

IQWiG-Berichte – Nr. 170

**Lixisenatid –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A13-11
Version: 1.0
Stand: 13.06.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Lixisenatid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.03.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-11

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Klinik Kösching, Lehrkrankenhaus der TU München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Susanne Haag
- Thomas Kaiser
- Ulrike Lampert
- Stefan Lhachimi
- Regine Potthast
- Christoph Schürmann
- Min Zhou

Schlagwörter: Lixisenatid, Diabetes mellitus – Nichtinsulinpflichtiger, Nutzenbewertung

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

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	8
2.3 Fragestellung 1: Kombination Lixisenatid plus Metformin	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	19
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1).....	19
2.4 Fragestellung 2: Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff	20
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)	20
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	20
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2).....	20
2.5 Fragestellung 3: Kombination Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	21
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3)	21
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3).....	21
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 3).....	21
2.6 Fragestellung 4: Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin	22
2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 4)	22
2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 4).....	28
2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 4).....	28
2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	29
2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	30
2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	30
2.8.1.1 Kombination Lixisenatid plus Metformin (Fragestellung 1).....	32
2.8.1.2 Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung 2).....	35

2.8.1.3	Kombination Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung 3).....	37
2.8.1.4	Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin (Fragestellung 4).....	38
2.8.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	39
2.8.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	39
2.8.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und –analyse.....	41
2.8.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	42
2.8.2.3.1	Kombination Lixisenatid plus Metformin (Fragestellung 1).....	43
2.8.2.3.1.1	Informationsbeschaffung (Fragestellung 1).....	43
2.8.2.3.1.2	Studienpool (Fragestellung 1).....	45
2.8.2.3.2	Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung 2).....	46
2.8.2.3.2.1	Informationsbeschaffung (Fragestellung 2).....	46
2.8.2.3.2.2	Studienpool (Fragestellung 2).....	47
2.8.2.3.3	Kombination Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung 3).....	48
2.8.2.3.3.1	Informationsbeschaffung (Fragestellung 3).....	48
2.8.2.3.4	Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin (Fragestellung 4).....	48
2.8.2.3.4.1	Informationsbeschaffung (Fragestellung 4).....	48
2.8.2.3.4.2	Studienpool (Fragestellung 4).....	50
2.8.2.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
2.8.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	51
2.8.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	52
2.8.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen.....	52
2.8.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	52
2.8.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	52
2.8.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	52
2.8.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	54
2.8.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	54
2.8.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	54

2.8.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	54
2.8.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	55
3	Kosten der Therapie.....	56
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	56
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	56
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	57
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	57
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	59
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	60
3.2.1	Behandlungsdauer	60
3.2.2	Verbrauch	60
3.2.3	Kosten.....	60
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	60
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	60
3.2.6	Versorgungsanteile	61
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	61
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	62
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	62
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	62
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	62
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	63
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	63
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	63
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	64
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	65
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	65
6	Literatur	67
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	71

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Lixisenatid	5
Tabelle 3: Lixisenatid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Lixisenatid	8
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich 1: Lixisenatid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin	13
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich 1: Lixisenatid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin.....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich 1: Lixisenatid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin.....	14
Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich 2: Lixisenatid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin	16
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich 2: Lixisenatid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin.....	17
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich 2: Lixisenatid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin.....	17
Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Lixisenatid + Basalinsulin + ggf. Metformin vs. Humaninsulin + ggf. Metformin.....	24
Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen: RCT, indirekter Vergleich: Lixisenatid + Basalinsulin + ggf. Metformin + vs. Humaninsulin + ggf. Metformin.....	25
Tabelle 13: Lixisenatid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	29
Tabelle 14: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Lixisenatid – Festlegung des G-BA und Angaben des pU.....	31
Tabelle 15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU.....	58
Tabelle 16: Zusammenfassung – Lixisenatid: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	63
Tabelle 17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	64
Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	65

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Datenlage des pU für die indirekten Vergleiche in der Indikation Lixisenatid plus Metformin (Fragestellung 1)	12
Abbildung 2: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich in der Indikation Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin (Fragestellung 5).....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMI	Body-Mass-Index
BOT	basalunterstützte orale Therapie
DDD	defined daily doses
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICT	intensivierte konventionelle Insulin-Therapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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 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.

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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin/ eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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 dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur

frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 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 2.7	<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
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
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 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 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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 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 intensivierte 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.

2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Lixisenatid wurde gemäß Zulassung [3] 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 bestimmt³.

Tabelle 4: 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 	<p>Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Metformin ist in diesem Fall die gegenüber Humaninsulin vorzuziehende Option, sofern nach Fachinformation geeignet)</p> <p>Humaninsulin ggf. plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p>
3	Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin
4	Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin	Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin (Hinweis: gilt soweit Metformin nach Fachinformation geeignet ist)
<p>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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

³ 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.

Fragestellung 1: Lixisenatid plus Metformin

Die Nutzenbewertung für die Kombination Lixisenatid plus Metformin wird gemäß Fachinformation für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt, deren Blutzucker mit Metformin (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend gesenkt werden kann [3]. Innerhalb dieser Population definiert der pU 2 spezielle Patientengruppen in dieser Indikation, und zwar Patienten mit Sulfonylharnstoff-Kontraindikationen oder -Unverträglichkeit (Fragestellung 1b im Dossier des pU) und Patienten mit einem BMI über 30 kg/m² (Fragestellung 7 im Dossier des pU). Für beide Patientengruppen legt der pU jeweils von der Festlegung des G-BA abweichende Vergleichstherapien fest. Dieser Festlegung wird nicht gefolgt. 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. Beide Teilpopulationen werden folglich auch nicht separat berücksichtigt (siehe Abschnitte 2.8.1.1).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die vom G-BA festgelegte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin verwendet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der Sulfonylharnstoffe ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie nennt und die beiden oben genannten Patientengruppen definiert (siehe Abschnitt 2.8.1.1).

Fragestellung 2: Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff

Die Nutzenbewertung für die Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff wird gemäß Fachinformation für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt, deren Blutzucker mit Sulfonylharnstoff (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend gesenkt werden kann [3]. Dabei wird die Patientenpopulation, für die Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist speziell berücksichtigt (Teilpopulation 2b, siehe Tabelle 4). Dies ist dadurch begründet, dass Sulfonylharnstoffe in der Monotherapie vorrangig als Therapeutika der zweiten Wahl infrage kommen, wenn eine Metformin-Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegenüber Metformin vorliegt [4,5]. Im Falle einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen ist daher davon auszugehen, dass diese häufig wegen einer Metformin-Unverträglichkeit durchgeführt wurde. Bei diesen Patienten kommt Metformin als Kombinationspartner nicht in Betracht (siehe Abschnitt 2.8.1.2).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Teilpopulation 2a wird die vom G-BA festgelegte Therapie Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) verwendet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der Metformin plus Sulfonylharnstoffe ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe als Vergleichstherapie nennt (siehe Abschnitt 2.8.1.1).

Für Patienten, für die Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage kommt (Teilpopulation 2b, siehe Tabelle 4), wird die aus dem Beratungsprotokoll des G-BA hervorgehende Therapie mit Humaninsulin ggf. in Kombination mit Sulfonylharnstoff

(Glibenclamid oder Glimepirid) verwendet [6]. Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nur bedingt: Er benennt Sulfonylharnstoff plus Humaninsulin (NPH) als zweckmäßige Vergleichstherapie und schränkt die Humaninsulin-Gabe folglich auf ein Basalinsulin (NPH) ein. Die alleinige Gabe eines Basalinsulins (ggf. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) bildet jedoch nur einen Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und es sind weitere Therapie-Schemata als zweckmäßige Vergleichstherapie sinnvoll und möglich.

Fragestellung 3: Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

Die Nutzenbewertung für die Kombination Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff wird gemäß Fachinformation für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt, deren Blutzucker mit Metformin (zusammen mit Diät und Bewegung) plus Sulfonylharnstoff nicht ausreichend gesenkt werden kann [3].

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die vom G-BA festgelegte Therapie mit Humaninsulin plus Metformin verwendet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der eine basalunterstützte orale Therapie bestehend aus Humaninsulin (NPH) plus Metformin plus Sulfonylharnstoff als Vergleichstherapie nennt. Diese Dreifachkombination wird als medizinisch nicht sinnvoll erachtet. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.8.1.3).

Fragestellung 4: Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin

Die Nutzenbewertung für die Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin wird gemäß Fachinformation für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt, deren Blutzucker mit Basalinsulin ggf. plus Metformin (zusammen mit Diät und Bewegung) nicht ausreichend gesenkt werden kann [3].

In der Nutzenbewertung werden die Indikationen 4 (Lixisenatid plus Basalinsulin) und 5 (Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin) gemeinsam betrachtet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der eine separate Betrachtung vornimmt. Auch der G-BA hat für beide Indikationen die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die vom G-BA festgelegte Therapie mit Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin verwendet. Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA jedoch nur bedingt: Er benennt eine intensiviertere konventionelle Insulin-Therapie (ICT), bestehend aus einem Basal- und einem Bolusinsulin ggf. in Kombination mit Metformin, als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er spezifiziert die Insulin-Therapie als eine 3- bis 4-mal tägliche Gabe von Normalinsulin in Kombination mit einer 1- bis 2-mal täglichen Gabe von NPH-Insulin. Die ICT bildet jedoch nur einen Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Für eine patientenindividuelle Optimierung können weitere Strategien medizinisch sinnvoll sein (z. B. konventionelle Insulin-Therapie, basalunterstützte orale Therapie). Entsprechend können aus

Studien mit einer ICT auch nur Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber dieser spezifizierten Insulinanwendung getroffen werden. Eine ausführliche Erläuterung ist Abschnitt 2.8.1.4 zu entnehmen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend wird die Bewertung von Lixisenatid in den verschiedenen Indikationen jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind Tabelle 4 zu entnehmen. Die Indikationen 4 und 5 des pU werden dabei in der Nutzenbewertung gemeinsam betrachtet.

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien. Es werden nur Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen eingeschlossen.

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.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.8.1 sowie 2.8.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Fragestellung 1: Kombination Lixisenatid plus Metformin

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lixisenatid (bis zum 13.03.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Lixisenatid (letzte Suche am 07.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Lixisenatid (letzte Suche am 11.03.2013)
- Bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe plus Metformin (letzte Suche am 20.12.2012)
- Recherche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe plus Metformin (letzte Suche am 28.01.2013)

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Kombination Lixisenatid plus Metformin zu treffen. Dies wird nachfolgend begründet.

Direkte Vergleiche

In der Indikation Lixisenatid plus Metformin lag keine Studie zum direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Indirekte Vergleiche

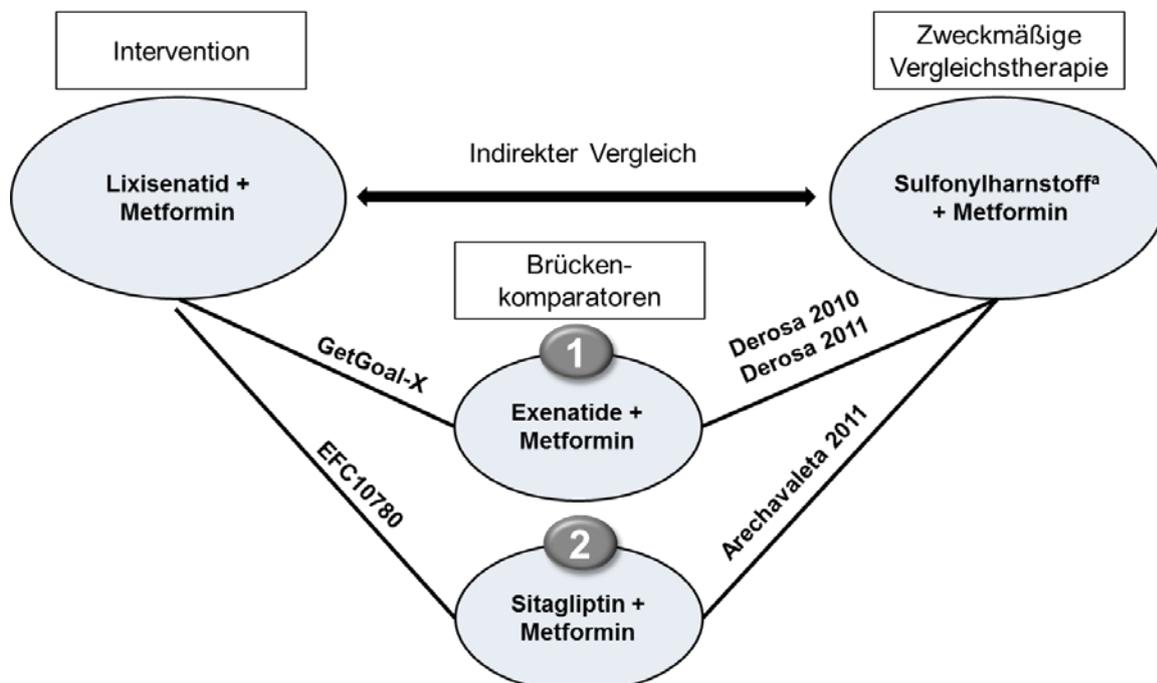
Der pU zieht 2 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit Metformin heran (GetGoal-X und EFC10780), um einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimperid] plus Metformin) durchzuführen. Beide Studien sind prinzipiell für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Durch die beiden Studien ergeben sich 2 unterschiedliche Brückenkomparatoren:

- Indirekter Vergleich 1 (Studie GetGoal-X): Brückenkomparator Exenatide plus Metformin
- Indirekter Vergleich 2 (Studie EFC10780): Brückenkomparator Sitagliptin plus Metformin

Im Rahmen einer bibliografischen Literaturrecherche identifiziert der pU 3 Studien, die er den indirekten Vergleichen zuordnet.

- Indirekter Vergleich 1: Derosa 2010 [7], Derosa 2011 [8]
- Indirekter Vergleich 2: Arechavaleta 2011 [9]

Der pU präsentiert somit folgende Datenlage für seinen indirekten Vergleich (siehe Abbildung 1).



a: Gemäß Festlegung des G-BA beschränkt auf die beiden Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimperid. Dieser Einschränkung folgt der pU in seinem Dossier jedoch nicht.

