vom pU benannte geeignete Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid

Fragestellung	Indikation	vom pU benannte zweckmäßige Vergleichstherapie	
A	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	ohne kardiovaskuläre Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Empagliflozin oder ▪ Humaninsulin^a
		mit kardiovaskulärer Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Empagliflozin oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid oder ▪ Humaninsulin^a
B	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	ohne kardiovaskuläre Erkrankung	Optimierung des Humaninsulinregimes ^b (ICT + Empagliflozin)
		mit kardiovaskulärer Erkrankung	Optimierung des Humaninsulinregimes ^b (ICT + Empagliflozin) oder Optimierung des Humaninsulinregimes ^c +Liraglutid
<p>a. Sofern Empagliflozin und Liraglutid gemäß der Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.</p> <p>b. Kombination aus lang wirksamem Basalinsulin (Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin), Insulin glargin, Insulin detemir) und kurz wirksamem Bolusinsulin (Normalinsulin, Insulin glulisin, Insulin aspart, Insulin lispro).</p> <p>c. Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin) oder ein lang wirksames Insulinanalogon (Insulin glargin, Insulin detemir).</p> <p>ICT: Intensivierte konventionelle Therapie; NPH: Neutrales-Protamin-Hagedorn; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind (Fragestellung A), benennt der pU als geeignete Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung Humaninsulin in Kombination mit Empagliflozin. Als geeignete Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung benennt der pU Humaninsulin in Kombination mit Empagliflozin oder in Kombination mit Liraglutid. Sollten Empagliflozin oder Liraglutid gemäß der Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sein, benennt der pU in beiden Fällen Humaninsulin als geeignete Vergleichstherapie. Dies entspricht nicht der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, da Empagliflozin nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt ist.

Für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind

(Fragestellung B), benennt der pU als geeignete Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung die Optimierung des Humaninsulinregimes in Kombination mit Empagliflozin. Als geeignete Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung benennt der pU die Optimierung des Humaninsulinregimes in Kombination mit Empagliflozin oder mit Liraglutid. Der pU schränkt – abweichend vom G-BA – die Optimierung des Humaninsulins auf bestimmte Therapieregime ein (siehe Tabelle 5). Diese Einschränkung ist nicht sachgerecht. Gemäß der nationalen VersorgungsLeitlinie [4] stehen dieser Patientenpopulation grundsätzlich verschiedene intensivierete Insulin- und Kombinationstherapieformen zur Verfügung. Dazu zählen eine basalunterstützte orale Therapie (BOT), eine supplementäre Insulintherapie (SIT) sowie eine konventionelle (CT) oder intensivierete Insulintherapie (ICT), jeweils auch in Kombination mit oralen Antidiabetika. Außerdem weicht der pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, da der G-BA Empagliflozin nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt.

Der Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht gefolgt. Für die vorliegende Bewertung gilt die in Tabelle 4 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA.

Da der pU für seine Fragestellungen keine relevante Studie identifiziert, auch keine relevante Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließt (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.1), bleibt das Vorgehen des pU für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung A: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Insulin glargin/Lixisenatid (Stand zum 09.03.2020)
- bibliografische Recherche zu Insulin glargin/Lixisenatid (letzte Suche am 09.03.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Insulin glargin/Lixisenatid (letzte Suche am 19.03.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Insulin glargin/Lixisenatid (letzte Suche am 19.03.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Insulin glargin/Lixisenatid (letzte Suche am 13.05.2020)

Der pU hat in seinem Dossier keine Studie zur Fragestellung A vorgelegt. Auch durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.4 Fragestellung B: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Insulin glargin/Lixisenatid (Stand zum 09.03.2020)
- bibliografische Recherche zu Insulin glargin/Lixisenatid (letzte Suche am 09.03.2020)
- Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken zu Insulin glargin/Lixisenatid (letzte Suche am 19.03.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Insulin glargin/Lixisenatid (letzte Suche am 19.03.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Insulin glargin/Lixisenatid (letzte Suche am 13.05.2020)

