

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid (Insulin glargin/Lixisenatid) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.02.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid (Insulin glargin/Lixisenatid) in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- wenn Metformin in Kombination mit 1 anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert,
- wenn Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.

Die Bewertung wird – der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA folgend – für 2 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid bei Diabetes mellitus Typ 2

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Patientinnen und Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit 1 anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert ^c	Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin ^d oder Humaninsulin + Liraglutid ^d oder Humaninsulin ^e
2	Patientinnen und Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert ^f	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^d oder Liraglutid ^d)

a: Der Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets „wenn Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend reguliert“ wird gemäß G-BA nicht betrachtet, da in dieser Therapiesituation eine Insulingabe in der Regel nicht indiziert ist und daher keine klinisch relevante Therapiesituation gegeben ist.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c: In der Bewertung bezeichnet als: „mit 2 OAD vorbehandelte Patientinnen und Patienten“.
d: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der zugehörigen Endpunktstudien [3,4])
e: wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
f: In der Bewertung bezeichnet als: „mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten“.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Fragestellung 1 (mit 2 oralen Antidiabetika vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) LixiLan-O, in der Insulin glargin/Lixisenatid mit dem Insulinanalogon Insulin glargin (jeweils in Kombination mit Metformin) verglichen wird.

In die 3-armige Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen eine vorherige mindestens 3-monatige Behandlung mit Metformin allein oder mit Metformin und 1 weiteren OAD den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend kontrollierte. Es wurden insgesamt 1170 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:2:1 in die 3 Behandlungsarme Insulin glargin/Lixisenatid, Insulin glargin oder Lixisenatid (jeweils in Kombination mit Metformin) randomisiert. In die beiden für die vorliegende Bewertung relevanten Studienarme wurden 469 Patientinnen und Patienten in den Insulin glargin/Lixisenatid-Arm und 467 Patientinnen und Patienten in den Insulin-glargin-Arm randomisiert. Die für die Bewertung relevante Teilpopulation dieser Behandlungsarme umfasst die mit Metformin und 1 weiteren OAD vorbehandelten Patientinnen und Patienten.

Dies sind 274 Patientinnen und Patienten im Insulin glargin/Lixisenatid-Arm und 270 Patientinnen und Patienten im Insulin-glargin-Arm.

Primärer Endpunkt der Studie war die HbA1c-Änderung von Studienbeginn zu Woche 30. Als weitere patientenrelevante Endpunkte wurden der Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie LixiLan-O als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiale und zerebrale Morbidität, SUEs, schwere Hypoglykämien, sowie Nierenfunktionsstörung wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS und Treatment related Impact Measure for Diabetes [TRIM-D]), nicht schwere symptomatische Hypoglykämien und UEs (weitere spezifische UEs) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtmortalität

In beiden Behandlungsarmen traten nur wenige Todesfälle auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- kardiale und zerebrale Morbidität

In den Behandlungsarmen traten nur wenige kardiale und zerebrale Ereignisse auf. Für die Endpunkte kardiale und zerebrale Morbidität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Domänen tägliches Leben und psychische Gesundheit des TRIM-D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS und Domänen tägliches Leben und psychische Gesundheit des TRIM-D) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin und Insulin glargin + Metformin. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie LixiLan-O wurden keine relevanten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- nicht schwere symptomatische Hypoglykämien

Für den Endpunkt nicht schwere symptomatische Hypoglykämien zeigt sich sowohl für Plasmaglukosewerte < 56 mg/dl als auch für ≤ 70 mg/dl jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- schwere Hypoglykämien

In beiden Behandlungsgruppen traten keine schweren Hypoglykämien auf. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Nierenfunktionsstörung

In beiden Behandlungsarmen trat jeweils bei einer Patientin oder einem Patienten eine Nierenfunktionsstörung auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (darin enthalten: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen)

Für die spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – darin enthalten: Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen – zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Metformin.

Fragestellung 2 (mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

Studienpool des pU

Der pU identifizierte die offene, multizentrische, 3-armige RCT GetGoal-Duo 2. Ziel der Studie war ein Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer freien Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid (Insulin glargin + Lixisenatid) im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit kurz wirksamem Insulin glulisin. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, deren Blutzucker mit einer Vortherapie aus Basalinsulin allein oder aus Basalinsulin in Kombination mit 1 bis 3 OADs, darunter auch Metformin, nicht ausreichend reguliert wurde.

Die Studie ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies hat folgende Gründe:

- In der Studie GetGoal-Duo 2 wurde Lixisenatid additiv zur bereits bestehenden Insulin-glargin-Dosis gegeben. Dies führt zu abweichenden Dosisverhältnissen zwischen Insulin glargin und Lixisenatid im Vergleich zur fixen Kombination. Dadurch war, bezogen auf die Therapievorgaben für die Fixkombination, zum einen Insulin glargin bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten bei Therapieeinleitung überdosiert. Zum anderen entsprach das Dosisverhältnis zwischen Insulin glargin und Lixisenatid zu Studienbeginn und im Studienverlauf nicht dem Verhältnis, das für die Fixkombination vorgegeben ist.
- Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten benötigte bereits vor Randomisierung mehr als 60 Einheiten Insulin glargin. Die maximale Insulin-glargin-Tagesdosis der fixen Kombination beträgt jedoch 60 Einheiten. Für Patientinnen und Patienten, die bereits einen höheren Insulinbedarf als 60 Einheiten aufweisen, wäre bei Behandlung mit der Fixkombination keine Dosis über 60 Einheiten hinaus möglich. Zudem ist für diese Patientinnen und Patienten gemäß Fachinformation keine Anfangsdosis zur Umstellung auf die fixe Kombination von Insulin glargin/Lixisenatid definiert. Daher kommen diese Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit der Fixkombination nicht infrage.

Insgesamt liegen keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid für mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid (Insulin glargin/Lixisenatid) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1 (mit 2 oralen Antidiabetika vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

In der Gesamtschau der Daten ergeben sich ausschließlich negative Effekte (nicht schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse, Ausmaß beträchtlich) für Insulin glargin/Lixisenatid

+ Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Metformin. In Anbetracht des deutlichen Unterschieds ergibt sich daraus zusammenfassend ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin.

Aufgrund der zielwertgerichteten Therapie auf einen einheitlichen Nüchternplasmaglukosewert im Bereich 80 bis 100 mg/dl beschränkt sich dies auf Patientinnen und Patienten, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung mit einer basalunterstützten Therapie angestrebt wird. Für Patientinnen und Patienten, bei denen ein solches Therapieziel nicht angestrebt wird, ist ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht belegt.

Fragestellung 2 (mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid bei insulinvorbehandelten Patientinnen und Patienten legt der pU keine relevanten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid ist für diese Patientinnen und Patienten somit nicht belegt.

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

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

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Patientinnen und Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit 1 anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert ^c	Humaninsulin + Metformin oder Humaninsulin + Empagliflozin ^d oder Humaninsulin + Liraglutid ^d oder Humaninsulin ^e	<i>Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung:</i> Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen <i>anderes Therapieziel:</i> Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert ^f	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^d oder Liraglutid ^d)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Der Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets „wenn Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend reguliert“ wird gemäß G-BA nicht betrachtet, da in dieser Therapiesituation eine Insulingabe in der Regel nicht indiziert ist und daher keine klinisch relevante Therapiesituation gegeben ist.
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c: In der Bewertung bezeichnet als: „mit 2 OAD vorbehandelte Patientinnen und Patienten“.
d: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle der zugehörigen Endpunktstudien [3,4])
e: wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
f: In der Bewertung bezeichnet als: „mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten“.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.