Abbildung 1: Datenlage des pU für die indirekten Vergleiche in der Indikation Lixisenatid plus Metformin (Fragestellung 1)

Indirekter Vergleich 1: Brückenkompator Exenatide plus Metformin

- Lixisenatid-Seite: GetGoal-X
- Komparator-Seite: Derosa 2010, Derosa 2011

In Tabelle 5 werden wesentliche Aspekte des Studiendesigns der 3 vom pU eingeschlossenen Studien dargestellt. In Tabelle 6 werden die in den Studien verwendeten Interventionen charakterisiert und Tabelle 7 zeigt die dazugehörigen wesentlichen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich 1: Lixisenatid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

Studie	Studiendesign	Population	Vorbehandlung	Studiendauer
GetGoal-X	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, diagnostiziert mindestens 1 Jahr vor Screening, HbA1c $\geq 7,0$ % und ≤ 10 % zum Screeningzeitpunkt	Metformin in einer stabilen Dosis von mind. 1500 mg/Tag für mind. 3 Monate vor Screening	Primäre Studiendauer 24 Wochen ^a , 3 Tage Nachbeobachtung
Derosa 2010	RCT, einfach verblindet, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mindestens 18 Jahre beiden Geschlechts mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA1c > 8 %) und Übergewicht (BMI ≥ 25 kg/m ² und < 30 kg/m ²)	Metformin 1500 \pm 500 mg (mittlere Dosis) und intolerant bei maximaler Metformindosierung (3000 mg/Tag)	12 Monate
Derosa 2011	RCT, einfach verblindet, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, mindestens 18 Jahre beiden Geschlechts mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA1c > 8 %) und Übergewicht (BMI ≥ 25 kg/m ² und < 30 kg/m ²)	Metforminvorbehandlung 1000-2000 mg/Tag und intolerant bei maximaler Metformindosierung (2500-3000 mg/Tag)	12 Monate
a: Es war eine variable offene Verlängerungsphase möglich (bis zu 52 Wochen). BMI: Body-Mass-Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich 1: Lixisenatid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

Studie	Intervention	Komparator
GetGoal-X	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lixisenatid Titration (je 1-mal täglich): 10 µg für 1 Woche und 15 µg für 1 Woche, Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungsdauer ▪ Metformin stabile Dosis von 1500–3000 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Exenatide Titration (je 2-mal täglich): 5 µg für 4 Wochen, Erhaltungsdosis 10 µg bis zum Ende der Behandlungsdauer ▪ Metformin stabile Dosis von 1500–3000 mg/Tag
Derosa 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glibenclamid Initiale Dosis: 2,5 mg 3-mal täglich für 4 Wochen, Erhaltungsdosis 5 mg 3-mal täglich bis zum Ende der Behandlungsdauer^a ▪ Metformin 1500 ± 500 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Exenatide Titration (je 2-mal täglich): 5 µg für 4 Wochen; Erhaltungsdosis 10 µg bis zum Ende der Behandlungsdauer ▪ Metformin 1500 ± 500 mg/Tag
Derosa 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glimepirid Initiale Dosis: 1 mg 3-mal täglich für 4 Wochen, Erhaltungsdosis 2 mg 3-mal täglich bis zum Ende der Behandlungsdauer ▪ Metformin 1000–2000 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Exenatide Titration (je 2-mal täglich): 5 µg für 4 Wochen; Erhaltungsdosis 10 µg bis zum Ende der Behandlungsdauer ▪ Metformin 1000–2000 mg/Tag
<p>a: In der Studie wurde die nicht mikronisierte Form von Glibenclamid verwendet. 15 mg entsprechen dabei 10,5 mg der in Deutschland gängigen mikronisierten Form. RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich 1: Lixisenatid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

Studie Gruppe	N	HbA1c [%] MW (SD)	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	BMI [kg/m ²] MW (SD)
GetGoal-X					
Lixisenatid + M	318	8,0 (0,8)	57,3 (9,2)	52,5 / 47,5	33,7 (6,3)
Exenatide + M	316	8,0 (0,8)	57,6 (10,7)	40,8 / 59,2	33,5 (6,5)
Derosa 2010					
Exenatide + M	63	8,8 (0,7)	57 (8)	52,4 / 47,6	28,7 (1,5)
Glibenclamid + M	65	8,9 (0,8)	56 (7)	49,2 / 50,8	28,5 (1,4)
Derosa 2011					
Exenatide + M	57	8,7 (0,7)	56 (7)	50,9 / 49,1	28,4 (1,3)
Glimepirid + M	54	8,8 (0,8)	55 (6)	51,9 / 48,1	28,5 (1,4)
BMI: Body-Mass-Index; MW: Mittelwert; m: männlich; M: Metformin; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich					

Bei der Studie GetGoal-X handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Zulassungsstudie mit einer primären Studiendauer von 24 Wochen. Sie wurde mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt, bei denen trotz Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde ($\text{HbA1c} \geq 7,0\%$ und $\leq 10\%$ zum Screeningzeitpunkt). In der Studie wurde eine Behandlung mit Lixisenatid plus Metformin mit einer Behandlung von Exenatide plus Metformin verglichen. Alle eingesetzten Substanzen wurden dabei zulassungskonform angewendet.

Die beiden Studien von Derosa (2010 und 2011) sind in ihrem Design untereinander sehr ähnlich. Es handelt sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, einfach verblindete Studien mit einer Studiendauer von 12 Monaten. Sie wurden mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer mittleren Dosierung von 1000-2000 mg/Tag keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde ($\text{HbA1c} > 8\%$). Eingeschlossen wurden übergewichtige Patienten mit einem $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ und $< 30 \text{ kg/m}^2$. Die Studie Derosa 2010 verglich dabei eine Therapie von Exenatide plus Metformin mit Glibenclamid plus Metformin [7]. Die Studie Derosa 2011 untersuchte eine Therapie von Exenatide plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin [8]. Problematisch sind dabei in beiden Studien die Dosierungen der verwendeten Sulfonylharnstoffe und die jeweiligen Titrationsschemata.

In der Studie Derosa 2010 erhielten alle Patienten der Glibenclamid-Gruppe eine initiale Dosis von 3-mal täglich 2,5 mg. Nach 1 Monat wurden die Patienten auf eine Erhaltungsdosis von 3-mal täglich 5 mg umgestellt. Es wurden folglich alle Patienten mit der maximal zugelassenen Dosis von 15 mg Glibenclamid pro Tag behandelt. Diese Titration erfolgte unabhängig vom jeweils gemessenen Blutzuckerwert und ohne Berücksichtigung des individuellen Hypoglykämierisikos. Gemäß der Fachinformation zu Glibenclamid soll die Therapie jedoch einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 2,5 bis 5 mg Glibenclamid 1-mal täglich. Eine Dosiserhöhung soll in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage schrittweise auf die therapeutisch erforderliche tägliche Dosis erfolgen. Die maximale Dosis sind 3 Tabletten mit jeweils 5 mg täglich [10]⁴.

In der Studie Derosa 2011 zeigt sich das gleiche Vorgehen bei Verwendung eines anderen Sulfonylharnstoffes (Glimepirid: Startdosis 3 mg und Erhaltungsdosis 6 mg [entspricht der maximal zugelassenen täglichen Dosis]).

Folglich entsprachen in beiden Studien weder die Startdosierung noch das in der Studie verwendete Titrationsschema den Zulassungsvoraussetzungen der jeweiligen Sulfonylharnstoffe. Diese Studien erlauben somit keine Aussagen im Vergleich zur zulassungskonform angewendeten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Entsprechend können

⁴ In der Studie wurde die nicht mikronisierte Form verwendet. 15 mg entsprechen 10,5 mg der in Deutschland gängigen mikronisierten Form.

diese Studien nicht für Aussagen zum Zusatznutzen der Kombination Lixisenatid plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimpirid] plus Metformin) herangezogen werden.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass sich die Patientenpopulationen in den beiden Derosa-Studien zudem von derjenigen der GetGoal-X-Studie deutlich unterscheiden (insbesondere deutlich höherer HbA1c-Wert, deutlich niedrigerer BMI, unterschiedliche Metformin-Dosierungen).

Zusammenfassend ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich mit dem Brückenkomparator Exenatide plus Metformin nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Kombination Lixisenatid plus Metformin zu treffen.

Indirekter Vergleich 2: Brückenkomparator Sitagliptin plus Metformin

- Lixisenatid-Seite: EFC10780
- Komparator-Seite: Arechavaleta 2011

In Tabelle 8 werden wesentliche Aspekte des Studiendesigns der 2 vom pU eingeschlossenen Studien dargestellt. In Tabelle 9 werden die in den Studien verwendeten Interventionen charakterisiert und Tabelle 10 zeigt die dazugehörigen wesentlichen Charakteristika der Patienten.

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich 2: Lixisenatid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimpirid) + Metformin

Studie	Studiendesign	Population	Vorbehandlung	Studiendauer
EFC10780	RCT, double dummy, doppelblind, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten (18– < 50 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert mindestens 1 Jahr vor Screening, HbA1c $\geq 7,0\%$ und $\leq 10\%$, BMI $\geq 30\text{ kg/m}^2$	Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag für mindestens 3 Monate vor Screening	24 Wochen, 3 Tage Nachbeobachtung
Arechavaleta 2011	RCT, doppelblind, parallel, aktiv kontrolliert, multinational, multizentrisch	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem Alter ≥ 18 Jahre und inadäquater glykämischer Kontrolle (HbA1c $\geq 6,5\%$ und $\leq 9,0\%$)	Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag	30 Wochen
BMI: Body-Mass-Index, N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich 2: Lixisenatid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

Studie	Intervention	Brückenkompator
EFC10780	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lixisenatid Titration (je 1-mal täglich): 10 µg für 1 Woche und 15 µg für 1 Woche, Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungsdauer ▪ Metformin stabile Dosis von ≥ 1500 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sitagliptin 100 mg/Tag (fixe Dosierung) ▪ Metformin stabile Dosis von ≥ 1500 mg/Tag
Arechavaleta 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glimepirid Initiale Dosis: 1 mg/Tag Diese konnte innerhalb der ersten 18 Wochen in Abhängigkeit von der selbstgemessenen Blutglukose auftitriert werden (gemäß Einschätzung des Arztes in 1-2 mg Schritten; Maximaldosis: 6 mg/Tag) ▪ Metformin ≥ 1500 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sitagliptin 100 mg/Tag (fixe Dosierung) ▪ Metformin ≥ 1.500 mg/Tag
RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich 2: Lixisenatid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

Studie Gruppe	N	HbA1c [%] MW (SD)	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	BMI [kg/m ²] MW (SD)
EFC10780					
Lixisenatid + M	158	8,3 (0,9)	42,7 (5,2)	65,2 / 34,8	36,8 (7,3)
Sitagliptin + M	161	8,3 (0,8)	43,4 (4,7)	54,7 / 45,3	36,8 (6,3)
Arechavaleta 2011					
Sitagliptin + M	516	7,5 (0,7)	56,3 (9,7)	45 / 55	29,7 (4,5)
Glimepirid + M	519	7,5 (0,8)	56,2 (10,1)	46,2 / 53,8	30,2 (4,4)
BMI: Body-Mass-Index; MW: Mittelwert; m: männlich; M: Metformin; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich					

Bei der EFC10780-Studie handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie mit einer Studiendauer von 24 Wochen. In die Studie wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 18 bis < 50 Jahren und einer bestehenden, stabilen Metformin-Behandlung (mindestens 1500 mg/Tag) rekrutiert. Eingeschlossen wurden übergewichtige Patienten mit einem BMI über 30 kg/m² und einem HbA1c-Wert von ≥ 7 % und ≤ 10 % zum Screeningzeitpunkt (Mittelwert zu Studienbeginn 8,3 % in beiden Behandlungsarmen). Die Studie EFC10780 schließt somit explizit junge,

übergewichtige Patienten ein. In der Studie wurde eine Behandlung mit Lixisenatid plus Metformin mit einer Behandlung von Sitagliptin plus Metformin verglichen. Alle eingesetzten Substanzen wurden dabei zulassungskonform angewendet.

Bei der Studie von Arechavaleta 2011 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie mit einer Studiendauer von 30 Wochen. In die Studie wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem Alter ≥ 18 Jahre eingeschlossen, die eine unzureichende Blutzuckerkontrolle ($\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ und $\leq 9,0\%$) unter einer stabilen Metformin-Behandlung (mindestens 1500 mg/Tag) aufweisen mussten. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn betrug ca. 56 Jahre. In der Studie wurde eine Behandlung mit Sitagliptin plus Metformin gegenüber einer Behandlung mit Glimpepid plus Metformin verglichen.

Die Patientenpopulationen in den beiden Studien EFC10780 und Arechavaleta 2011 unterscheiden sich deutlich voneinander (siehe Tabelle 10). Insbesondere die Unterschiede im mittleren HbA1c-Wert zum Screeningzeitpunkt (8,3 % in EFC10780 vs. 7,5 % in Arechavaleta 2011, jeweils in beiden Therapiearmen) führen dazu, dass die im indirekten Vergleich resultierenden Therapieeffekte nicht interpretierbar sind. So ist bei einem höheren Ausgangs-HbA1c-Wert eine vergleichsweise größere absolute Senkung möglich als von einem niedrigeren HbA1c-Ausgangswert. Dies zeigt sich auch beim Vergleich der durchschnittlichen HbA1c-Senkung durch den in beiden Studien verwendeten Brückenkompator Sitagliptin plus Metformin: Während die Therapie von Sitagliptin (100mg/Tag) plus Metformin (stabile Dosis von ≥ 1500 mg/Tag) in der Studie EFC10780 zu einer durchschnittlichen HbA1c-Senkung von 0,7 % (HbA1c zu Studienbeginn 8,1 %, HbA1c nach 24 Wochen 7,4 %) nach 24 Wochen führte, wurde über einen ähnlichen Zeitraum (30 Wochen) in Arechavaleta 2011 lediglich eine Senkung von ca. 0,4 % erreicht (HbA1c zu Studienbeginn 7,5 %, HbA1c nach 30 Wochen 7,1 %). Daran wird deutlich, dass die blutzuckersenkende Potenz von Lixisenatid (Studie EFC10780) und Glimpepid (Arechavaleta 2011) in diesen beiden Studien nicht verglichen werden kann. Es ist unklar, ob die durchschnittliche HbA1c-Senkung unter Lixisenatid und Glimpepid ähnlich gewesen wäre, wenn die Patienten in den beiden Studien von einem einheitlichen HbA1c-Wert gestartet wären.

Überdies sind die unterschiedlichen Hypoglykämie-Raten in den beiden Studien ein Indikator für die differierenden Patientenpopulationen: Während in der Studie Arechavaleta 2011 7 % der mit Sitagliptin plus Metformin behandelten Patienten eine symptomatische Hypoglykämie aufweisen, sind es in der Studie EFC10780 im entsprechenden Therapiearm nur 2 %.

In der Studie Arechavaleta 2011 lag zudem bei etwa 23 % der Patienten der HbA1c-Wert unter 7,0 % [9]. Für einen relevanten Teil der Patienten kann daher nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, die einer Therapieintensivierung bedurft hätte. Insbesondere bei diesen Patienten – die in der Studie EFC10780 explizit nicht eingeschlossen wurden – ist die Intensivierung der

blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden. Gerade in Bezug auf den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien sieht der pU jedoch einen Vorteil einer Behandlung von Lixisenatid plus Metformin gegenüber einer Behandlung von Sulfonylharnstoffen plus Metformin und leitet auf Basis dieser Ergebnisse einen Zusatznutzen für die Indikation ab. Unterschiede sind jedoch aufgrund der beschriebenen Differenzen im Ausgangs-HbA1c nicht sinnvoll interpretierbar.

Darüber hinaus unterscheiden sich die Populationen der beiden Studien deutlich hinsichtlich des mittleren Alters und BMIs. Während in der EFC10780-Studie explizit junge, übergewichtige Patienten eingeschlossen wurden (mittleres Alter: ca. 43 Jahre; mittlerer BMI: ca. 37 kg/m²), waren die Patienten in der Studie von Arechavaleta 2011 deutlich älter (mittleres Alter: ca. 56 Jahre) und leichter (mittlerer BMI: ca. 30 kg/m²).

Zusammenfassend ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich mit dem Brückenkompator Sitagliptin plus Metformin nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Kombination Lixisenatid plus Metformin zu treffen.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.2.1 des Dossiers und im Abschnitt 2.8.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Für die Fragestellung Lixisenatid plus Metformin liegen keine relevanten Daten vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Damit ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Lixisenatid plus Metformin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimpirid) plus Metformin). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab. Dieser leitet auf Grundlage eines indirekten Vergleiches einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Darüber hinaus beansprucht der pU für Patienten mit einem BMI über 30 kg/m² einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der von ihm definierten alternativen Vergleichstherapie Exenatide plus Metformin.

2.4 Fragestellung 2: Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lixisenatid (bis zum 13.03.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Lixisenatid (letzte Suche am 07.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Lixisenatid (letzte Suche am 11.03.2013)

Vom pU wurde durch die genannten Schritte der Informationsbeschaffung keine relevante Studie identifiziert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.8.2.1 sowie 2.8.2.3.1.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Für die beiden Fragestellungen 2a und 2b liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilpopulation 2a: Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]; Teilpopulation 2b: Humaninsulin ggf. plus Sulfonylharnstoff) nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Da keine relevante Studie für die beiden Fragestellungen 2a und 2b vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilpopulation 2a: Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]; Teilpopulation 2b: Humaninsulin ggf. plus Sulfonylharnstoff). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dieses Ergebnis entspricht dem Ergebnis des pU.