Der pU hat in seinem Dossier keine Studie zur Fragestellung B vorgelegt. Auch durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Insulin glargin/Lixisenatid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^b oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^b oder ▪ Humaninsulin^c 	Zusatznutzen nicht belegt
B	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^b oder Liraglutid ^b)	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe die Einschlusskriterien der Studie EMPA-REG-Outcome zu Empagliflozin [2] bzw. der Studie LEADER zu Liraglutid [3]).
c. wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A und 3 B (jeweils Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar und plausibel dargestellt. Insulin glargin/Lixisenatid wird gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet nun als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet [5].

Die bisherige Zulassung war: Insulin glargin/Lixisenatid wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert [6].

Die Kombination Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin ohne SGLT-2-Inhibitoren wurde bereits bewertet [6]. In der vorliegenden Dossierbewertung wird deshalb ausschließlich auf die Zielpopulation für die Kombination Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin + SGLT-2-Inhibitoren eingegangen. Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 2 Patientengruppen:

- Erwachsene Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind (Fragestellung A).
- Erwachsene Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind (Fragestellung B).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass bei vielen Patientinnen und Patienten die Blutzuckerkontrolle mangelhaft ist. Außerdem besteht das Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme. Er ist der Ansicht, dass die Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid nur bedingt geeignet ist, um den therapeutischen Bedarf insulinnaiver Patientinnen und Patienten zu erfüllen und begründet dies mit den Vorgaben der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) [4]. Im Gegensatz dazu erfülle Insulin glargin/Lixisenatid bei insulinerfahrenen Patientinnen und Patienten, die eine Intensivierung der Insulintherapie benötigen, den therapeutischen Bedarf.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

▪ Fragestellung A

Der pU erläutert, dass es zur Herleitung der Zielpopulation in Fragestellung A an verfügbaren, validen Daten mangelt. Er stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung A daher auf die Zahlen (ca. 78 500 bis 170 000 Patientinnen und Patienten) des G-BA-Beschluss zu Insulin degludec/Liraglutid aus dem Jahr 2016 [7]. Diese Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn orale blutzuckersenkende Arzneimittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren [7]. Der pU beschreibt, dass diese Zahlen für die Fragestellung A eine Überschätzung darstellen, da für Insulin glargin/Lixisenatid die Kombinationspartner von Metformin und SGLT-2-Inhibitoren spezifisch benannt sind, während für Insulin degludec/Liraglutid keine Spezifikation der Kombinationspartner vorliegt.

▪ Fragestellung B

Der pU gibt eine Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung B in Höhe von 0 an. Er argumentiert, dass durch das neue Anwendungsgebiet keine zusätzlichen Patientinnen und Patienten für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber dem bisherigen Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 3.1.1) infrage kommen. Dort wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert, bereits im Jahr 2018 bewertet [6]. Des Weiteren erwartet der pU, dass das neue Anwendungsgebiet zu keiner Veränderung der medizinischen Praxis führt.

Bewertung des Vorgehens des pU

▪ Fragestellung A

Im jetzigen Verfahren für Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin + SGLT-2-Inhibitoren ergab sich aus der Fragestellung eine identische Definition der Zielpopulation wie in der vorangegangenen Dossierbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin ohne SGLT-2-Inhibitoren [6]. Daraus ergibt sich keine Veränderung im Umfang der Zielpopulation.

Der pU zieht den Beschluss des G-BA zu Insulin degludec/Liraglutid aus dem Jahr 2016 [7] heran. Die dort angegebenen Patientenzahlen beziehen sich auf die Patientengruppe, bei denen orale blutzuckersenkende Arzneimittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren. Somit stimmen die zitierten Patientenzahlen nicht mit der Definition der Zielpopulation von Insulin glargin/Lixisenatid für Fragestellung A (Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln [außer Insulin] nicht ausreichend kontrolliert sind) überein. Dieser Definition würde die im aktuellen Beschluss zu Dapagliflozin aus dem Jahr 2019 [8] angegebene Anzahl von 440 000 Patientinnen und Patienten (dort Fragestellung C) entsprechen.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Anwendung von Insulin glargin/Lixisenatid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz nicht empfohlen wird [5], wobei davon auszugehen ist, dass es sich hier voraussichtlich um einen geringen Anteil handelt.

