

IQWiG-Berichte – Nr. 633

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

Dossierbewertung

Auftrag: A18-16
Version: 1.0
Stand: 30.05.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.02.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-16

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Hans-Georg Joost, Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Nuthetal

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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Anne Hüning
- Gertrud Egger
- Katharina Hirsch
- Thomas Kaiser
- Marco Knelangen
- Katrin Nink
- Vjollcë Olluri
- Min Ripoll

Schlagwörter: Insulin glargin, Lixisenatid, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, NCT02058147

Keywords: Insulin Glargine, Lixisenatide, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment, NCT02058147

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
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	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Fragestellung 1 (mit 2 oralen Antidiabetika vorbehandelte Patientinnen und Patienten)	13
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	13
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	13
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	19
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	21
2.3.2.3 Ergebnisse.....	23
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	30
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	30
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	31
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	33
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	34
2.4 Fragestellung 2 (mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten)	36
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	36
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	38
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	38
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	39
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	39
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	40
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	40
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	43

2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	43
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	44
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	47
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	47
2.6.2.3.2	Studienpool	49
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	50
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial	50
2.6.2.4.3	Ergebnisse	51
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	57
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	57
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	57
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	58
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	58
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	58
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	60
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	60
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	60
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	61
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	61
3	Kosten der Therapie	62
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.2)	62
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	62
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	62
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	62
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	65

3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.3)	66
3.2.1	Behandlungsdauer	67
3.2.2	Verbrauch	68
3.2.3	Kosten.....	68
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	69
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	69
3.2.6	Versorgungsanteile	70
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	70
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	73
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	73
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	73
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	74
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	75
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
5	Literatur	79
Anhang A – Charakterisierung der Studie GetGoal-Duo 2		85
Anhang B – HbA1c-Verläufe (Studie LixiLan-O)		88
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Studie LixiLan-O)		89
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid bei Diabetes mellitus Typ 2.....	4
Tabelle 3: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid bei Diabetes mellitus Typ 2.....	11
Tabelle 5: Vom pU vorgelegte Daten und beanspruchter Zusatznutzen zu den beiden Fragestellungen	12
Tabelle 6: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin	13
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin	14
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin	15
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin	18
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin	19
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin	21
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin	22
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin.....	24
Tabelle 14: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin	26
Tabelle 15: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: Körpergewicht, HbA1c und IWQoL-Lite) – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin	27
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin.....	32
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Metformin.....	33
Tabelle 18: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	39
Tabelle 19: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	73

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	74
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	75
Tabelle 22: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin + Lixisenatid ± Metformin vs. Insulin glargin + Insulin glulisin ± Metformin	85
Tabelle 23: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin + Lixisenatid ± Metformin vs. Insulin glargin + Insulin glulisin ± Metformin	86
Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin.....	89
Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin	90

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Zeitliche Verläufe der HbA1c-Werte der mit 2 OADs vorbehandelten Patientinnen und Patienten der Studie LixiLan-O..... 88

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Hämoglobin A1c
ICT	Intensive conventional Therapy (intensivierte konventionelle Therapie)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IWQoL	Impact of Weight on Quality of Life
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major adverse cardiovascular Events
MD	Mittelwertdifferenz
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	relatives Risiko
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRIM-D	Treatment related Impact Measure for Diabetes
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid (Insulin glargin/Lixisenatid) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.02.2018 übermittelt.

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

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, Patientinnen und 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 Betroffenen beziehungsweise 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise 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 der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A und 4 B (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 A und 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A und 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen 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 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.

2.2 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.

Darüber hinaus ist Insulin glargin/Lixisenatid in Kombination mit Metformin auch bei Patientinnen und Patienten zugelassen, deren Blutzuckerspiegel mit Metformin allein nicht ausreichend reguliert wird [5]. Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA keine Fragestellung formuliert und auch keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, da er voraussetzt, dass in der Therapiesituation, in der Insulin glargin/Lixisenatid in Kombination mit Metformin infrage kommt (Kombinationstherapie aus 3 blutzuckersenkenden Wirkstoffen), eine Insulintherapie angezeigt sein muss. Eine Therapiesituation, in der Metformin allein den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert, wird daher nicht betrachtet, da in dieser Situation eine Insulingabe in der Regel nicht indiziert ist und keine für den deutschen Versorgungskontext klinisch relevante Therapiesituation gegeben ist. Der pU hat diesen Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets ebenfalls nicht betrachtet.

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 4 dargestellt.