2.5 Fragestellung 3: Kombination Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lixisenatid (bis zum 13.03.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Lixisenatid (letzte Suche am 07.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Lixisenatid (letzte Suche am 11.03.2013)

Der pU hat seine Informationsbeschaffung auf eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie ausgerichtet (siehe Abschnitt 2.2). Aus den genannten Schritten der Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie für den Vergleich mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie identifiziert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.8.2.1 sowie 2.8.2.3.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)

Für die Fragestellung Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff liegen keine relevanten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin) vor. Damit ist der Zusatznutzen nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 3)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab. Der pU leitet auf Grundlage eines indirekten Vergleiches einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der von ihm definierten Vergleichstherapie ab.

2.6 Fragestellung 4: Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 4)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier (für Indikationen 4 und 5):

- Studienliste zu Lixisenatid (bis zum 13.03.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Lixisenatid (letzte Suche am 07.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Lixisenatid (letzte Suche 11.03.2013 in Studienregistern)

Quellen des pU im Dossier (für Indikation 5):

- Bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ICT (Humaninsulin): 3- bis 4-mal Normalinsulin plus 1- bis 2-mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin) (letzte Suche am 04.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ICT (Humaninsulin): 3- bis 4-mal Normalinsulin plus 1- bis 2-mal NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin) (letzte Suche am 04.02.2013)

Für die Indikation 4 (Lixisenatid plus Basalinsulin) hat der pU selbst keine Studien identifiziert. Für die Indikation 5 (Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin) legt er einen adjustierten indirekten Vergleich vor. In der Nutzenbewertung werden die Indikationen 4 und 5 gemeinsam betrachtet.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Direkte Vergleiche

Der pU legt in der Indikation Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin keine Studien zum direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

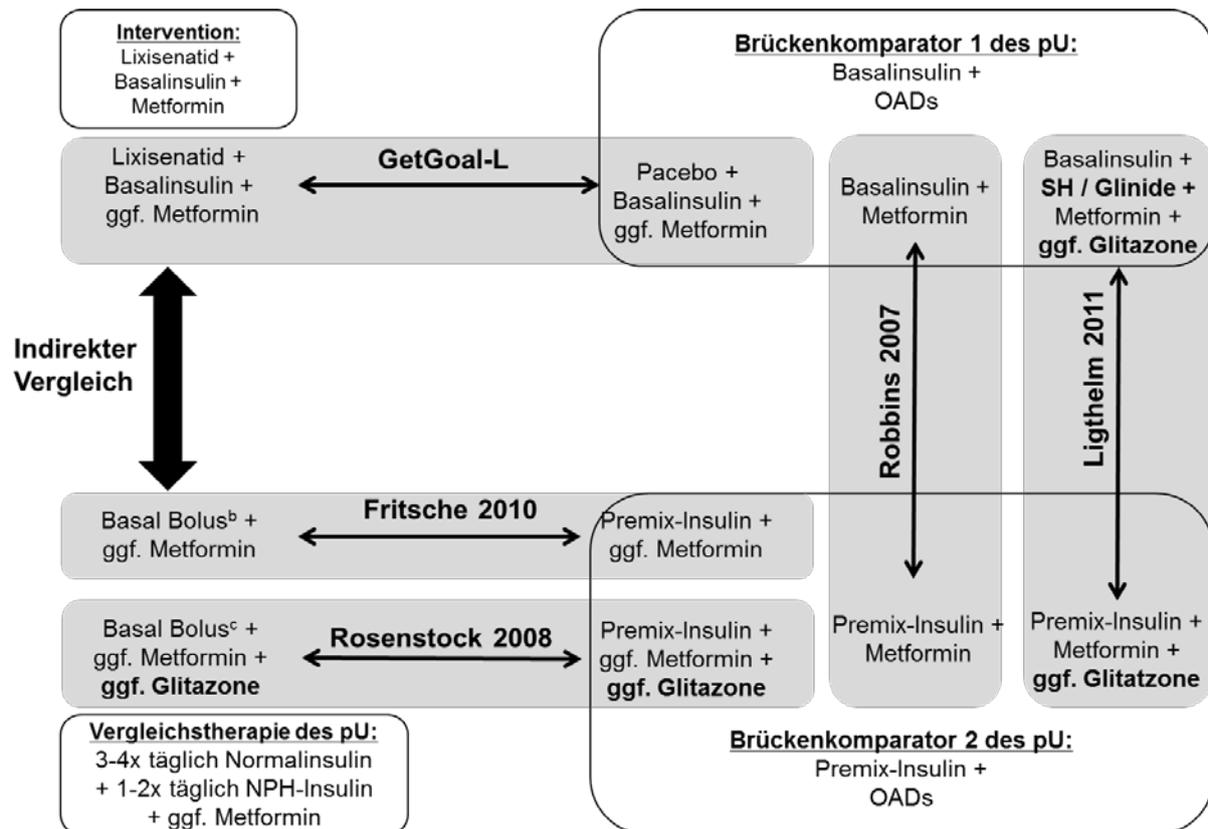
Indirekte Vergleiche

Der pU zieht 1 Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit Basalinsulin plus Metformin heran (GetGoal-L), um einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin) durchzuführen. Die Studie entspricht dabei prinzipiell den Einschlusskriterien für die Bewertung.

Im Rahmen einer bibliografischen Literaturrecherche zu Studien mit der Vergleichstherapie identifiziert der pU 4 Studien (Robbins 2007 [11], Ligthelm 2011 [12], Rosenstock 2008 [13],

Fritsche 2010 [14]). Aus diesen Studien wird über die Verkettung von 2 Brückenkomparatoren (1: Basalinsulin plus orale Antidiabetika, 2: Premix-Insulin plus orale Antidiabetika) ein indirekter Vergleich gegenüber der von ihm spezifizierten Vergleichstherapie (intensivierte konventionelle Insulin-Therapie ggf. plus Metformin) möglich.

Der pU präsentiert folgende Datenlage für seinen indirekten Vergleich (siehe Abbildung 2).



a: In dieser Studie haben 28,4 % bzw. 25,1 % der Patienten Glitazone (mit oder ohne Metformin) erhalten.

b: Insulin Glargin (1-mal täglich) plus Insulin Lispro (3-mal täglich)

c: Insulin Glargin (1-mal täglich) plus Insulin Glulisin (3-mal täglich)

OAD: Orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SH: Sulfonylharnstoffe

Abbildung 2: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich in der Indikation Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin (Fragestellung 5)

In Tabelle 11 werden wesentliche Aspekte des Studiendesigns der vom pU eingeschlossenen Studien dargestellt. In Tabelle 12 werden die in den Studien verwendeten Interventionen charakterisiert.

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Lixisenatid + Basalinsulin + ggf. Metformin vs. Humaninsulin + ggf. Metformin

Studie	Studiendesign; Studiendauer	Population	Vorbehandlung	Interventionen (N)
GetGoal-L	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch; 24 Wochen	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert mindestens 1 Jahr vor Screening mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA1c \geq 7,0 % und \leq 10 %) zum Screeningzeitpunkt	Stabile Dosis Basalinsulin ^a von mindestens 30 IE/Tag für mindestens 2 Monate vor Screening, ggf. Metformin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lixisenatid + Basalinsulin + ggf. Metformin (N = 329) ▪ Placebo + Basalinsulin + ggf. Metformin (N = 167)
Robbins 2007	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch; 24 Wochen	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (35–75 Jahre) mit einem HbA1c zwischen 6,5 % und 11 %	Metformin und/oder Sulfonylharnstoffe zusammen mit einer stabilen Dosierung von 0–2 Insulininjektionen innerhalb der letzten 3 Monate	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insulin Glargin + Metformin (N = 159) ▪ Premix-Insulin (Insulin Lispro Mix 50) + Metformin (N = 158)
Ligthelm 2011	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch; 24 Wochen	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit unzureichender glykämischer Kontrolle, HbA1c \geq 8 %, BMI \leq 45 kg/m ²	Insulin Glargin oder NPH-Insulin (1- bis 2-mal täglich) zusätzlich zu Metformin (\geq 1000 mg/Tag) \pm weitere orale Antidiabetika	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insulin Glargin + Metformin + Sulfonylharnstoff / Glinide + ggf. Glitazone (N = 143) ▪ Premix-Insulin (Biphasisches Insulin Aspart) + Metformin + ggf. Glitazone (N = 137)
Rosenstock 2008	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch; 24 Wochen	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 30–75 Jahren mit unzureichender glykämischer Kontrolle (HbA1c \geq 7,5 % und \leq 12,0 %)	Insulin Glargin für mind. 90 Tage (\geq 30 IE/Tag) in Kombination mit oralen Antidiabetika als Monotherapie, Zwei- oder Dreifachkombination (Sulfonylharnstoffe oder Glinide, Metformin und Glitazone)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Premix-Insulin (Insulin Lispro Mix 50) + ggf. Metformin + ggf. Glitazone (N = 187) ▪ Basal-Bolus-Therapie (Insulin Glargin + Insulin Lispro) + ggf. Metformin + ggf. Glitazone (N = 187)
Fritsche 2010	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch; 52 Wochen	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 seit \geq 5 Jahre im Alter von 18–75 Jahren; HbA1c 7,5 % – 11,0 %; BMI $<$ 38 kg/m ²	stabile Dosis eines Premix-Insulins (2-mal täglich) \pm Metformin für \geq 3 Monate vor dem Screening	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Premix-Insulin + ggf. Metformin (N = 157) ▪ Basal-Bolus-Therapie (Insulin Glargin und Insulin Glulisin) + ggf. Metformin (N = 153)
<p>a: Die Dosis durfte um höchstens \pm 20 % von der täglichen Dosis abweichen. BMI: Body-Mass-Index; IE: Internationale Einheit; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen: RCT, indirekter Vergleich: Lixisenatid + Basalinsulin + ggf. Metformin + vs. Humaninsulin + ggf. Metformin

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2
GetGoal-L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lixisenatid Titration (je 1-mal täglich): 10 µg für 1 Woche und 15 µg 1 Woche, Erhaltungsdosis 20 µg bis zum Ende der Behandlungsdauer ▪ Basalinsulin Dosis sollte unverändert fortgeführt werden ($\pm 20\%$) ▪ ggf. Metformin stabile Dosis von ≥ 1500 mg/Tag; betraf ca. 79 % der Patienten in beiden Therapiearmen <p>Zielwert: wurde für beide Therapiearme nicht explizit formuliert</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo
Robbins 2007	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Basalinsulin (Insulin Glargin) 1x täglich ▪ Metformin stabile maximal tolerierbare Dosis von 1000 mg bis 2000 mg/Tag <p>Zielwert^a: Nüchtern-Blutglukose $< 6,7$ mmol/L (< 120 mg/dl)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Premix-Insulin 2-mal täglich (50 % Insulin Lispro protamine Suspension und 50 % Insulin Lispro)^b <p>Zielwert^a: Nüchtern-Blutglukose $< 6,7$ mmol/L (< 120 mg/dl) und postprandiale Blutglukose $< 8,0$ mmol/L (< 144 mg/dl)</p>
Ligthelm 2011	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Basalinsulin (Insulin Glargin) 1-mal täglich ▪ Sulfonylharnstoff / Glinide ▪ Metformin (2000–2500 mg/Tag) ▪ ggf. Glitazone <p>Zielwert^a: Nüchtern-Blutglukose < 110 mg/dl</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Premix-Insulin 2-mal täglich (70 % lösliches Insulin Aspart und 30 % Protamin-gebundenes Insulin Aspart)
Rosenstock 2008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Premix-Insulin 3-mal täglich (50 % Insulin Lispro protamine Suspension und 50 % Insulin Lispro)^b ▪ ggf. Metformin (Dosierung unklar) ▪ ggf. Glitazone <p>Zielwert^a: präprandiale Blutglukose < 110 mg/dl^c</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Basal-Bolus-Therapie (Insulin Glargin [1-mal täglich] und Insulin Lispro [3-mal täglich])
Fritsche 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Premix-Insulin 2-mal täglich (NPH-Insulin + normal / schnell wirksames Insulin im Verhältnis 70/30 oder 75/25) ▪ ggf. Metformin, stabile Dosierung (ca. 58 %)^d <p>Zielwert^a: präprandiale Blutglukose ≤ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) und postprandiale Blutglukose ≤ 135 mg/dl ($\leq 7,5$ mmol/l)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Basal-Bolus-Therapie (Insulin Glargin [1-mal täglich] und Insulin Glulisin [3-mal täglich]) <p>Zielwert^a: Insulin Glargin: präprandiale Blutglukose ≤ 100 mg/dl ($\leq 5,6$ mmol/l) Insulin Glulisin: postprandiale Blutglukose ≤ 135 mg/dl ($\leq 7,5$ mmol/l)</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen: RCT, indirekter Vergleich: Lixisenatid + Basalinsulin + ggf. Metformin + vs. Humaninsulin + ggf. Metformin (Fortsetzung)

a: Die Insulindosierung war gemäß vorgegebenem Insulin-Titrationsschema an den gemessenen Blutglukose-Wert anzupassen (bis zur Erreichung des jeweils vorgegebenen Zielwertes).

b: Falls während der Studie der Zielwert der Nüchtern-Blutglukose nicht erreicht werden konnte, war es erlaubt, von Insulin Lispro mix 50/50 auf Insulin Lispro mix 75/25 umzustellen.

c: Es wurden 2 unterschiedliche Dosisanpassungsalgorithmen in der Studie verwendet: ein aggressiveres Anpassungsschema basierend auf den Plasmaglukosewerten sowie der täglichen Gesamtinsulindosierung; ein konservativeres Anpassungsschema basierte ausschließlich auf den Plasmaglukosewerten.

d: Anteil der Patienten mit einer Metformin-Behandlung zu Studienbeginn; die Metformin-Dosierung sollte bei Studieneintritt unverändert fortgeführt werden.

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die vom pU vorgelegten Studien sind aus folgenden Gründen nicht relevant.

In der Studie von **Ligthelm 2011** entspricht die Intervention durch den zusätzlichen Einsatz von Insulinsekretagoga (Sulfonylharnstoffe oder Glinide) und Glitazonen nicht der Vergleichstherapie in der GetGoal-L-Studie. Sie ist daher als Brückenkomparator ungeeignet [15].

In der Studie **Rosenstock 2008** entspricht die Intervention durch den zusätzlich erlaubten Einsatz von Glitazonen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und die Vergleichstherapie entspricht nicht dem Brückenkomparator 2 der Studie Robbins 2007. Es ist unklar, ob bzw. welche Wechselwirkung die zusätzliche Gabe von Glitazonen mit der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie hervorruft und wie groß der Einfluss dieser Wechselwirkung auf die Therapieeffekte ist. Die Glitazone unterliegen zudem aufgrund der Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses durch den G-BA einem Verordnungsabschluss [16]. Die Studie eignet sich folglich nicht für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin ggf. plus Metformin).

Es verbleiben somit die Studien **GetGoal-L**, **Robbins 2007** und **Fritsche 2010** für einen möglichen indirekten Vergleich. Die Studien können jedoch aus nachfolgenden inhaltlichen Gründen nicht im Rahmen eines indirekten Vergleiches miteinander verglichen werden.