Des Weiteren ist aufgrund der spezifischen Kombinationspartner (Metformin mit SGLT-2-Inhibitoren) davon auszugehen, dass ggf. auch weniger Patientinnen und Patienten für die Zielpopulation infrage kommen.

▪ Fragestellung B

Auch hier ergab sich aus der Fragestellung eine identische Definition der Zielpopulation wie in der vorangegangenen Dossierbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin ohne SGLT-2-Inhibitoren [6]. Daraus ergibt sich ebenfalls keine Veränderung im Umfang der Zielpopulation.

Gemäß der Definition für Fragestellung B besteht die Zielpopulation hier aus erwachsenen Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind. Im Beschluss zu Dapagliflozin aus dem Jahr 2019 [8] wird für diese Patientengruppe eine Anzahl von 662 000 Patientinnen und Patienten (dort Fragestellung D) angegeben.

Auch hier ist zu berücksichtigen, dass die Anwendung von Insulin glargin/Lixisenatid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz nicht empfohlen wird [5], wobei davon auszugehen ist, dass es sich hier voraussichtlich um einen geringen Anteil handelt.

Aufgrund der spezifischen Kombinationspartner (Metformin mit SGLT-2-Inhibitoren) ist ebenfalls davon auszugehen, dass ggf. auch weniger Patientinnen und Patienten für die Zielpopulation infrage kommen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU vermutet, dass die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Zukunft steigt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 und Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A und 3 B (jeweils Abschnitt 3.3) des Dossiers. Insulin glargin/Lixisenatid wird mit Metformin und

SGLT-2-Inhibitoren kombiniert. Bezogen auf die Kostendarstellung wählt der pU aufgrund der Verordnungshäufigkeit beispielhaft Empagliflozin für die Berechnung der Kosten der SGLT-2-Inhibitoren. Insulin glargin/Lixisenatid gibt es in 2 verschiedenen Dosierungen, die durch unterschiedliche farbige Fertipens differenziert werden. Der pU gibt an, dass Insulin glargin/Lixisenatid in dem pfirsichfarbenen Fertipen (relevant für Fragestellung A) aktuell und auch in Zukunft nicht in Deutschland vermarktet wird. Dieser Fertipen ermöglicht Dosisschritte von 10 bis 40 Einheiten Insulin glargin in Kombination mit 5 bis 20 µg Lixisenatid. Er beziffert die Kosten mit 0 € Dagegen ist Insulin glargin/Lixisenatid in dem olivfarbenen Fertipen (relevant für Fragestellung B) im Handel. Hierfür berechnet der pU die Kosten. Dieser Fertipen ermöglicht Dosisschritte von 30 bis 60 Einheiten Insulin glargin in Kombination mit 10 bis 20 µg Lixisenatid.

Der G-BA hat für die Fragestellungen folgende Einzelwirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

Fragestellung A: Erwachsene Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin¹ oder
- Humaninsulin + Liraglutid¹ oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Fragestellung B: Erwachsene Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind:

- die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin¹ oder Liraglutid¹). Außerdem weist der G-BA darauf hin, dass im Rahmen einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT) die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert gilt.

Der pU operationalisiert die zweckmäßige Vergleichstherapie

für Fragestellung A:

- Humaninsulin + Empagliflozin

¹ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten.

