

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lixisenatid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.03.2013 übermittelt.

Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Lixisenatid wurde gemäß Zulassung für das folgende Anwendungsgebiet durchgeführt: Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und / oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Innerhalb dieses Anwendungsgebietes ergeben sich durch die Art der Vorbehandlung unterschiedliche Indikationen für den Einsatz von Lixisenatid und damit unterschiedliche Fragestellungen.

Gemäß Beratungsanfrage des pU an den G-BA wurde für die verschiedenen Indikationen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt². Der Festlegung des G-BA wird in der Nutzenbewertung jeweils gefolgt.

² Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation darf Lixisenatid aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos nicht in Kombination mit einem Basalinsulin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet werden. Die Fragestellung ist somit für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Lixisenatid

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Lixisenatid plus Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin
2	Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulation 2a^a ▪ Teilpopulation 2b^b 	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Metformin ist in diesem Fall die gegenüber Humaninsulin vorzuziehende Option, sofern nach Fachinformation geeignet) Humaninsulin ggf. plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
3	Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin
4 ^c	Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin	Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin (Hinweis: gilt soweit Metformin nach Fachinformation geeignet ist)

a: Patienten, für die Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist.
b: Patienten, bei denen Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
c: In der Nutzenbewertung werden abweichend vom Vorgehen des pU die Indikationen 4 und 5 (Lixisenatid plus Basalinsulin [plus Metformin]) gemeinsam in der Fragestellung 4 betrachtet.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Abweichungen des pU

In der Indikation **Lixisenatid plus Metformin** (Fragestellung 1) definiert der pU 2 spezielle Patientengruppen, und zwar Patienten mit Sulfonylharnstoff-Kontraindikationen oder -Unverträglichkeit und Patienten mit einem BMI über 30 kg/m². Für beide Patientengruppen legt der pU jeweils von der Festlegung des G-BA abweichende Vergleichstherapien fest. Beide Teilpopulationen werden nicht separat berücksichtigt. Die Patienten mit Sulfonylharnstoff-Kontraindikationen oder -Unverträglichkeit werden als nicht relevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet angesehen. Für Patienten mit einem BMI über 30 kg/m² ergibt sich keine abweichende Vergleichstherapie.

In der Indikation **Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff** (Fragestellung 3) weicht der pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und benennt eine basalunterstützte orale Therapie bestehend aus Humaninsulin (NPH) plus Metformin plus Sulfonylharnstoff. Diese Dreifachkombination wird medizinisch als nicht sinnvoll erachtet. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt.

In den Indikationen **Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff** (Fragestellung 2b) und **Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin** (Fragestellung 4) beschränkt sich der pU auf einen Teil der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (nur Humaninsulin [NPH] bzw. nur intensivierete konventionelle Insulin-Therapie jeweils anstelle von

Humaninsulin). Aus den entsprechenden Studien können daher auch nur Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber dieser spezifizierten Vergleichstherapie getroffen werden.

Ergänzender Kommentar

Gemäß Fachinformation sind auch weitere Kombinationen mit Lixisenatid zugelassen (z. B. mit Acarbose). Hierfür legt der pU jedoch keine Daten vor und ein Zusatznutzen ist folglich nicht abzuleiten.

Ergebnisse

Der pU legt für keine der 4 in der Nutzenbewertung betrachteten Fragestellungen eine direkt vergleichende Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Kombination Lixisenatid plus Metformin

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Er identifiziert 2 Studien in der Indikation (GetGoal-X, EFC10780), die prinzipiell einen indirekten Vergleich über 2 Brückenkomparatoren erlauben (Brückenkomparator 1: Exenatide plus Metformin; Brückenkomparator 2: Sitagliptin plus Metformin). Im Rahmen einer bibliografischen Literaturrecherche identifiziert der pU 3 Studien, die er den indirekten Vergleichen zuordnet (Brückenkomparator 1: Derosa 2010 und Derosa 2011; Brückenkomparator 2: Arechavaleta 2011). Die Studien von Derosa sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, da die in den Studien eingesetzten Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid bzw. Glimepirid) hinsichtlich Startdosis und Titrationsschema nicht zulassungskonform angewendet wurden. Die Studie Arechavaleta 2011 eignet sich nicht für den indirekten Vergleich, da sich die Population von der der Studie EFC10780 maßgeblich unterscheidet (insbesondere hinsichtlich des Ausgangs-HbA1c-Wertes, aber auch im Hinblick auf Alter und BMI). Dies führt dazu, dass die aus dem indirekten Vergleich resultierenden Therapieeffekte nicht interpretierbar sind.

Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff

Der pU identifiziert keine Studie zur Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilpopulation 2a: Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]; Teilpopulation 2b: Humaninsulin ggf. plus Sulfonylharnstoff).

Kombination Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

Da der pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abweicht, legt er keine relevante Studie vor.

Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin

Der pU präsentiert einen adjustierten indirekten Vergleich von Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin gegenüber einer intensivierten konventionellen Insulin-Therapie ggf. in Kombination mit Metformin. Auf der Lixisenatid-Seite schließt der pU eine placebo-

kontrollierte Zulassungsstudie ein (GetGoal-L). Die 4 Studien (Robbins 2007, Ligthelm 2011, Rosenstock 2008, Fritsche 2010), die er im Rahmen einer bibliografischen Literaturrecherche identifiziert, eignen sich jedoch aus inhaltlichen Gründen nicht für einen indirekten Vergleich gegenüber der Studie GetGoal-L (z. B. keine einheitlichen Brückenkomparatoren, unterschiedliche Patientenpopulationen, abweichende Therapieziele). Dies führt dazu, dass die aus dem indirekten Vergleich resultierenden Therapieeffekte nicht interpretierbar sind.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Lixisenatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3: Lixisenatid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Lixisenatid plus Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
2	Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulation 2a^a ▪ Teilpopulation 2b^b 	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Metformin ist in diesem Fall die gegenüber Humaninsulin vorzuziehende Option, sofern nach Fachinformation geeignet). Humaninsulin ggf. plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
3	Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
4	Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin	Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin (Hinweis: gilt soweit Metformin nach Fachinformation geeignet ist)	Zusatznutzen nicht belegt
Weitere zugelassene Therapiekombinationen		Keine festgelegt	Zusatznutzen nicht belegt
a: Patienten, für die Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist. b: Patienten, bei denen Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.			

Da der Zusatznutzen in keiner Indikation belegt ist, gibt es folglich auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.