In die 3 Studien wurden Patienten mit deutlich unterschiedlichen HbA1c-Ausgangswerten eingeschlossen. Dabei ist der HbA1c-Ausgangswert in der Studie von Robbins 2007 (mittlerer HbA1c 7,8 %) deutlich niedriger als die HbA1c-Ausgangswerte in den Studien GetGoal-L (mittlerer HbA1c 8,4 %) und Fritsche 2010 (mittlerer HbA1c 8,5 % [siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.8.1.4, S. 406 ff.]). Diese Unterschiede führen dazu, dass die im indirekten Vergleich resultierenden Therapieeffekte nicht interpretierbar sind. Durch die unterschiedlichen Ausgangs-HbA1c-Werte unterscheiden sich die jeweils eingeschlossenen Patienten zudem hinsichtlich des Hypoglykämierisikos. Dies zeigt sich auch bei Betrachtung der im Dossier des pU präsentierten Ergebnisse zum Endpunkt (jedwede) Hypoglykämien (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.8.3.1, S. 414 ff.). Während in der Studie GetGoal-L ca. 22 % der

Patienten unter einer Behandlung mit Basalinsulin ggf. plus Metformin eine Hypoglykämie aufweisen, sind es in der Studie von Robbins 2007 im entsprechenden Therapiearm ca. 48 %. Zusätzlich erschwerend kommt in dem vorgelegten indirekten Vergleich hinzu, dass die Operationalisierung einzelner Endpunkte in den unterschiedlichen Studien voneinander abweicht (z. B. Hypoglykämien). Die Definition hypoglykämischer Ereignisse hat einen großen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse, um subjektive und ungewollte Einflussnahmen zu reduzieren, und muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Analog zum Hypoglykämierisiko ist auch die mittlere Veränderung der HbA1c-Werte im indirekten Vergleich nicht interpretierbar, da abhängig von der Höhe des Ausgangs-HbA1c-Wertes ein unterschiedliches Potenzial zur Absenkung des HbA1c-Wertes gegeben ist. Vergleicht man die Behandlung mit Premix-Insulin ggf. plus Metformin in den Studien Robbins 2007 und Fritsche 2010, so zeigt sich das unterschiedliche Potenzial zur Absenkung des HbA1c-Wertes in Abhängigkeit vom Ausgangs-HbA1c-Wert (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.8.3.3, S. 428 ff.): In der Studie Robbins 2007 (Ausgangs-HbA1c-Wert: 7,8 %) führte eine Behandlung mit Premix-Insulin und Metformin nach 24 Wochen zu einer mittleren Senkung des HbA1c-Wertes von 0,7 Prozentpunkten, während der HbA1c-Wert in der Studie von Fritsche 2010 (Ausgangs-HbA1c-Wert: 8,5 %) nach 24 Wochen um 1 Prozentpunkt gesenkt wurde.

Überdies unterscheiden sich die Therapieziele in den Studien für den indirekten Vergleich (siehe Tabelle 12). In der GetGoal-L-Studie sind in beiden Therapiearmen keine Therapieziele genannt, d. h., die Optimierung der eingesetzten Therapieregimes war nicht darauf ausgerichtet, einen vorgegebenen Blutzuckerzielwert zu erreichen. Im Gegensatz dazu waren in den Studien von Robbins 2007 und Fritsche 2010 jeweils Therapieziele im normnahen Bereich in beiden Armen vorgegeben. Aufgrund der unterschiedlichen Ausgangs-HbA1c-Werte kann zum Einfluss der zielwertgerichteten Therapie auf die HbA1c-Wert-Verläufe keine konkrete Aussage getroffen werden. Es ist jedoch nicht sicher, dass die in den Studien beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffkombinationen zurückzuführen sind. Sie können auch allein durch die unterschiedlichen Therapiestrategien bedingt sein. Da für die Intervention (Lixisenatid plus Basalinsulin) in der Studie GetGoal-L kein Blutzuckerzielwert definiert wurde, jedoch für die zweckmäßige Vergleichstherapie (ICT ggf. plus Metformin) in der Studie von Fritsche 2010, stellt der indirekte Vergleich keinen Vergleich der beiden Wirkstoffkombinationen allein, sondern einen Vergleich zweier kombinierter Interventionen dar (Therapiestrategie plus Wirkstoffkombination).

Darüber hinaus unterscheiden sich die in den Studien GetGoal-L, Robbins 2007 und Fritsche 2010 eingeschlossenen Patienten auch hinsichtlich ihrer Vorbehandlung (siehe Tabelle 11). In der GetGoal-L-Studie und Fritsche 2010 waren Patienten eingeschlossen, die mit einer stabilen Dosierung eines Basalinsulins (mit oder ohne Metformin; GetGoal-L) bzw. einer Insulin-Therapie spezifiziert als Premix-Insulin (mit oder ohne Metformin; Fritsche 2010) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht hatten. Bei den Patienten in der Studie von

Robbins 2007 war hingegen eine unzureichende Behandlung mit einem Insulin nicht für alle eingeschlossenen Patienten gefordert. Aus der Publikation ist zudem ersichtlich, dass ein relevanter Anteil an Patienten (ca. 21 %) keine Vorbehandlung mit Insulin erhalten hatte und damit nicht der Zielpopulation entsprach [11]. Als orale Antidiabetika waren Metformin und / oder Sulfonylharnstoffe in der Vortherapie erlaubt. Aufgrund der differierenden Vorbehandlung ist folglich nicht auszuschließen, dass die in den Studien eingeschlossenen Patienten sich in unterschiedlichen Krankheitsstadien befinden, was zu unterschiedlichen Therapieeffekten in den Studien führen kann.

Insgesamt ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich nicht interpretierbar.

Weitere Untersuchungen

Der im Kapitel „weitere Untersuchungen“ angeführte nicht adjustierte Vergleich wurde vom pU nicht vollständig vorgelegt und wird daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.8.1 des Dossiers und im Abschnitt 2.8.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 4)

Für die Fragestellung Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin liegen keine relevanten Daten vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich. Damit ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 4)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab. Für die Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin (Fragestellung 4 des pU) legt der pU zwar auch selbst keine Daten vor und leitet keinen Zusatznutzen ab. Für die Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin (Fragestellung 5 des pU) leitet der pU jedoch auf Grundlage eines indirekten Vergleiches einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Lixisenatid ergibt sich im Vergleich zu den relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapien folgender Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 13: 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 	<p>Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Metformin ist in diesem Fall die gegenüber Humaninsulin vorzuziehende Option, sofern nach Fachinformation geeignet.)</p> <p>Humaninsulin ggf. plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
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
<p>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.</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.8.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Bestehender Zulassungsstatus von Lixisenatid

Lixisenatid ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung des 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 (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 der Fachinformation [3]).

Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation darf Lixisenatid aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos nicht in Kombination mit einem Basalinsulin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Gemäß der Beratungsanfrage des pU hat der G-BA für die verschiedenen Indikationen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Diese sind Tabelle 14 zu entnehmen. Ebenfalls in der Tabelle dargestellt sind die vom pU genannten Vergleichstherapien.

Tabelle 14: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Lixisenatid – Festlegung des G-BA und Angaben des pU

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Vergleichstherapie des pU
Lixisenatid plus Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonylharnstoff^a plus Metformin (Indikation 1a im Dossier des pU)^b ▪ Humaninsulin (NPH) plus Metformin (Indikation 1b im Dossier des pU)^c ▪ Exenatide plus Metformin (Indikation 7 im Dossier des pU)^d
Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulation 2a^e ▪ Teilpopulation 2b^f 	<p>Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Metformin ist in diesem Fall die gegenüber Humaninsulin vorzuziehende Therapieoption, sofern nach Fachinformation geeignet.)</p> <p>Humaninsulin ggf. plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p>	<p>Metformin plus Sulfonylharnstoff^a</p> <p>Humaninsulin (NPH) plus Sulfonylharnstoff^a</p>
Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin	Humaninsulin (NPH) plus Metformin plus Sulfonylharnstoff ^a
Lixisenatid plus Basalinsulin	Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin (Hinweis: gilt soweit Metformin nach Fachinformation geeignet ist)	ICT (Humaninsulin): 3- bis 4-mal täglich Normalinsulin plus 1- bis 2-mal täglich NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)
Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin	Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin	ICT (Humaninsulin): 3- bis 4-mal täglich Normalinsulin plus 1- bis 2-mal täglich NPH-Insulin (ggf. in Kombination mit Metformin)
Lixisenatid plus Basalinsulin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin ggf. in Kombination mit Metformin	Fragestellung nicht bearbeitet, da diese Kombination nicht zugelassen ist
<p>a: Keine Einschränkung auf die vom G-BA vorgegebenen Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid.</p> <p>b: Für Patienten, für die Sulfonylharnstoffe als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind.</p> <p>c: Für Patienten, für die Sulfonylharnstoffe aus Sicht des pU aufgrund einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind.</p> <p>d: Für Patienten mit einem BMI über 30 kg/m², da der pU für dieses Patientenkollektiv eine abweichende Vergleichstherapie (Exenatide plus Metformin) als notwendig erachtet.</p> <p>e: Patienten, für die Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist.</p> <p>f: Patienten, bei denen Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte konventionelle Insulin-Therapie; NPH: neutrales Protamin Hagedorn; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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.

2.8.1.1 Kombination Lixisenatid plus Metformin (Fragestellung 1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind inkonsistent. So gibt der pU an, der Entscheidung des G-BA bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]). Er nennt jedoch Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen als zweckmäßige Vergleichstherapie, ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid. Er begründet dies damit, dass durch die Eingruppierung der Sulfonylharnstoffe in eine Festbetragsgruppe von einer chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Vergleichbarkeit ausgegangen werden kann. Der pU argumentiert zudem, dass von pharmakologisch-therapeutischer Vergleichbarkeit von Wirkstoffen ausgegangen werden kann, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet besitzen. Die vom pU vorgebrachten Argumente belegen nicht die Gleichwertigkeit aller Sulfonylharnstoffe. Weder die Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe noch das gemeinsame Anwendungsgebiet sind darauf ausgerichtet, einen Nachweis der Gleichwertigkeit der Sulfonylharnstoffe untereinander zu erbringen. Der pU legt keine systematische Aufarbeitung der Evidenz zum Nachweis der Gleichwertigkeit der Sulfonylharnstoffe vor. Der Ausweitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (ohne Einschränkung auf Glibenclamid oder Glimepirid) wird nicht gefolgt.

Angabe einer alternativen Vergleichstherapie für Patienten mit Sulfonylharnstoff-Kontraindikationen oder -Unverträglichkeit

Aus Sicht des pU gibt es in dieser Indikation Patienten, für die eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht infrage kommen. Für diese Patientenpopulation nennt der pU Humaninsulin (NPH) plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Der pU beziffert den Anteil der Patienten mit Kontraindikationen und / oder Unverträglichkeiten gegenüber Sulfonylharnstoffen in der Indikation auf Basis einer IMS-Health-Datenerhebung auf 38,9 % [17]. Aus dieser Erhebung geht hervor, dass ein überwiegender Anteil an Patienten aufgrund von Gegenanzeigen – insbesondere Leber- und / oder Niereninsuffizienz – für die Sulfonylharnstofftherapie nicht infrage kommt [17]. Gemäß Fachinformation von Glibenclamid [10] und Glimepirid [18] gehören schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen zwar zu den absoluten Kontraindikationen, allerdings gelten diese Kontraindikationen auch für Metformin [19], sodass diese Patienten für das Anwendungsgebiet Lixisenatid plus Metformin ohnehin nicht geeignet sind. Für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sind

Sulfonylharnstoffe unter Einhaltung von Vorsichtsmaßnahmen (bspw. Dosisanpassungen) hingegen zugelassen [10,18].

Für die meisten vom pU aufgeführten Patientengruppen, für die eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen aus medizinischen Gründen nicht indiziert sei, gibt es gemäß Fachinformation keine Gegenanzeigen für eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen [10,18]. So besteht beispielsweise keine Kontraindikation für eine Therapieintensivierung mit Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit kardialen Ereignissen in der Anamnese. Das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität mit oder ohne Metformin ist zwar in Registerstudien und retrospektiven Analysen untersucht worden [5,20,21], gesicherte Daten dazu aus prospektiven, randomisierten kontrollierten Studien fehlen allerdings. Insgesamt ist die Evidenzgrundlage zu dieser Thematik (auch in Leitlinien [5,22]) unsicher, ansonsten hätte sich das Risikopotenzial der Sulfonylharnstoffe mit oder ohne Metformin in Form von Kontraindikationen oder Warnhinweisen in der Fachinformation der Sulfonylharnstoffe niedergeschlagen. Auch die vom pU genannten Patienten mit einer ausgeprägten Adipositas (BMI über 30 kg/m²) sind gemäß Fachinformation nicht von einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen ausgeschlossen. Der pU legt auch keine Begründung für die separate Betrachtung dieser Patientengruppe vor. Zwar kann die Anwendung von Sulfonylharnstoffen mit einer weiteren Gewichtszunahme einhergehen [10], allerdings liegen keine gesicherten Erkenntnisse darüber vor, ob und inwiefern sich dies auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt. Der pU selbst macht diesbezüglich keine Angaben. Auch bei Patienten über 75 Jahre können Sulfonylharnstoffe angewendet werden. Zwar wird für ältere Patienten darauf hingewiesen, dass die Einstellung besonders vorsichtig erfolgen soll. Dies bedeutet jedoch nicht, dass Sulfonylharnstoffe für solche Patienten nicht geeignet sind.

Insgesamt sind zwar Fallkonstellationen denkbar, in denen eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen plus Metformin nicht geeignet ist (z. B. Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoffe), die zweckmäßige Vergleichstherapie dient jedoch nicht dazu, alle Fallkonstellationen abzudecken, sondern sie soll für den überwiegenden Teil der Patienten in der jeweiligen Indikation zweckmäßig sein.

Dessen ungeachtet legt der pU keinerlei Daten zum Nachweis eines Zusatznutzens von Lixisenatid plus Metformin gegenüber der von ihm gewählten alternativen Vergleichstherapie vor.

Zusammenfassend wird die Gruppe der Patienten, die für eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen nicht infrage kommen, nicht als relevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet angesehen.

Angabe einer alternativen Vergleichstherapie für Patienten mit einem BMI über 30 kg/m²

Des Weiteren gibt es aus Sicht des pU in der Indikation Lixisenatid in Kombination mit Metformin eine Patientenpopulation, für die aufgrund eines massiven Übergewichts (BMI über 30 kg/m²) eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie (Exenatide plus Metformin) erforderlich sei (entspricht Indikation 7 im Dossier des pU). Er begründet dies insbesondere mit dem Therapiehinweis des G-BA zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Exenatide (28.11.2008) [16]. Dieser besagt, dass der Einsatz von Exenatide Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vorbehalten bleiben sollte, *„bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30 kg/m²) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist“*.

Dem Vorgehen des pU, eine Teilpopulation mit einem BMI über 30 kg/m² festzulegen, wird nicht gefolgt. Der Therapiehinweis reguliert, in welchen Einzelfällen die Exenatide-Gabe für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 geeignet ist. Diese Einzelfälle sind nicht allein durch das Kriterium BMI über 30 kg/m² charakterisiert, sondern es werden Patienten definiert, die neben einer Adipositas unzureichend unter Ausschöpfung einer oralen antidiabetischen Therapie eingestellt sind und zudem mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Insulinresistenz aufweisen. In seiner Operationalisierung dieser Teilpopulation berücksichtigt der pU jedoch lediglich das massive Übergewicht (BMI über 30 kg/m²) und nicht die weiteren Kriterien des Therapiehinweises [16]. Entsprechend sind auch in der direkt vergleichenden Studie, die der pU zur Ableitung eines Zusatznutzens für diese Teilpopulation heranzieht (GetGoal-X), nicht die im Therapiehinweis definierten Einzelfall-Patienten eingeschlossen. Vielmehr werden Patienten untersucht, die unter Metformin allein eine unzureichende Blutzuckerkontrolle hatten und noch keiner Insulin-Therapie unterzogen wurden. Die vom pU spezifizierte Patientenpopulation leitet sich überdies auch nicht aus dem Anwendungsgebiet von Lixisenatid ab [3]. Insgesamt legt der pU keine hinreichenden Gründe für eine separate Betrachtung der Patienten mit einem BMI über 30 kg/m² sowie für die Notwendigkeit einer abweichenden Vergleichstherapie (Exenatide plus Metformin) vor. Entsprechend wird auch die vom pU festgelegte Teilpopulation der Patienten mit einem BMI über 30 kg/m² nicht separat betrachtet. Ergänzend sei darauf verwiesen, dass die Gabe von Exenatide allein auf der Grundlage einer Adipositas auch in aktuellen Leitlinien nicht empfohlen wird [4,5].

Die für die Indikation Lixisenatid plus Metformin bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid] plus Metformin) ist gemäß Zulassung auch für adipöse Patienten (BMI über 30 kg/m²) geeignet. Entsprechend wird die vom pU für diese Patientenpopulation festgelegte Vergleichstherapie (Exenatide plus Metformin) nicht weiter kommentiert.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lixisenatid in der Kombination mit Metformin wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid] plus Metformin) herangezogen.
- Die vom pU angeführte Teilpopulation von Patienten, für die die Sulfonylharnstoffe als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid] plus Metformin) aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht infrage kommen, wird in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.
- Die vom pU abgeleitete Patientengruppe mit einem BMI über 30 kg/m² wird nicht als von der Fragestellung 1 abzugrenzende Teilpopulation betrachtet und daher nicht separat berücksichtigt.