- Humaninsulin + Liraglutid
- Humaninsulin

und für Fragestellung B:

- ICT + Empagliflozin
- Humaninsulin + Liraglutid

Die Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU entspricht nur zum Teil der Vorgabe des G-BA. Für Fragestellung A fehlt Humaninsulin + Metformin. Für Fragestellung B fehlen Humaninsulin + Metformin, Humaninsulin + Empagliflozin, konventionelle Insulintherapie (CT) und ICT. ICT + Empagliflozin ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da im Rahmen einer ICT die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft als indiziert angesehen wird. Daher werden die Angaben des pU zu ICT + Empagliflozin nicht dargestellt und nicht kommentiert.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [5,9-13]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [5,9-13]. Der Verbrauch von Humaninsulin (Neutrales-Protamin-Hagedorn[NPH]-Insulin) und der CT (Mischinsulin) richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [14] und 0,5 bis 1 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag zugrunde.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben größtenteils korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2020 wieder. Der pU gibt an, dass Insulin glargin/Lixisenatid in dem pfirsichfarbenen Fertipen (relevant für Fragestellung A) aktuell und auch in Zukunft nicht in Deutschland vermarktet wird, sodass die Kosten mit 0 € beziffert werden. Dagegen ist Insulin glargin/Lixisenatid in dem olivfarbenen Fertipen (relevant für Fragestellung B) im Handel. Bei den Angaben der Kosten für Metformin und Humaninsulin berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU beschreibt, dass für Insulin glargin/Lixisenatid zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln 1-mal pro Tag anfallen. Diese Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen kürzt er jedoch bei der Berechnung der

Jahrestherapiekosten heraus, da sie auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen. Des Weiteren berechnet der pU die Zusatzkosten basierend auf der Injektionshäufigkeit. Für die Anwendung von Einmalnadeln ist dieses Vorgehen plausibel. Für die Anwendung von Lanzetten und Blutzuckerteststreifen ist dies jedoch nicht nachvollziehbar, da die Blutzuckermessung unabhängig von der Injektionshäufigkeit ist.

Für die Anwendung von Liraglutid setzt er Kosten für Einmalnadeln 1-mal täglich an. Dies ist plausibel.

Für die Anwendung des Wirkstoffs Humaninsulin setzt der pU jeweils Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln an. Der pU berechnet analog zu Insulin glargin/Lixisenatid die Zusatzkosten basierend auf der Injektionshäufigkeit. Für die Anwendung von Einmalnadeln ist dieses Vorgehen plausibel. Für die Anwendung von Lanzetten und Blutzuckerteststreifen ist dies jedoch nicht nachvollziehbar, da die Blutzuckermessung unabhängig von der Injektionshäufigkeit ist.

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin jeweils Kosten für ein Blutzuckermessgerät, eine Stechhilfe sowie einen Insulinpen veranschlagt werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 9.

Für Fragestellung A beziffert der pU die Jahrestherapiekosten der Kombinationstherapie Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin + Empagliflozin mit 0 €, da Insulin glargin/Lixisenatid in dem pfirsichfarbenen Fertigpen (relevant für Fragestellung A) laut pU aktuell und auch in Zukunft nicht in Deutschland vermarktet wird.

Für Fragestellung B sind die Arzneimittelkosten für die Kombinationstherapie Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin + Empagliflozin (1353,14–2081,74 €), trotz der Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts für Metformin, in der Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung A

Die Jahrestherapiekosten bei einer Therapie mit Liraglutid, Humaninsulin (NPH-Insulin) und der konventionellen Insulintherapie (Mischinsulin) enthalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der Monotherapie Humaninsulin sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt für Humaninsulin nicht berücksichtigt. Die Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Humaninsulin + Empagliflozin und Humaninsulin + Liraglutid sind, trotz der Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts für Humaninsulin, in der Größenordnung plausibel. Zudem weist der pU keine Kosten für Humaninsulin + Metformin aus.