Tabelle 4: 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

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit im Bericht die folgenden Bezeichnungen verwendet:

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

Der pU trifft keine Auswahl aus den vom G-BA genannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und weicht in verschiedenen Punkten von der Festlegung des G-BA ab. So betrachtet er Humaninsulin + Metformin nicht als geeignete Vergleichstherapie für kardiovaskulär vorerkrankte Patientinnen und Patienten. Zudem schränkt er die Therapieregime der Insulinkomponente der Vergleichstherapie auf bestimmte Regime ein. Diesen Einschränkungen des pU wird nicht gefolgt und die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der in Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Abschnitt 2.6.1).

Zudem gibt der pU an, dass der Nachweis des Zusatznutzens auch gegenüber Insulinaloga erfolgen kann. Für die vorliegende Bewertung wird allein Humaninsulin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet. Für Studien mit lang wirksamen Insulinaloga, die nicht auf diabetische Folgekomplikationen ausgerichtet sind, kann jedoch von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden (siehe Abschnitt 2.6.1).

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

Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten und den jeweils beanspruchten Zusatznutzen zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Vom pU vorgelegte Daten und beanspruchter Zusatznutzen zu den beiden Fragestellungen

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie des pU	Vorgelegte Daten des pU	Vom pU beanspruchter Zusatznutzen
1a	mit 2 OADs vorbehandelte Patientinnen und Patienten, ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung	Insulin glargin + Metformin ^a	RCT LixiLan-O	kein Zusatznutzen für Insulin glargin/Lixisenatid beansprucht
1b	mit 2 OADs vorbehandelte Patientinnen und Patienten, mit kardiovaskulärer Vorerkrankung	Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid oder Humaninsulin ^b	–	kein Zusatznutzen für Insulin glargin/Lixisenatid beansprucht
2a	mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten, ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung	Insulin glargin + Insulin glulisin (3-mal/Tag) ^c ± Metformin ^a	RCT GetGoal-Duo 2	kein Zusatznutzen für Insulin glargin/Lixisenatid beansprucht
2b	mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten, mit kardiovaskulärer Vorerkrankung	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Empagliflozin) oder Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Liraglutid) ^b	–	kein Zusatznutzen für Insulin glargin/Lixisenatid beansprucht
<p>a: Komparator in der vom pU eingeschlossenen Studie b: Aus Sicht des pU ist abweichend vom G-BA die Kombination Humaninsulin + Metformin keine sachgerechte zweckmäßige Vergleichstherapie für kardiovaskulär vorerkrankte Patientinnen und Patienten. c: In der Studie GetGoal-Duo 2 wurde Insulin glulisin in einem Vergleichsarm 1-mal/Tag, in dem anderen Arm 3-mal/Tag verabreicht. Der pU zieht ausschließlich den Arm mit 3-maliger Insulin-glulisin-Gabe pro Tag heran. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Insulin glargin/Lixisenatid (Stand zum 04.01.2018)
- bibliografische Recherche zu Insulin glargin/Lixisenatid (letzte Suche am 03.01.2018)
- Suche in Studienregistern zu Insulin glargin/Lixisenatid (letzte Suche am 04.01.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Insulin glargin/Lixisenatid (letzte Suche am 13.03.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 6: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
EFC12404 (LixiLan-O ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

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

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LixiLan-O	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, vorbehandelt mit Metformin \pm 2. OAD für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn und ohne ausreichende Blutzuckerkontrolle (Metformin allein: HbA1c $\geq 7,5$ % und $\leq 10,0$ %; Metformin + 2. OAD: HbA1c $\geq 7,0$ % und $\leq 9,0$ %)	jeweils in Kombination mit Metformin: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Insulin glargin/Lixisenatid (N = 469) ▪ Insulin glargin (N = 467) ▪ Lixisenatid (N = 234)^b davon relevante Teilpopulation (Vorbehandlung mit Metformin + 2. OAD): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Insulin glargin/Lixisenatid (n = 274) ▪ Insulin glargin (n = 270) 	Screening: 2 Wochen Einleitungsphase: 4 Wochen Behandlung: 30 Wochen Nachbeobachtung: 3 Tage	240 Zentren in: Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Italien, Kanada, Lettland, Litauen, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich	primär: HbA1c-Änderung von Studienbeginn zu Woche 30 sekundär: Gesundheitszustand, Hypoglykämien, UEs
02/2014–06/2015						
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>HbA1c: Hämoglobin A1c; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