2.8.1.2 Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung 2)

In der Indikation Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff werden 2 separate Teilpopulationen mit unterschiedlichen Vergleichstherapien berücksichtigt:

- Patienten, für die Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist (Teilpopulation 2a), und
- Patienten, bei denen Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit ungeeignet ist (Teilpopulation 2b).

Die jeweilige Vergleichstherapie wird im Folgenden daher auch separat kommentiert.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Teilpopulation 2a)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind inkonsistent. So gibt der pU an, der Entscheidung des G-BA bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]). Er nennt jedoch Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen als zweckmäßige Vergleichstherapie, ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid (wie auch in der Fragestellung 1). Der Begründung des pU zu dieser Ausweitung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.8.1.1).

Angaben zur alternativen Vergleichstherapie (Teilpopulation 2b)

Aus Sicht des pU gibt es eine Patientenpopulation, bei der die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (speziell die Komponente Metformin) nicht angewendet werden kann. Die eingeschränkte Anwendung von Metformin bezieht der pU hauptsächlich auf die in der Fachinformation von Metformin beschriebenen Kontraindikationen (Nierenversagen, eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Kreatininclearance < 60ml/min) und auf Metformin-Unverträglichkeiten. In seiner Argumentation weist der pU mit Bezug auf verschiedene

Leitlinien darauf hin, dass ein originärer Therapiebeginn mit einem Sulfonylharnstoff nur dann empfohlen wird, wenn eine Kontraindikation für Metformin vorliegt [4,23,24]. Der pU leitet daraus ab, dass eine Therapieeskalation bei unzureichender Blutzuckereinstellung unter Sulfonylharnstoff nicht aus Metformin bestehen kann.

Der Argumentation des pU wird gefolgt. So ist es sinnvoll, die Patientengruppe mit einer Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation als separate Teilpopulation in diesem Indikationsgebiet zu betrachten. Aus Verordnungsdaten geht hervor, dass ca. 83 % der Patienten in der Monotherapie Metformin erhalten [25]. Daraus lässt sich ableiten, dass ein Großteil der Patienten in der Monotherapie leitlinienkonform mit Metformin behandelt wird und Sulfonylharnstoffe eher nachrangig verordnet werden (vermutlich größtenteils erst nach dem Auftreten einer Metformin-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation).

Für die Patienten, bei denen Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder einer Kontraindikation nicht infrage kommt, nennt der pU Humaninsulin (NPH) plus Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU bezieht sich dabei auf den Hinweis des G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet: „Metformin ist in diesem Fall die gegenüber Humaninsulin vorzuziehende Therapieoption, sofern nach Fachinformation geeignet“ [6]. Humaninsulin wird insbesondere auch in Leitlinien als alternative Option bei Metformin-Unverträglichkeit mit Nutznachweis genannt [5]. Der Wahl von Humaninsulin plus Sulfonylharnstoffe als alternative Vergleichstherapie wird gefolgt, wobei allerdings auch eine alleinige Gabe von Humaninsulin medizinisch sinnvoll ist. Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nur bedingt: Er benennt Sulfonylharnstoff plus Humaninsulin (NPH) als zweckmäßige Vergleichstherapie und schränkt die Humaninsulin-Gabe folglich auf ein Basalinsulin (NPH) ein. Die alleinige Gabe eines Basalinsulins (ggf. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) bildet jedoch nur einen Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und es sind weitere Therapie-Schemata als zweckmäßige Vergleichstherapie sinnvoll und möglich. Es ist zudem beim Studieneinschluss darauf zu achten, dass keine strikten Vorgaben hinsichtlich des Insulintyps, der Insulindosis und des Therapieregimes gemacht werden und eine patientenindividuelle Anpassung in den potenziell relevanten Studien erlaubt ist (einschließlich eines Wechsels des Insulintyps und -regimes).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff wird für Teilpopulation 2a die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid]) herangezogen.
- Die Patientenpopulation mit Metformin-Unverträglichkeiten oder -Kontraindikationen wird als relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet (Teilpopulation 2b). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die aus den Beratungsunterlagen des G-BA ableitbare Therapie mit Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Sulfonylharnstoffen) angesehen.

2.8.1.3 Kombination Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung 3)

Der pU nennt eine basalunterstützte orale Therapie (BOT) als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Indikation. Er spezifiziert diese als eine Behandlung mit Basalinsulin unterstützt durch die beiden oralen Antidiabetika Metformin und Sulfonylharnstoff. Damit weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab, der Humaninsulin plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt.

Der pU begründet seine Wahl damit, dass das von ihm vorgeschlagene Therapieschema im Versorgungsalltag häufig anzutreffen ist und sich die Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Wirkmechanismen gut ergänzen. In seiner Argumentation bezieht sich der pU auf verschiedene Leitlinien [23,24], in denen eine BOT erst nach dem Versagen von 2 oralen Antidiabetika empfohlen wird. In beiden vom pU aufgeführten Leitlinien wird die BOT jedoch dahin gehend spezifiziert, dass als Kombinationspartner des Basalinsulins insbesondere Metformin (und nicht die Kombination aus 2 oralen Antidiabetika) empfohlen wird. Weitere Leitlinien stehen einer Kombination aus 3 und mehr Wirkstoffen sogar eher kritisch gegenüber und sehen das Sicherheitsprofil durch steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) eingeschränkt [5,22]. Der pU legt keine systematische Suche nach Evidenz vor, um den Nutzen der genannten alternativen Vergleichstherapie in der Indikation nachzuweisen. Dies ist jedoch eine notwendige Voraussetzung bei der Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie [1].

Der pU führt weiter aus, dass auch das Studienprogramm zu Lixisenatid aufgrund der in Leitlinien empfohlenen Therapieeskalation nach Versagen von 2 oralen Antidiabetika ausschließlich als Therapieintensivierung (d. h. als „add-on“-Gabe zu Metformin plus Sulfonylharnstoff) durchgeführt wurde. Die Auswahl von Studien mit Basalinsulin plus Metformin und Sulfonylharnstoff ist aus Sicht des pU daher notwendig, um einen fairen und objektiven (indirekten) Vergleich zu garantieren. Dieser Argumentation des pU wird nicht gefolgt, da sich die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht danach richtet, welche Interventionen in den verfügbaren Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich eingesetzt wurden. Zudem kann die Eskalation einer antidiabetischen Therapie (nach Versagen von 2 oralen Antidiabetika) auch einen Austausch einzelner Therapie-Komponenten beinhalten. Eine Fortführung der Vortherapie ist nicht zwingend notwendig.

Zusammenfassend wird dem Vorgehen des pU hinsichtlich der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gefolgt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lixisenatid in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin) herangezogen.

2.8.1.4 Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin (Fragestellung 4)

Der pU betrachtet die Indikationen 4 (Lixisenatid plus Basalinsulin) und 5 (Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin) in seinem Dossier getrennt. Die beiden Indikationen werden demgegenüber in der Nutzenbewertung zusammengefasst (siehe Abschnitt 2.2). Da der pU für beide Indikationen dieselbe Vergleichstherapie heranzieht, kann an dieser Stelle auch eine gemeinsame Kommentierung erfolgen.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie die intensivierte konventionelle Insulin-Therapie (ICT) bestehend aus einem Basal- und einem Bolusinsulin, ggf. in Kombination mit Metformin. Er spezifiziert diese als eine 3- bis 4-mal tägliche Gabe eines Normalinsulins in Kombination mit einer 1- bis 2-mal täglichen Gabe eines NPH-Insulins. Der pU folgt damit nur bedingt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, der eine Therapie mit Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Metformin) benennt, die somit breiter gefasst ist.

Mit seiner Spezifizierung auf eine intensivierte konventionelle Insulin-Therapie lässt der pU weitere Möglichkeiten der Insulinoptimierung (z. B. die konventionelle Insulin-Therapie [z. B. Premix-Insulin-Therapie], basalunterstützte orale Therapie [BOT]) außer Acht. Als Begründung für seine Wahl führt der pU an, dass in der Indikation Lixisenatid plus Basalinsulin (Indikation 4) sowie auch in der Indikation Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin (Indikation 5) eine vorherige ungenügende Einstellung mit einem Basalinsulin erfolgt sein muss. Die zweckmäßige Vergleichstherapie kann aus seiner Sicht daher in diesem Fall keine basalunterstützte orale Therapie sein. Dieser Argumentation wird allerdings nicht gefolgt, da eine Intensivierung der Therapie mit einem oralen Antidiabetikum als mögliche Therapieoption nach Versagen einer alleinigen Basalinsulin-Therapie patientenindividuell angezeigt und medizinisch sinnvoll sein kann. Des Weiteren begründet der pU die Nichteignung einer konventionellen Insulin-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie damit, dass in Leitlinien die konventionelle Insulin-Therapie nur im Falle einer Nichtdurchführbarkeit der bevorzugten Kombination aus kurzwirksamen und langwirksamen Insulin (ICT) angewendet wird. Entsprechende Zitate liefert er dazu jedoch nicht. In aktuellen Leitlinien werden jedoch beide Therapieregimes gleichermaßen empfohlen und die Entscheidung, welches Therapieregime für welchen Patienten geeignet ist, ist jeweils patientenindividuell zu treffen [5,23].

Folglich kommen neben der ICT weitere Insulin-Therapieschemata als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Wichtig bei der Anwendung verschiedener Insulin-Therapieschemata im Rahmen von klinischen Studien ist die Möglichkeit der Therapie-Optimierung auf patientenindividueller Basis (inklusive Wechsel des Therapietyps und -regimes).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin (Fragestellung 4) wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Metformin) herangezogen.

2.8.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.8.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Da der pU die Fragestellung und die Einschlusskriterien für die verschiedenen Indikationen im Wesentlichen gemeinsam betrachtet, werden diese auch gemeinsam kommentiert. Spezifische Ausführungen des pU zu einzelnen Indikationen werden dabei gesondert betrachtet.

Population

Der pU definiert die Population über alle Fragestellungen hinweg gemäß Fachinformation als erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit einer blutzuckersenkenden Therapie mit oralen Antidiabetika bzw. Basalinsulin unzureichend therapiert sind [3]. Darüber hinaus spezifiziert er die Population in der jeweiligen Indikation dahin gehend, dass die aktuelle antihyperglykämische Therapie diejenige sein muss, mit der Lixisenatid in der jeweiligen Indikation kombiniert wird. Schließlich schließt der pU explizit Patienten aus, bei denen aufgrund der Patientencharakteristika (z. B. Ethnie) eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die durchzuführende Nutzenbewertung aus seiner Sicht nicht möglich ist. Diesem Ausschlusskriterium wird nicht gefolgt, da der pU für die genannten Patientencharakteristika nicht nachweist, dass entsprechende Studien für die Nutzenbewertung ungeeignet sind.

Kombination Lixisenatid plus Metformin (Fragestellung 1)

In der Indikation Lixisenatid plus Metformin unterscheidet der pU zwischen 3 Teilpopulationen und bestimmt für diese Teilpopulationen abweichende Vergleichstherapien:

- a) Patienten, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimепirid] plus Metformin) geeignet ist (entspricht Indikation 1a im Dossier des pU).
- b) Patienten, für die Sulfonylharnstoffe als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind und für die aus Sicht des pU eine abweichende Vergleichstherapie (Humaninsulin [NPH] plus Metformin) notwendig ist (entspricht Indikation 1b im Dossier des pU).
- c) Patienten mit einem BMI über 30 kg/m², für die der pU Exenatide plus Metformin als Vergleichstherapie festlegt (entspricht Indikation 7 im Dossier des pU).

Der Aufteilung des Anwendungsgebiets durch den pU in die unter b) und c) genannten Teilpopulationen wird nicht gefolgt. Eine detaillierte Begründung ist Abschnitt 2.8.1.1 zu entnehmen. Beide Teilpopulationen werden in der Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung 2)

Der pU unterscheidet in der Fragestellung 2 (Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff) zwischen mehreren Teilpopulationen und bestimmt für diese Teilpopulationen abweichende Vergleichstherapien:

- a) Patienten, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (Metformin plus Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid]) geeignet ist (entspricht Indikation 2a im Dossier des pU).
- b) Patienten, für die Metformin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist und für die folglich eine abweichende Vergleichstherapie (Humaninsulin [NPH] plus Sulfonylharnstoffe) notwendig ist (entspricht Indikation 2b im Dossier des pU).

Wie in Abschnitt 2.8.1.2 dargelegt, wird der Aufteilung des Anwendungsgebietes durch den pU gefolgt, jedoch für Teilpopulation 2b mit einer anderen Vergleichstherapie.

Intervention

Als Einschlusskriterium zur Identifizierung relevanter Studien wird eine Lixisenatid-Dosis von 20 µg (subkutan, einmal täglich) angegeben. Dies entspricht der zugelassenen Erhaltungsdosis von Lixisenatid. Der pU definiert zudem Therapieregimes außerhalb der Zulassung von Lixisenatid allgemein als Ausschlusskriterium. Für den Studieneinschluss wird jeweils überprüft, ob die Dosisanpassung von Lixisenatid zulassungskonform war.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine ausführliche Kommentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Abschnitt 2.8.1.

Studiendauer

Der pU legt eine Studiendauer von 20 bis 30 Wochen fest und begründet dies mit der primären Studiendauer von 24 Wochen der Studien des GetGoal-Programms. Durch den vorgegebenen Zeitraum von 20 bis 30 Wochen sieht er eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse für die indirekten Vergleiche gegeben.

Dem Vorgehen des pU, Studien mit einer Dauer unterhalb von 24 Wochen einzuschließen, wird nicht gefolgt. Eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen ist notwendig, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können. Dies entspricht der von der EMA empfohlenen Mindeststudiendauer für

konfirmatorische Studien von 6 Monaten für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus [26]. Dessen ungeachtet sei darauf hingewiesen, dass vom pU keine Studie vorgelegt wurde, die allein wegen einer zu kurzen Studiendauer als nicht relevant angesehen wurde.

Überdies sieht die EMA eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate als wünschenswert an, um Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels über einen längeren Zeitraum zu überprüfen. Dementsprechend wird auch der Begrenzung der Studiendauer auf höchstens 30 Wochen nicht gefolgt – dies gilt zumindest für direkt vergleichende Studien. Im Rahmen eines indirekten Vergleiches kann jedoch eine Anpassung der Studiendauer an die Studiendauer der Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchaus sinnvoll sein, da die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse insbesondere in der vorliegenden Indikation von der Studiendauer abhängt. Ungeachtet seiner selbst gewählten maximalen Studiendauer von 30 Wochen, schließt der pU jedoch eine 52-Wochen-Studie für den indirekten Vergleich ein (Fritsche 2010 [14]; Indikation 5).

In die vorliegende Nutzenbewertung werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen eingeschlossen. Für indirekte Vergleiche wird die Ähnlichkeit der Studiendauer als ein Eignungskriterium überprüft.

2.8.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und –analyse

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.1 bis 4.2.5.2 des Dossiers.

Da für keine der vom pU betrachteten Indikationen in der Nutzenbewertung relevante Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitte 2.3.1 bis 2.6.1 und 2.8.2.3), sind auch die gemachten Ausführungen des pU zu den Studienergebnissen nicht relevant. Die Angaben des pU zu den Punkten Studiendesign, Patientencharakteristika, Endpunkte und Verzerrungspotenzial werden daher nicht weiter kommentiert.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.3 bis 4.2.5.6 des Dossiers.

Da für keine der vom pU betrachteten Indikationen in der Nutzenbewertung relevante Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitte 2.3.1 bis 2.6.1 sowie 2.8.2.3), sind auch die Ausführungen des pU zu den statistischen Methoden nicht relevant. Die Angaben des pU zu den Punkten Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen und Subgruppen werden daher nicht weiter kommentiert.