Zudem berücksichtigt der pU für Humaninsulin zusätzlich notwendige GKV-Kosten basierend auf der Injektionshäufigkeit. Für die Anwendung von Einmalnadeln ist dieses Vorgehen plausibel. Für die Anwendung von Lanzetten und Blutzuckerteststreifen ist dies jedoch nicht nachvollziehbar, da die Blutzuckermessung unabhängig von der Injektionshäufigkeit ist.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung B

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Humaninsulin + Liraglutid sind, trotz der Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts für Humaninsulin, in der Größenordnung plausibel. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Humaninsulin + Metformin, Humaninsulin + Empagliflozin, CT und ICT stellt der pU keine Jahrestherapiekosten dar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Für die Fragestellung A gibt der pU an, dass Insulin glargin/Lixisenatid bei insulinnaiven Patientinnen und Patienten keine Anwendung finden wird, da der pfirsichfarbene Pen aktuell und auch zukünftig nicht vermarktet wird.

Für die Fragestellung B geht der pU davon aus, dass es gegenüber dem bereits bewerteten Anwendungsgebiet weder zu einer Änderung der Versorgungsanteile noch zu einer Ausweitung der Patientenzahl kommt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Für die Fragestellung A entnimmt der pU Angaben zu den Patientenzahlen aus dem G-BA-Beschluss zu Insulin degludec/Liraglutid aus dem Jahr 2016 [7] und gibt eine Anzahl von 78 500 bis 170 000 Patientinnen und Patienten an. Den in diesem Beschluss angegebenen Patientenzahlen liegt eine andere Definition der Zielpopulation zugrunde als bei Insulin glargin/Lixisenatid für Fragestellung A (Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln [außer Insulin] nicht ausreichend kontrolliert sind). Im jetzigen Verfahren für Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin + SGLT-2-Inhibitoren ergab sich aus der Fragestellung A eine identische Definition der Zielpopulation wie in der vorangegangenen Dossierbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin ohne SGLT-2-Inhibitoren [6]. Daraus ergibt sich keine Veränderung im Umfang der Zielpopulation.

Für die Fragestellung B gibt der pU eine Anzahl von 0 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Im jetzigen Verfahren für Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin + SGLT-2-Inhibitoren ergab sich aus der Fragestellung B ebenfalls eine identische Definition der Zielpopulation wie in der vorangegangenen Dossierbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin ohne SGLT-2-Inhibitoren [6]. Daraus ergibt sich ebenfalls keine Veränderung im Umfang der Zielpopulation.

Die vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten sind größtenteils, trotz der Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts für Humaninsulin, in der Größenordnung plausibel. Für einige zweckmäßige Vergleichstherapien vernachlässigt der pU, die Jahrestherapiekosten darzustellen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Insulin glargin/Lixisenatid wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Kombination von Insulin glargin/Lixisenatid mit Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Insulin glargin/Lixisenatid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^b oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^b oder ▪ Humaninsulin^c 	Zusatznutzen nicht belegt
B	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^b oder Liraglutid ^b)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe die Einschlusskriterien der Studie EMPA-REG-Outcome zu Empagliflozin [2] bzw. der Studie LEADER zu Liraglutid [3]). c. wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Insulin glargin/Lixisenatid	Erwachsene Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind (Fragestellung A)	ca. 78 500–170 000	Der pU entnimmt die Patientenzahlen dem G-BA-Beschluss zu Insulin degludec/Liraglutid aus dem Jahr 2016 [7]. Diese stimmen nicht mit der Definition der Zielpopulation für Fragestellung A überein. Im jetzigen Verfahren für Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin + SGLT-2-Inhibitoren ergab sich aus der Fragestellung A eine identische Definition der Zielpopulation wie in der vorangegangenen Dossierbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin ohne SGLT-2-Inhibitoren [6]. Daraus ergibt sich keine Veränderung im Umfang der Zielpopulation.
	Erwachsene Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind (Fragestellung B)	0	Im jetzigen Verfahren für Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin + SGLT-2-Inhibitoren ergab sich aus der Fragestellung B eine identische Definition der Zielpopulation wie in der vorangegangenen Dossierbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin ohne SGLT-2-Inhibitoren [6]. Daraus ergibt sich keine Veränderung im Umfang der Zielpopulation.
<p>a. Angabe des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGLT: Sodium-dependent Glucose Transporter</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahres- therapie- kosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Fragestellung A				
Zu bewertende Therapie		Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit mindestens 2</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	0	Der pU gibt die Jahrestherapiekosten mit 0 € da Insulin glargin/Lixisenatid in dem pfirsichfarbenen Fertigpen (relevant für Fragestellung A) aktuell und auch in Zukunft nicht in Deutschland vermarktet wird.
Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin + SGLT-2-Inhibitoren				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin	+ Metformin			
	+ Empagliflozin ^b	k. A.	Der pU macht keine Angaben.	
	+ Liraglutid ^b	1275,25–1891,35 ^c	Die Arzneimittelkosten sind, trotz der Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts für Humaninsulin, in der Größenordnung plausibel.	
	als Monotherapie ^d	2022,63–3284,26 ^c	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt für Humaninsulin nicht berücksichtigt.	
		820,31–1232,19 ^c		
Fragestellung B				
Zu bewertende Therapie		Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung <u>mit Insulin</u> (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	1353,14–2081,74 ^e	Die Arzneimittelkosten sind, trotz der Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts für Metformin, in der Größenordnung plausibel.
Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin + SGLT-2-Inhibitoren				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Optimierung des Humaninsulinregimes	Humaninsulin			
		+ Empagliflozin ^b	k. A.	
		+ Liraglutid ^b	1818,41–3080,04 ^c	Die Arzneimittelkosten sind, trotz der Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts für Humaninsulin, in der Größenordnung plausibel.
		als Monotherapie	k. A.	Der pU macht keine Angaben.
	ICT	k. A.		

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahres- therapie- kosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Gilt nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker erhalten.</p> <p>c. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p> <p>d. Wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.</p> <p>e. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Bezogen auf die Kostendarstellung wählt der pU aufgrund der Verordnungshäufigkeit Empagliflozin für SGLT-2-Inhibitoren.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICT: intensivierte konventionelle Insulintherapie; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGLT: Sodium-dependent Glucose Transporter</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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.

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

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

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

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

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

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

Als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung muss der Inhaber der Zulassung in Abstimmung mit den zuständigen nationalen Behörden ein Schulungspaket, bestehend aus einer Broschüre für das medizinische Fachpersonal und einer Patientenbroschüre, erstellen, das darauf abzielt, das Bewusstsein für die beiden erhältlichen Stärken des Arzneimittels zu erhöhen und das Risiko von Medikationsfehlern einschließlich einer Verwechslung der unterschiedlichen Stärken des Arzneimittels zu minimieren. Darüber hinaus hat der Zulassungs-inhaber 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.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117-2128.
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4): 311-322.
4. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage; Version 4; 2013, zuletzt geändert: November 2014 [online]. 11.2014 [Zugriff: 11.03.2020]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf.
5. Sanofi-aventis groupe. Suliqua 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung; Suliqua 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 03.2020 [Zugriff: 19.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin glargin/Lixisenatid (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-16 [online]. 30.05.2018 [Zugriff: 22.06.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 633). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-16_Insulin-glargin-Lixisenatid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII; Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet) vom 4. Februar 2016 [online]. 04.02.2016 [Zugriff: 10.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2492/2016-02-04_AM-RL-XII_Insulin-degludec-Liraglutid_2015-08-15-D-179_BAnz.pdf.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)) [online]. 19.12.2019 [Zugriff: 20.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4088/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_BAnz.pdf.
9. Boehringer Ingelheim International. Jardiance Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2019 [Zugriff: 05.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Heumann Pharma. Metformin Heumann: Fachinformation [online]. 11.2019 [Zugriff: 05.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Novo Nordisk. Victoza 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: Fachinformation [online]. 10.2019 [Zugriff: 05.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Sanofi-Aventis Deutschland. Insuman Basal Insuman; Basal SoloStar: Fachinformation [online]. 04.2019 [Zugriff: 10.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Sanofi-Aventis Deutschland. Insuman Comb 25: Fachinformation [online]. 04.2019 [Zugriff: 10.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4