Die Methodik, die der pU für die Durchführung seiner adjustierten und nicht adjustierten indirekten Vergleich angewendet hat, wird dessen ungeachtet nachfolgend kurz skizziert und kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Die vom pU durchgeführten indirekten Vergleiche folgen dem methodischen Ansatz von Bucher [27]. Hierbei wird aus Effekten, die beim Vergleich der Verum- oder Kontrollbehandlung mit derselben gemeinsamen Vergleichsbehandlung (Brückenkomparator) beobachtet werden, der eigentlich interessierende Effekt von Verum- vs. Kontrollbehandlung berechnet. Falls die Effekte von Kontroll- vs. Vergleichsbehandlung oder Verum- vs. Vergleichsbehandlung in mehreren Studien untersucht werden, kann ein gemeinsamer Effekt für den jeweiligen Vergleich als gepoolter Effekt einer Meta-Analyse berechnet werden. Dieser gepoolte Effekt wird anschließend für den indirekten Vergleich herangezogen. Für diese Situationen werden in der Fragestellung 1 (Lixisenatid plus Metformin) Ergebnisse präsentiert. Ebenso ist es im Rahmen einer Erweiterung der Bucher-Methode möglich [28], statt einen Brückenkomparator 2 (oder mehr) Brückenkomparatoren zu betrachten, wenn auch diese Behandlungen direkt verglichen wurden. Der indirekte Vergleich stellt dann eine Verkettung mehrerer direkter Vergleiche dar und ist durchführbar, wenn für die Vergleiche Verum- vs. Brückenkomparator 1, Brückenkomparator 1 vs. Brückenkomparator 2 und Brückenkomparator 2 vs. Kontrollbehandlung Effekte aus direkt vergleichenden Studien vorliegen. Für diese Situationen werden in der Indikation 5 (Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin) Ergebnisse präsentiert. Der methodische Ansatz des pU zur Durchführung des indirekten Vergleiches ist ausreichend präzise formuliert. Dieser Methodik wird gefolgt.

Nicht adjustierte indirekte Vergleiche

Darüber hinaus führt der pU in den Indikationen 3 und 5 (Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff und Lixisenatid plus Basalinsulin plus Sulfonylharnstoff) einen nicht adjustierten indirekten Vergleich im Kapitel „weitere Untersuchungen“ durch, indem er Effekte unter Verwendung einzelner Studienarme aus verschiedenen Studien berechnet. Die Resultate stellen jedoch keine validen Effektschätzer dar, da zwischen diesen Studienarmen keine Randomisierung erfolgte und die Strukturgleichheit damit nicht sichergestellt ist [15,29,30]. Der methodische Ansatz ist somit nicht geeignet, um mit ausreichender Ergebnissicherheit einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten zu können.

2.8.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend je Fragestellung in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.2.3.1 Kombination Lixisenatid plus Metformin (Fragestellung 1)

2.8.2.3.1.1 Informationsbeschaffung (Fragestellung 1)

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.2.1 sowie Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienliste des pU

Der pU benennt in seinen Studienlisten 23 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, von denen er 2 placebokontrollierte Studien als relevant für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet (GetGoal-X, EFC10780).

Es ergibt sich aus den weiteren vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Lixisenatid war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Trotzdem hat der pU eine bibliografische Literaturrecherche zu Lixisenatid durchgeführt. Mit dieser Recherche hat er keine Publikationen zu Lixisenatid identifiziert. Die dargestellte bibliografische Literaturrecherche wurde nicht überprüft, da sie nicht gefordert war.

Studienregister

Der pU führte die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch. Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel.

Zusammenfassung

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde für die vorliegende Nutzenbewertung keine direkt vergleichende relevante Studie identifiziert. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde daher verzichtet.

Studien zu indirekten Vergleichen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bibliografische Literaturrecherche

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE sowie der Cochrane Library in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So hat der pU die Suchen mit dem Freitextbegriff „diabetes mellitus, type 2“ stark eingeschränkt, sodass weitere passende Begriffe wie z. B. „type 2 diabetes“ nicht mitgesucht wurden.

Des Weiteren hat der pU die angegebenen Suchfilter für MEDLINE und EMBASE nicht adäquat für die verwendeten Suchoberflächen übersetzt. So durchsucht der pU beispielsweise in MEDLINE den Begriff „randomized“ nur im Titel und Abstract, obwohl die angegebene Publikation von Wong 2006 [31] das .mp-Feld angibt.

Bei der Dokumentation der Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich Inkonsistenzen bei der Gesamttrefferzahl und der Anzahl der ausgeschlossenen Referenzen. So wird im Fließtext des Ergebnisteils (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.2.1.2) eine Gesamttrefferzahl von 965 genannt, im Flowchart und im Anhang 4-A ergeben sich jedoch 1308 Treffer. Im Flowchart und im Anhang 4-A werden 12 mit Ausschlussgrund ausgeschlossene Referenzen benannt, im Fließtext jedoch 51.

Studienregister

Die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern zu indirekten Vergleichen wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich folgende Mängel:

In ClinicalTrials.gov sowie im ICTRP Search Portal wurde der Begriff „Diabetes mellitus, Type 2“ im Condition-Feld gesucht. Das hat zur Folge, dass Studien, die im Condition-Feld den Eintrag „diabetes“ haben, nicht gefunden werden.

Des Weiteren ist die verwendete Suchsyntax im ICTRP Search Portal sehr umfangreich. Die Erfahrungen zeigen, dass das Studienregister bei solch komplexen Suchanfragen Fehler produziert und nicht mehr zuverlässig arbeitet. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU ergab 57 Studien, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 251. Somit ist nicht klar, ob die Suchstrategie fähig war, alle relevanten Studien zu finden.

Erhebliche Abweichungen ergaben sich bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für ClinicalTrials.gov. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU ergab 230 Studien, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 185. Diese Differenz ist nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum vom 28.01.2013 (Suche des pU) bis 27.03.2013 (eigene Suche) nur 1 neuen Eintrag ergab.

Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Mängel in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den indirekten Vergleich unvollständig ist.

Da der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich jedoch ungeeignet war, wurde auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools verzichtet.

2.8.2.3.1.2 Studienpool (Fragestellung 1)

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.2.1 sowie Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Direkte Vergleiche

Direkt vergleichende Studien zwischen Lixisenatid und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid oder Glimepirid] plus Metformin) legt der pU nicht vor.

Indirekter Vergleich 1 (Brückenkompator Exenatide plus Metformin)

Auf der Lixisenatid-Seite schließt der pU 1 placebokontrollierte Zulassungsstudie ein (GetGoal-X). Die Studie ist prinzipiell für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Auf der Komparator-Seite identifiziert der pU über eine bibliografische Literaturrecherche 2 potenziell relevante Studien für den indirekten Vergleich (Derosa 2010 [7]; Derosa 2011 [8]). Beide Studien sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Eine ausführliche Erläuterung der Ausschlussgründe ist Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Der pU hat darüber hinaus eine weitere potenziell relevante Studie für den indirekten Vergleich identifiziert (Gallwitz 2012 [32]; siehe Modul 4, Anhang 4C, S. 507). Diese Studie, die Ergebnisse nach bis zu 48 Monaten berichtet, schließt der pU jedoch aufgrund der Studiendauer aus, da ein indirekter Vergleich mit der GetGoal-X-Studie (Studiendauer 24 Wochen) nicht sinnvoll sei. Dieser Begründung wird gefolgt.

Indirekter Vergleich 2 (Brückenkompator Sitagliptin plus Metformin)

Auf der Lixisenatid-Seite schließt der pU 1 placebokontrollierte Zulassungsstudie ein (EFC10780). Die Studie entspricht den Ein- und Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung und ist somit prinzipiell für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Auf der Komparator-Seite identifiziert der pU die Studie Arechavaleta 2011 [9]. Auch diese entspricht den Ein- und Ausschlusskriterien für die Nutzenbewertung. Dennoch ist ein indirekter Vergleich auf Basis dieser beiden Studien nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet, da in den Studien unterschiedliche Patientenpopulationen eingeschlossen wurden. Eine ausführliche Erläuterung ist Abschnitt 2.3.1 zu entnehmen.

Zusammenfassung

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens der Kombination Lixisenatid plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) geeignet.

2.8.2.3.2 Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung 2)

2.8.2.3.2.1 Informationsbeschaffung (Fragestellung 2)

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.4.1, 4.3.2.5.1 sowie Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste 23 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, von denen er keine Studie für die vorliegende Fragestellung als relevant erachtet – weder für Teilpopulation 2a noch für Teilpopulation 2b. Der pU selbst identifiziert in seinem Dossier zwar eine Studie (GetGoal-S), in der einige Patienten mit der relevanten Intervention (Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff) behandelt wurden, jedoch schließt er diese Studie nicht in seine Nutzenbewertung ein (siehe auch Abschnitt 2.8.2.3.2.2).

Es ergibt sich aus den weiteren vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregister

Eine ausführliche Kommentierung findet sich in Abschnitt 2.8.2.3.1

Studien zu indirekten Vergleichen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Teilpopulation 2a

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichenden Studien zu Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff vorlagen, hatte der pU einen indirekten Vergleich vorgesehen.

Der pU gibt an, dass ein indirekter Vergleich aufgrund fehlender Studien nicht möglich war, und hat auf die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Suche in Studienregistern verzichtet.

Teilpopulation 2b

Der pU gibt bei Patienten mit Kontraindikationen und / oder Unverträglichkeit gegen Metformin eine Vergleichstherapie mit Humaninsulin (NPH) plus Sulfonylharnstoff an. Diese Teilpopulation wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.8.1.2). Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichenden Studien vorlagen, hatte der pU einen indirekten Vergleich vorgesehen.

Der pU führt jedoch an, dass ein indirekter Vergleich aufgrund fehlender Studien nicht möglich war, und hat auf die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Suche in Studienregistern verzichtet.

2.8.2.3.2.2 Studienpool (Fragestellung 2)

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.4.1, 4.3.2.5.1 sowie Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Direkte Vergleiche

Teilpopulation 2a

Der pU legt keine relevante Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) vor.

Teilpopulation 2b (Patienten mit Kontraindikationen und / oder Unverträglichkeit gegen Metformin)

Der pU legt keine relevante Studie gegenüber der alternativen Vergleichstherapie (Humaninsulin ggf. plus Sulfonylharnstoff) für Patienten mit Kontraindikationen und / oder Unverträglichkeit gegen Metformin vor.

Indirekte Vergleiche

Teilpopulation 2a

Der pU identifiziert in seinem Dossier eine placebokontrollierte Studie (GetGoal-S), in der ein Teil der Patienten die relevante Intervention (Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff) erhielt. Der pU schließt diese Studie jedoch nicht in seine Bewertung ein, da weniger als 20 % der eingeschlossenen Patienten in beiden Studienarmen die Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff erhielten (Lixisenatid-Arm: 88 von 574 Patienten; Placebo-Arm: 46 von 285 Patienten; Gesamtpopulation: 859 Patienten). Der pU schätzt die Aussagesicherheit der Ergebnisse dieser zahlenmäßig kleinen Subpopulation als äußerst gering ein. Er bezieht sich dabei auch auf die Allgemeinen Methoden 4.0 des IQWiG [33]. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt und eine entsprechende Aussage ist auch den Allgemeinen Methoden 4.0 des IQWiG nicht zu entnehmen. Es ist zwar richtig, dass Subgruppenanalysen ggf. mit einer niedrigeren Ergebnissicherheit einhergehen und mit Vorsicht interpretiert werden müssen, allerdings können sie dennoch wissenschaftliche Evidenz für die Nutzenbewertung liefern. Der Umfang der Subgruppe ist nicht per se als Ausschlussgrund zu betrachten.

Teilpopulation 2b (Patienten mit Kontraindikationen und / oder Unverträglichkeit gegen Metformin)

Auch für die Teilpopulation 2b schließt der pU die GetGoal-S-Studie aus den oben genannten Gründen aus.

Dabei bezieht er sich auf dieselben Patienten an, die er auch für die Teilpopulation 2a herangezogen hätte (alle Patienten mit Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff). Die Patienten in der Teilpopulation 2b müssten sich jedoch durch Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Metformin von denjenigen Patienten in der Teilpopulation 2a unterscheiden. Dazu macht der pU allerdings keine Angaben.

Zusammenfassung

Der pU legt für die beiden relevanten Teilpopulationen 2a und 2b keine relevanten Studien für einen direkten Vergleich vor. Für den indirekten Vergleich liegen ebenfalls keine relevanten Daten vor, da der pU selbst eine für den indirekten Vergleich potenziell geeignete Studie (GetGoal-S) aus der Nutzenbewertung ausschließt und folglich keinen indirekten Vergleich durchführt.

2.8.2.3.3 Kombination Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung 3)

2.8.2.3.3.1 Informationsbeschaffung (Fragestellung 3)

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.6.1 sowie Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichenden Studien zu Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff vorlagen, hatte der pU einen indirekten Vergleich vorgesehen. Der pU weicht jedoch von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und benennt Humaninsulin (NPH) plus Metformin plus Sulfonylharnstoff. Dieser Abweichung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.8.1.3).

Die Informationsbeschaffung des pU ist deshalb zur Beantwortung der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen nicht geeignet und wird nicht weiter betrachtet.

2.8.2.3.4 Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin (Fragestellung 4)

Der pU betrachtet die Indikationen 4 (Lixisenatid plus Basalinsulin) und 5 (Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin) in seinem Dossier getrennt. Die beiden Indikationen werden in der Nutzenbewertung zusammengefasst (siehe Abschnitt 2.2). Da der pU jedoch beide Indikationen getrennt bearbeitet, werden diese auch im folgenden Abschnitt separat betrachtet und kommentiert. Es werden alle vom pU vorgelegten Studien in den beiden Indikationen gemeinsam herangezogen, um ggf. einen Zusatznutzen für die Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin ableiten zu können.

2.8.2.3.4.1 Informationsbeschaffung (Fragestellung 4)

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.7.1, 4.3.2.8.1 sowie Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel***Studienliste des pU******Lixisenatid plus Basalinsulin (Indikation 4)***

Der pU benennt in seiner Studienliste 23 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, von denen er keine Studie für die Indikation Lixisenatid plus Basalinsulin als relevant für einen direkten oder indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet.

Es ergibt sich aus den weiteren vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin (Indikation 5)

Der pU benennt in seiner Studienliste 23 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Von diesen erachtet der pU eine Studie (GetGoal-L) für die Indikation Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin als relevant für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregister***Lixisenatid plus Basalinsulin und Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin***

Eine ausführliche Kommentierung findet sich in Abschnitt 2.8.2.3.1.

Zusammenfassung

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde für die vorliegende Nutzenbewertung keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde daher verzichtet.

Studien zu indirekten Vergleichen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie***Lixisenatid plus Basalinsulin (Indikation 4)***

Der pU gibt an, dass ein indirekter Vergleich aufgrund fehlender Studien nicht möglich ist, und hat auf die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Suche in Studienregistern verzichtet.

Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin (Indikation 5)***Bibliografische Literaturrecherche***

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE sowie der Cochrane Library in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So hat der pU beispielsweise die Suche in Embase mit dem Freitextbegriff „diabetes mellitus, type 2“ stark eingeschränkt, sodass weitere passende Begriffe wie z. B. „type 2 diabetes“ nicht mitgesucht wurden. In der Cochrane Library hat der pU ganz auf die Verwendung von Freitextbegriffen verzichtet.

Des Weiteren hat der pU die angegebenen Suchfilter für MEDLINE und EMBASE nicht adäquat für die verwendeten Suchoberflächen übersetzt. So durchsucht der pU beispielsweise in MEDLINE den Begriff „random*“ nur im Titel und Abstract, obwohl die angegebene Publikation von Wong 2006 [31] für den Begriff „randomized“ das .mp-Feld angibt.

Außerdem ist die Suche nach Insulin stark eingeschränkt. In MEDLINE wird die Suche zu Insulin beispielsweise mit dem Schlagwort Insulin (Subheading „therapeutic use“) ohne die Verwendung von Freitextbegriffen durchgeführt. In Embase wird nur nach „Insulin treatment“ als Schlagwort und Freitextbegriff gesucht. Eine Überprüfung zeigt, dass dadurch 2 der relevanten Referenzen des pU (Robbins 2007, Rosenstock 2008) in Embase somit nicht gefunden werden.

Studienregister

Die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern zu indirekten Vergleichen wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich folgende Mängel: Es kann davon ausgegangen werden, dass die eingegebene Suchsyntax im ICTRP Search Portal in der Basic Search „diabetes AND (2 OR two) AND Insulin“ von der Suchoberfläche nicht wie vom pU beabsichtigt umgesetzt wird. Laut „Search Tips“ können keine Klammern verwendet werden, um Suchanfragen zu strukturieren. Eine geeignetere Suchanfrage mit „diabetes mellitus, type 2 AND insulin“ in der Basic Search ergibt eine deutlich höhere Trefferzahl.

Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Mängel in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den indirekten Vergleich unvollständig ist.

Da der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich jedoch ungeeignet war, wurde auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools verzichtet.

Weitere Untersuchungen

Der im Kapitel „weitere Untersuchungen“ angeführte nicht adjustierte Vergleich wurde vom pU nicht vollständig vorgelegt und wird daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Somit entfällt auch eine Kommentierung der Informationsbeschaffung.

2.8.2.3.4.2 Studienpool (Fragestellung 4)

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.7.1, 4.3.1.8.1 sowie Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin (Indikation 4)

In der Indikation Lixisenatid plus Basalinsulin schließt der pU selbst keine Studie ein – weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich.

Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin (Indikation 5)

Direkte Vergleiche

Direkt vergleichende Studien für die Fragestellung Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin ggf. plus Metformin) liegen nicht vor.

Indirekte Vergleiche

Der pU präsentiert in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.8 Studien für einen indirekten Vergleich von Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin gegenüber einer intensivierten konventionellen Insulin-Therapie ggf. in Kombination mit Metformin (Spezifizierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA). Auf der Lixisenatid-Seite schließt der pU eine placebokontrollierte Zulassungsstudie ein (GetGoal-L).

Im Rahmen einer bibliografischen Literaturrecherche identifiziert der pU 4 Studien (Robbins 2007 [11], Ligthelm 2011 [12], Rosenstock 2008 [13], Fritsche 2010 [14]). Aus diesen Studien wird über die Verkettung von 2 Brückenkomparatoren (1: Basalinsulin plus orale Antidiabetika, 2: Premix-Insulin plus orale Antidiabetika) ein indirekter Vergleich gegenüber der von ihm spezifizierten Vergleichstherapie (intensivierte konventionelle Insulin-Therapie ggf. plus Metformin) möglich (siehe Abbildung 2, S. 23).

Die in der bibliografischen Literaturrecherche des pU identifizierten 4 Studien [11-14] eignen sich jedoch nicht für einen indirekten Vergleich gegenüber der Studie GetGoal-L und können folglich nicht zur Ableitung des Zusatznutzens für die vorliegende Fragestellung herangezogen werden. Nähere Ausführungen hierzu finden sich in Abschnitt 2.6.1.

Weitere Untersuchungen

Der im Kapitel „weitere Untersuchungen“ angeführte nicht adjustierte Vergleich wurde vom pU nicht vollständig vorgelegt und wird daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

2.8.2.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier wurden für keine Fragestellung Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Beschreibung des Zusatznutzens vorgelegt.

2.8.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Da die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche (in den Fragestellungen 1, 3 und 4) zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind, sind auch die gemachten Ausführungen des pU zu den Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen auch die Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzialen, Population etc.

2.8.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden für keine Fragestellung Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Beschreibung des Zusatznutzens vorgelegt.

2.8.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Da die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen (in den Indikationen 3 und 5) vom pU nicht vollständig vorgelegt wurden, sind auch die Ausführungen des pU zu den Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen auch die Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzialen, Population etc.

2.8.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossenen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitte 2.3.1 bis 2.6.1 sowie 2.8.2.3).

2.8.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Kombination Lixisenatid plus Metformin (Fragestellung 1)

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen der Kombination von Lixisenatid plus Metformin basiert auf den Ergebnissen eines indirekten Vergleichs gegenüber Sulfonylharnstoffen plus Metformin. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) leitet der pU auf Grundlage der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Endpunktebene ab, ohne dabei einer konkreten Methodik zu folgen. Insgesamt beansprucht der pU einen geringen Zusatznutzen für Patienten, die mit Lixisenatid in Kombination mit Metformin behandelt werden. Diesen leitet er in Bezug auf den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ab, der jedoch in dem vom pU vorgelegten indirekten Vergleich nicht sinnvoll interpretierbar ist (siehe Abschnitt 2.3.1). Einen weiteren statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Kombination Lixisenatid plus Metformin sieht der pU im Endpunkt Körpergewicht. Explizite Aussagen zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für diese Indikation finden sich in

Modul 4 des Dossiers nicht. Der pU geht aber insgesamt von einer niedrigen Aussagekraft der vorgelegten Nachweise aus (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.1). Gemäß den zusammenfassenden Angaben in Modul 1 (Abschnitt 1.5) des Dossiers stuft der pU die Aussagesicherheit für den beschriebenen Zusatznutzen aufgrund der Durchführung eines indirekten Vergleichs als Anhaltspunkt ein.

Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung 2)

Der pU leitet für keine der relevanten Teilpopulationen (2a / 2b) in der Fragestellung Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff einen Zusatznutzen ab.

Kombination Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung 3)

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen der Kombination von Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff basiert auf den Ergebnissen eines indirekten Vergleichs gegenüber einer Behandlung mit Humaninsulin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) leitet der pU auf Grundlage der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Endpunktebene ab, ohne dabei einer konkreten Methodik zu folgen. Insgesamt beansprucht der pU einen geringen Zusatznutzen für Patienten, die mit Lixisenatid in Kombination mit Basalinsulin und Metformin behandelt werden. Explizite Aussagen zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für diese Indikation finden sich in Modul 4 des Dossiers nicht. Der pU geht aber insgesamt von einer niedrigen Aussagekraft der vorgelegten Nachweise aus (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.1). Gemäß den zusammenfassenden Angaben in Modul 1 (Abschnitt 1.5) des Dossiers stuft der pU die Aussagesicherheit für den beschriebenen Zusatznutzen aufgrund der Durchführung eines indirekten Vergleichs als Anhaltspunkt ein.

Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin (Fragestellung 4)

Der pU betrachtet die Indikationen 4 (Lixisenatid plus Basalinsulin) und 5 (Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin) in seinem Dossier getrennt. Die beiden Anwendungsgebiete werden jedoch in der Nutzenbewertung gemeinsam betrachtet (siehe Abschnitt 2.2).

Der pU leitet in der Indikation Lixisenatid plus Basalinsulin (Indikation 4) keinen Zusatznutzen ab.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen der Kombination von Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin (Indikation 5) basiert auf den Ergebnissen eines indirekten Vergleichs gegenüber einer intensivierten konventionellen Insulin-Therapie (ggf. in Kombination mit Metformin). Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) leitet der pU auf Grundlage der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Endpunktebene ab, ohne dabei einer konkreten Methodik zu folgen. Insgesamt beansprucht der pU einen geringen Zusatznutzen für Patienten, die mit Lixisenatid in Kombination mit Metformin plus Sulfonylharnstoff behandelt werden. Dieser basiert nach Einschätzung des pUs auf einem statistisch signifikanten Vorteil von Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Körpergewicht. Für weitere

Endpunkte – die in der Nutzenbewertung als patientenrelevant erachtet worden wären (z. B. symptomatische Hypoglykämien, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) – sieht der pU keinen Vorteil einer Therapie von Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin ggf. plus Metformin). Explizite Aussagen zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für diese Indikation finden sich in Modul 4 des Dossiers nicht. Der pU geht aber insgesamt von einer niedrigen Aussagekraft der vorgelegten Nachweise aus (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.1). Gemäß den zusammenfassenden Angaben in Modul 1 (Abschnitt 1.5) des Dossiers stuft der pU die Aussagesicherheit für den beschriebenen Zusatznutzen aufgrund der Durchführung eines indirekten Vergleichs als Anhaltspunkt ein.

2.8.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Der pU begründet die Vorlage indirekter Vergleiche (in den Indikationen 1, 3 und 5) mit dem Fehlen von direkten Vergleichen gegenüber der jeweils vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Argumentation des pU, dass das Fehlen direkter Vergleichsstudien indirekte Vergleiche erforderlich macht, ist nachvollziehbar. Der indirekte Vergleich gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch aus den zuvor genannten Gründen nicht geeignet, um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten (zur ausführlichen Argumentation siehe Abschnitte 2.3.1, 2.6.1 sowie 2.8.2.3).

2.8.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden für keine Fragestellung Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Beschreibung des Zusatznutzens vorgelegt.

Der pU führt für die Indikationen 3 und 5 (in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.11.3.1 und 4.3.2.11.3.2) weitere Untersuchungen in Form von nicht adjustierten indirekten Vergleichen an, um die Ergebnisse seiner indirekten Vergleiche zu stützen. Die dort vorgelegten Daten sind allerdings vom pU nicht vollständig vorgelegt worden und werden daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Zudem zieht er diese Daten nicht heran, um Aussagen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu machen.

2.8.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier des pU wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.8.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da in keiner Fragestellung relevante Studien im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt. Um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, ist Lixisenatid grundsätzlich als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt. Die Zielpopulation soll sich laut pU auf 7 Indikationen beziehen:

- 1) Patienten, deren Blutzucker unter einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Lixisenatid plus Metformin). Diese Patienten unterteilt der pU in 1a) Sulfonylharnstoff geeignet und 1b) Sulfonylharnstoff ungeeignet.
- 2) Patienten, deren Blutzucker unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff). Diese Patienten werden unterteilt in 2a) Metformin geeignet und 2b) Metformin ungeeignet.
- 3) Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff).
- 4) Patienten, deren Blutzucker unter einer Basalinsulin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin).
- 5) Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von Basalinsulin und Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin).
- 6) Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von Basalinsulin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin plus Sulfonylharnstoff).
- 7) Patienten mit einem BMI über 30 kg/m², deren Blutzucker unter einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird.

Die Aufteilung in Indikationen ist im Grunde nachvollziehbar, deckt jedoch nicht das komplette Anwendungsgebiet ab. Gemäß Fachinformation [3] sind weitere Kombinationen mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln möglich (z. B. mit Acarbose), zu denen der pU aber keine Angaben macht.

Innerhalb der Indikation (1) unterscheidet der pU die Patienten (1b), die ungeeignet für eine Behandlung mit Sulfonylharnstoff sind. Diese Patientengruppe erachtet das Institut als nicht relevant; somit entfällt diese Unterscheidung (siehe Abschnitt 2.8.1.1). Die Indikationen 4 und 5 werden in der Nutzenbewertung gemeinsam betrachtet (siehe Abschnitt 2.2). Die Indikation (6) ist nicht mehr Bestandteil der aktuellen Zulassung und entfällt damit ebenfalls. Weiterhin wird die Indikation (7) – eine Teilpopulation von (1) – im Folgenden nicht weiter einzeln betrachtet (siehe Abschnitt 2.8.1.1).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht durch die Gewichtsreduktion sowie die Verminderung von Hypoglykämien therapeutische Vorteile von Lixisenatid.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU weist darauf hin, „*dass die deutschlandspezifischen epidemiologischen Daten nur auf kleinen Kohortenstudien beruhen, die starke regionale Differenzen aufweisen*“. Im Bereich des Diabetes ist die epidemiologische Datenlage demnach unbefriedigend.

Um die Größe der Zielpopulation in der jeweiligen Indikation einzuschätzen, fragt der pU einen Datensatz von Insight Health ab [34]. Dieser Datensatz beinhaltet laut pU 13,4 Millionen Verordnungen über 2,8 Millionen Diabetes-Patienten für den Zeitraum Juli 2011 bis Juni 2012. Aus diesen detaillierten Daten soll sich die Anzahl der Patienten mit Diabetes nach Medikationsstatus in Deutschland hochrechnen lassen (bundesweit ca. 6,85 Millionen). Nach der Plausibilitätsprüfung des Durchschnittsalters und der Geschlechtsverteilung der Diabetiker in diesem Datensatz mit dem *IDF Diabetes Atlas Fifth edition 2011* [35] und anhand Rathman et al. 2010 [36] geht der pU von einer guten Repräsentativität des Datensatzes aus.

Für die Indikation (1a) nimmt der pU an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin und einer gleichzeitigen Eignung für Sulfonylharnstoff dieser gegeben wird. Bei einer Nichteignung für Sulfonylharnstoff wird ein anderes orales Antidiabetikum (OAD) in der Indikation (1b) verabreicht.

Um das Versorgungsgeschehen realistisch abzubilden, trifft der pU eine gesonderte Annahme für die Indikation (2a), da alle Patienten mit einer Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoff bereits der Indikation (1a) zugeordnet werden. Patienten, bei denen „zu einer mindestens 2 Quartale bestehenden Monotherapie mit Sulfonylharnstoff in einem der folgenden Quartale eine Verordnung von Metformin hinzukam“, gehören der Indikation (2a) an. Analog zur Indikation (1b) geht der pU für die Indikationen (2b) davon aus, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Sulfonylharnstoff und einer gleichzeitigen Nichteignung von Metformin zusätzlich ein zweites OAD gegeben wird.

Für die Indikationen „Kombination Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff“, „Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin“ bzw. „Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin“ nimmt der pU an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle jeweils mittels „Metformin und Sulfonylharnstoff“, Basalinsulin bzw. „Basalinsulin und Metformin“ ein weiteres OAD gegeben wird.

Der pU berechnet die Anzahl der Patienten für die jeweilige Indikation auf Quartals- und Halbjahresbasis. Zum Schluss zieht er das Ergebnis, das vom 3. Quartal 2011 hochgerechnet wurde, für die Zielpopulation heran. Er begründet dies mit einer besseren Genauigkeit in der Abbildung von Kombinationstherapien in den Quartalsdaten im Vergleich zu einem längeren Zeitraum.

Die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation laut pU ist Tabelle 15 zu entnehmen.

Tabelle 15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU

Indikation	Nummerierung des pU	Operationalisierung des pU	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Lixisenatid plus Metformin	1) ^a	Metformin + Sulfonylharnstoff Metformin + OAD ^b	1 069 928 (542 512 ^d + 527 416 ^d)
Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff		„zu einer mindestens 2 Quartale bestehenden Monotherapie mit Sulfonylharnstoff in einem der folgenden Quartale eine Verordnung von Metformin hinzukam“	
Davon Metformin geeignet	2a)		5335 ^d
Metformin ungeeignet	2b)	Sulfonylharnstoff + OAD ^c	59 382 ^d
Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	3)	Metformin + Sulfonylharnstoff + OAD	135 240 ^d
Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin ^d	4) ^e 5) ^e	Basalinsulin + OAD Basalinsulin + Metformin + OAD	153 411 ^d 41 535 ^d Zwischensumme: 194 946
Weitere Indikationen laut Fachinformation	keine Angaben im Dossier	keine Angaben im Dossier	X
a: Der Aufteilung des pU in die Teilpopulationen 1a und 1b wird in der Nutzenbewertung nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.8.1.1). b: außer Sulfonylharnstoff c: außer Metformin d: Angabe des pU e: Die Indikationen 4) und 5) werden in der Nutzenbewertung gemeinsam betrachtet (siehe Abschnitt 2.2). GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OAD: orales Antidiabetikum, pU: pharmazeutischer Unternehmer; X: Zahlen im Dossier nicht vorhanden			

Bewertung des Instituts

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist es nachvollziehbar, dass sich der pU auf einen kommerziellen Datensatz von Insight Health –

Ecker und Ecker 2013 [34] – stützt. Insbesondere für die einzelnen Indikationen ist es schwierig, ausschließlich mithilfe der Veröffentlichungen die entsprechende Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln. Für die Insight-Health-Daten weist der pU jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie. Dies ist als kritisch anzusehen. Es zeigen sich einige weitere Mängel.

Die unter (1a), (1b) und (2a) angegebenen Zahlen finden keine Entsprechung an den maßgeblichen Stellen in der verwendeten Quelle. Auch bleibt bei der unter (5) angegebenen Zahl (Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin plus Metformin) unklar, welche Patienten aus der Datenbank berücksichtigt wurden. Denn an anderer Stelle der Auswertung wird angegeben, dass Patienten, die mit Basalinsulin, Metformin und Sulfonylharnstoff behandelt werden, nicht zur Zielpopulation von Lixisenatid gehören und daher ausgeschlossen wurden [34].

Solche Mängel führen dazu, dass die Angaben des pU nur bedingt nachvollziehbar sind. Auch die Begründung dafür, dass ausschließlich die Quartalsdaten für die Hochrechnung verwendet wurden, obwohl Jahresdaten zur Verfügung stehen, ist un schlüssig.

Abgesehen von den Übertragungsfehlern gibt der pU insgesamt 1 464 831 Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Dies ist aus der Sicht des Instituts eine deutliche Überschätzung, was sich teilweise aus der verwendeten Quelle heraus erklären lässt. Die Quelle Ecker und Ecker 2013 geht von einer GKV-Gesamtpopulation von ca. 6,85 Millionen Diabetes-Patienten aus, was im Vergleich zu anderen Quellen und auch zu den Angaben des pU auf Seite 25 im Modul 3 des Dossiers (5,77 Millionen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2) deutlich höher liegt. Die Herkunft dieser Überschätzung bleibt unklar; möglicherweise rechnet der pU Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit (für die Lixisenatid jedoch keine Zulassung gemäß Fach- und Gebrauchsinformation hat).

Weiterhin ist zu bedenken, dass die Indikationsaufteilung nicht das komplette Anwendungsgebiet abdeckt. Gemäß Fachinformation sind weitere Kombinationen mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln möglich (z. B. mit Acarbose), zu denen der pU aber keine Angaben macht.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU erläutert, dass eine Prognose über die Prävalenz und Inzidenz mit Unsicherheiten behaftet ist. Er hält eine Stagnation bzw. eine moderate Zunahme für plausibel. Das Institut geht von einer Zunahme der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland in Zukunft aus.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Diese Dossierbewertung stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Lixisenatid für die vom pU betrachteten Indikationen auf Basis der vorgelegten Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ ein (siehe Abschnitt 2.7).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Behandlungsdauer von Lixisenatid und der zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Diese Angaben sind korrekt entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt an, dass die Erhaltungsdosis von Lixisenatid 20 µg einmal täglich ist. Diese Angabe ist korrekt. Für Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) sowie Insulin gibt der pU die defined daily doses (DDD) sowie zugelassene Dosierungen nach Fach- und Gebrauchsinformation an.

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Lixisenatid stellt der pU korrekt dar. Aufgrund der unklaren Rechtslage zum Zeitpunkt der Dossiererstellung geht der pU bezüglich des Pflichtrabatts der Apotheken gemäß § 130 SGB V noch von 2,05 € aus.

Für die Kosten von Metformin und Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid, Glimepirid) sowie Insulin berücksichtigt der pU die jeweils verordnungstärkste Packung – N2 – auf Basis der Datenquelle IMS Health. Diesem Ansatz wird nicht gefolgt. Dem Wirtschaftlichkeitsgebot der GKV folgend ist für die gewählte Behandlungsdauer die größte Packung – N3 – zu berücksichtigen. Weiterhin bezieht der pU den Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1 SGB V nicht ein.

Trotz dieser Kritikpunkte sind die Angaben zu den Kosten in ihrer Größenordnung plausibel.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU stellt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ausführlich dar. Sie sind bezüglich Lixisenatid, Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) nachvollziehbar. Für Insulin sollen laut pU zusätzlich Kosten für Blutzuckerteststreifen, Messgerät, Lanzette, Stechhilfe und Einmalnadeln anfallen. Dem kann das Institut nicht folgen, da die Fach- und Gebrauchsinformation dies bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Es fällt auf, dass der pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Indikationen (3) und (4) unterschiedliche Jahrestherapiekosten angibt (952,11 € versus 1983,45 €). In beiden Fällen

ist Humaninsulin Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Diskrepanz ist darauf zurückzuführen, dass der pU Humaninsulin unter (4) als intensiviertere konventionelle Insulin-Therapie operationalisiert und damit von einem regelmäßig höheren Verbrauch an Humaninsulin ausgeht. Der erhöhte Verbrauch in dieser Indikation ist nicht durch die regelhafte Anwendung der Fach- und Gebrauchsinformation gedeckt. Auch schreibt der G-BA in beiden Indikationen lediglich Humaninsulin als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und gibt somit nicht regelhaft eine intensiviertere konventionelle Insulin-Therapie unter (4) vor.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht von einem leichten Anstieg der Verordnungen für GLP-1-Antagonisten um jährlich ca. 0,3 % bis 0,5 % aus. Er erwartet ca. 42 000 mit Lixisenatid behandelte Patienten im Jahr 2017.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zur Zielpopulation sind aufgrund der beschriebenen Mängel nur bedingt nachvollziehbar und stellen eine Überschätzung dar (mutmaßliche Berücksichtigung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, für die Lixisenatid keine Zulassung hat gemäß Fach- und Gebrauchsinformation). Weiterhin deckt die Indikationsaufteilung nicht das komplette Anwendungsgebiet ab.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient weichen leicht nach oben ab, da nicht die wirtschaftlichste Packung für die Berechnung herangezogen wurde – außer für Lixisenatid. Weiterhin weichen die Jahrestherapiekosten für Humaninsulin nach oben ab, da auch Kosten für Leistungen bzw. Verbräuche, welche die Fach- und Gebrauchsinformation nicht regelhaft vorsieht, berücksichtigt wurden.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.8, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Im Abschnitt 2.1.2 des Dossiers beschreibt der pU den Wirkmechanismus von Lixisenatid und von anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln. Ein ATC-Code war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht zugewiesen. Die Angaben sind an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Deutschland entsprechen der Fachinformation. Darüber hinaus stellt der pU auch den internationalen Zulassungsstatus dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Der pU zitiert in Abschnitt 3.4 relevante Ausschnitte aus der Fachinformation von Lixisenatid [3]. Es fehlen jedoch Angaben zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation) und zu Maßnahmen bei Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation). Die Angaben wären an dieser Stelle wünschenswert.

Gemäß den Angaben des pU lag der EPAR inklusive der Anhänge zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vor. Auch die vom pU nachgereichte Version des EPARs enthält keinen Anhang IV [37], sodass zu diesem Abschnitt auch keine Angaben zu machen sind.

Im Abschnitt 3.4.3 des Dossiers befindet sich eine deutsche Übersetzung der vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („*proposed risk minimization activities*“). Die Angaben sind im Abgleich mit dem Risk Management Plan umfassend.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Lixisenatid ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung des 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 (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 der Fachinformation [3]).

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 16 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 16: Zusammenfassung – 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 	<p>Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Hinweis: Metformin ist in diesem Fall die gegenüber Humaninsulin vorzuziehende Option, sofern nach Fachinformation geeignet.)</p> <p>Humaninsulin ggf. plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
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 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.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation verwendet der pU eine Insight-Health-Datenbank, welche die Gesamtzahl der diagnostizierten Diabetiker auf ca. 6,85 Millionen hochrechnet. Für Lixisenatid gibt der pU insgesamt 1 464 831 GKV-Versicherten in der Zielpopulation an (siehe Tabelle 17). Diese Angaben sind aufgrund der beschriebenen Mängel nur bedingt nachvollziehbar und stellen eine Überschätzung dar. Weiterhin deckt die Indikationsaufteilung nicht das komplette Anwendungsgebiet ab.

Tabelle 17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Nummerierung des pU	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Lixisenatid + Metformin	1) ^a	1 069 928 (542 512 ^b + 527 416 ^b)	Diese Angaben sind aufgrund der beschriebenen Mängel nur bedingt nachvollziehbar und stellen eine Überschätzung dar.
Lixisenatid + Sulfonylharnstoff Davon Metformin geeignet Metformin ungeeignet	2a) 2b)	5335 ^b 59 382 ^b	
Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	3)	135 240 ^b	
Lixisenatid + Basalinsulin ggf. + Metformin	4) + 5) ^c	194 946 (153 411 ^b + 41 535 ^b)	
Weitere Anwendungsgebiete laut Fachinformation	keine Angaben im Dossier	Keine Angabe im Dossier	
a: Der Aufteilung des pU in die Teilpopulationen 1a und 1b wird in der Nutzenbewertung nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.8.1.1). b: Angabe des pU. c: Die Indikationen 4) und 5) werden in der Nutzenbewertung gemeinsam betrachtet (siehe Abschnitt 2.2). GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie zu bewertendes Arzneimittel zweckmäßige Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten- population ^a	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Kombination Lixisenatid plus Metformin			Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient weichen leicht nach oben ab, da nicht die wirtschaftlichste Packung für die Berechnung herangezogen wird, außer bei Lixisenatid. Weiterhin weichen die Jahrestherapiekosten für Humaninsulin nach oben ab, da auch Kosten für Leistungen bzw. Verbräuche, welche die Fach- und Gebrauchsinformation nicht regelhaft vorsieht, berücksichtigt wurden.
Lixisenatid + Metformin	1a)	1383,14 ^a	
Metformin + Sulfonylharnstoff ^b	1a)	143,36–145,19 ^a	
Kombination Lixisenatid plus Sulfonylharnstoff			
Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	2a)	1366,62–1380,28 ^a	
Metformin + Sulfonylharnstoff ^b	2a)	134,55–148,21 ^a	
Lixisenatid + Sulfonylharnstoff	2b)	1283,40–1297,06 ^a	
Humaninsulin + Sulfonylharnstoff ^b	2b)	935,59–949,25 ^a	
Kombination Lixisenatid plus Metformin plus Sulfonylharnstoff			
Lixisenatid + Metformin + Sulfonylharnstoff	3)	1370,46–1372,29 ^a	
Humaninsulin + Metformin	3)	952,11 ^a	
Kombination Lixisenatid plus Basalinsulin ggf. plus Metformin			
Lixisenatid + Basalinsulin ggf. + Metformin	4) + 5) ^c	1684,37–1757,19 ^a	
Humaninsulin (+ Metformin)	4) + 5) ^c	1983,45–2056,27 ^a	
Weitere Anwendungsgebiete laut Fachinformation	keine Angaben im Dossier	Keine Angaben im Dossier	
a: Angaben des pU b: Unter Sulfonylharnstoff sind Glibenclamid und Glimepirid zu verstehen. c: Die Indikationen (4) und (5) werden in der Nutzenbewertung gemeinsam betrachtet (siehe Abschnitt 2.2). GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

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

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

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

- *Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen: Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten, weitere Evaluierung in laufenden und geplanten klinischen Studien (EFC11319/ ELIXA, EFC12382, EFC12261, EFC12626, EFC12703)*
- *Hypoglykämie bei Anwendung mit einem Sulfonylharnstoff oder Basalinsulin: Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten*
- *Kardiovaskuläre Ereignisse: Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten, eine laufende kardiovaskuläre Endpunktstudie (EFC11319/ ELIXA) zur weiteren Bewertung kardiovaskulärer Outcomes bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, weitere Evaluierung in laufender klinischer Studie (EFC11321)*
- *Akute Pankreatitis: Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten; Weitere Evaluierung in laufenden klinischen Studien (EFC11319/ ELIXA, EFC11321, EFC12382, EFC12261, EFC12626); vorgeschlagenes pharmakoepidemiologisches Programm (retrospektive Datenbank-Studie, Patientenregister)*
- *Medullärer Schilddrüsenkrebs, Maligne Neoplasien: Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten; weitere Evaluierung in laufenden klinischen Studien (EFC11319/ ELIXA, EFC11321), pharmakoepidemiologisches Programm*
- *Immunogenität / Neutralisierung: Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten; Anti-Lixisenatid-Antikörper werden in laufenden klinischen Studien weiter analysiert (EFC11319/ ELIXA, EFC11321, EFC12382)*
- *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren: Pädiatrische Entwicklung bestehend aus 2 klinischen Studien bei Kindern ≥ 10 Jahren gemäß dem mit der EMA abgestimmten pädiatrischen Prüfkonzept*
- *Anwendung bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre): Eine Seniorenstudie ist geplant (EFC12703); weitere Evaluierung in laufenden und geplanten klinischen Studien (EFC11319/ ELIXA, EFC12382, EFC12261, EFC12626).*
- *Anwendung bei mittelschwerer und schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (unabhängig von geringem Körpergewicht): Besondere Aufmerksamkeit in periodischen Sicherheitsberichten; weitere Evaluierung in laufenden und geplanten klinischen Studien (EFC11319/ ELIXA, EFC12382, EFC12261, EFC12626, EFC12703)*

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

6 Literatur

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). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 06.12.2012 [Zugriff: 04.02.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO_2012-12-06.pdf.
3. Sanofi. Lyxumia Startset: Fachinformation [online]. 02.2013 [Zugriff: 22.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Diabetes mellitus: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arzneiverordnung in der Praxis 2009; 36(Sonderheft 1): 1-43.
5. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes: Langfassung; Konsultationsfassung; Version 1.0 [online]. 29.08.2012 [Zugriff: 28.02.2013]. URL: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-dm-therapie/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2011-B-040; Lixisenatid zur Behandlung des Diabetes mellitus [unveröffentlicht]. 2012.
7. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F et al. Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. Diabetes Technol Ther 2010; 12(3): 233-240.
8. Derosa G, Putignano P, Bossi AC, Bonaventura A, Querci F, Franzetti IG et al. Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. Eur J Pharmacol 2011; 666(1-3): 251-256.
9. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 2011; 13(2): 160-168.
10. Heumann. Glibenclamid 3,5 Heumann: Fachinformation [online]. 07.2010 [Zugriff: 31.01.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM et al. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA_{1c} and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. Clin Ther 2007; 29(11): 2349-2364.

12. Ligthelm RJ, Gylvin T, DeLuzio T, Raskin P. A comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 70/30 and once-daily insulin glargine in persons with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral therapy: a randomized, open-label study. *Endocr Pract* 2010; 17(1): 41-50.
13. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care* 2007; 31(1): 20-25.
14. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Häring HU. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(2): 115-123.
15. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide vom 19. Juni 2008/16. Oktober 2008. *Bundesanzeiger* 2008; 60(181): 4261.
17. Sanofi. Sonderstudie zu Sulfonylharnstoff-Kontraindikationen: IMS Disease Analyzer [unveröffentlicht]. 2013.
18. Sanofi Aventis. Amaryl: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 18.04.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Merck. Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2010 [Zugriff: 21.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853.
21. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; 339: b4731.
22. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55(6): 1577-1596.

23. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [online]. 10.2008 [Zugriff: 22.05.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-012_S3_Medikamentose_antihyperglykaemische_Therapie_des_Diabetes_mellitus_Typ_2_10-2008_10-2013.pdf.
24. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2: Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie und Stoffwechsel 2009; 4(1): 32-64.
25. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga 5 mg/10 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Metforminunverträglichkeit; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 22.11.2012 [Zugriff: 19.04.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-198/2012-11-22_Modul3A_Dapagliflozin.pdf.
26. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [online]. 14.05.2012 [Zugriff: 28.01.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
27. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
28. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_itc_tr_e.pdf.
29. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 10.05.2013]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
30. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-134, iii-iv.
31. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

32. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, Guerci B, Simó R, Basson BR et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9833): 2270-2278.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.05.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
34. Ecker und Ecker. Abschätzung der Anzahl der Typ-2-Diabetiker in Deutschland: Patientenpopulationsbestimmung in den Teilanwendungsgebieten für das Nutzendossier von Lixisenatid; Datenanalyse für Sanofi-Aventis Deutschland GmbH [unveröffentlicht]. 2013.
35. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. Brüssel: IDF; 2011.
36. Rathmann W, Meisinger C. Wie häufig ist Typ-2-Diabetes in Deutschland? Ergebnisse aus den MONICA/KORA-Studien. *Der Diabetologe* 2010; 6(3): 170-176.
37. European Medicines Agency. Lyxumia: European public assessment report [online]. 28.11.2012 [Zugriff: 23.04.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002445/WC500140449.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Breidert, Matthias	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Die Bewertung sollte zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen beinhalten zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁵, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

⁵ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁵, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?