Studie	Intervention	Vergleich
LixiLan-O	Insulin glargin 10–60 E/Lixisenatid 5–20 µg mit fixem Dosisverhältnis von 2:1 (Pen A: Insulin glargin zwischen 10 und 40 E) bzw. 3:1 (Pen B: Insulin glargin zwischen 30 und 60 E) 1-mal/Tag, s. c., morgens + Metformin (wie unter Begleitmedikation beschrieben)	Insulin glargin 10–60 E 1-mal/Tag, s. c., zur gleichen Tageszeit +
<i>Startdosis, Titration, Dosiserhöhung</i>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis^a: 10 Dosisschritte (10 E Insulin glargin + 5 µg Lixisenatid) ▪ maximal zulässige Tagesdosis: 60 Dosisschritte (60 E Insulin glargin + 20 µg Lixisenatid) ▪ zielwertbasierte Titration^b anhand der Nüchternplasmaglukose (1-mal/Woche) nach dem folgenden Schema: 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis^a: 10 Dosisschritte (10 E Insulin glargin) ▪ maximal zulässige Tagesdosis: 60 Dosisschritte (60 E Insulin glargin)
mittlere Nüchternplasmaglukose		Dosisanpassung (Dosisschritte oder Einheiten)
mmol/l	mg/dl	
> 7,8	> 140	+ 4
> 5,6 und ≤ 7,8	> 100 und ≤ 140	+2
4,4–5,6	80–100	0
≥ 3,3 und < 4,4	≥ 60 und < 80	–2
< 3,3 ^c	< 60	–2 bis –4, oder nach Maßgabe des Prüfarztes oder des medizinisch qualifizierten Beauftragten
Vor- und Begleitbehandlung:		
<i>Vorbehandlung</i>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbehandlung mit Insulin nicht erlaubt ▪ mind. 90 Tage vor dem Screening 1–2 OAD, entweder <ul style="list-style-type: none"> ▫ Metformin ▫ oder Metformin in Kombination mit einem weiteren OAD (Sulfonylharnstoff, Glinid, SGLT-2-Inhibitor oder DPP-4-Inhibitor) ▪ Andere OAD (außer Metformin) mussten vor der Einleitungsphase abgesetzt werden. 		
<i>Einleitungsphase</i>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Metformin-Dosis wurde wöchentlich max. um 500 mg bis zu einer täglichen Dosis von mind. 2000 mg oder bis zur max. tolerierbaren Dosis (≥ 1500 mg) erhöht. 		
<i>Begleitbehandlung</i>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin ≥ 2000 mg oder max. verträgliche Dosis (≥ 1500 mg) 		
<i>Notfallmedikation^d</i>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ kurz wirksames Insulin (wenn verfügbar Insulin glulisin) 		
<i>Verbotene Begleitmedikation</i>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Diabetesmedikamente^e ▪ systemische Glukokortikoide (> 10 Tage) ▪ Arzneimittel zur Gewichtsabnahme 		

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin (Fortsetzung)

a: Die Startdosis wurde jeweils für die 1. Woche konstant gehalten.
 b: basierend auf dem Mittelwert der 3 Nüchternplasmaglukose-Selbstmessungen der letzten 3 Tage
 c: oder nach Eintreten von 2 (oder mehr) symptomatischen hypoglykämischen Episoden oder einer schweren hypoglykämischen Episode (Hilfe einer anderen Person notwendig)
 d: Die Notfallmedikation wurde eingeleitet, wenn die selbstgemessenen Nüchternplasmaglukosewerte an 3 aufeinanderfolgenden Tagen > 240 mg/dl zwischen Woche 8 und Woche 12 bzw. > 200 mg/dl zwischen Woche 12 und Woche 30 betrug oder ein HbA1c > 8 % zwischen Woche 12 und Woche 30 vorlag. Die Anwendung erfolgte täglich vor der Hauptmahlzeit.
 e: kurz wirksame Insuline zur kurzzeitigen Anwendung (≤ 10 Tage) wegen Krankheit oder Operation erlaubt
 DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; E: Einheit; HbA1c: Hämoglobin A1c; max: maximal; mind: mindestens; NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; SGLT-2: natriumabhängiger Glukose-Transporter 2, vs.: versus

Studiencharakteristika

Die Studie LixiLan-O ist eine 3-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine vorherige mindestens 3-monatige Behandlung mit Metformin allein oder mit Metformin und 1 weiteren OAD den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend kontrollierte. Die Patientinnen und Patienten wiesen einen HbA1c-Wert von $\geq 7,5$ % und $\leq 10,0$ % bei alleiniger Metformin-Vorbehandlung oder $\geq 7,0$ % und $\leq 9,0$ % bei einer bisherigen Therapie mit Metformin und 1 weiteren OAD auf und durften zuvor nicht mit Insulin behandelt worden sein.

Die Studie bestand aus einer 4-wöchigen Einleitungsphase, in der alle OADs außer Metformin abgesetzt und die tägliche Metformin-Dosis auf die maximal verträgliche Dosis (mindestens 1500 mg) erhöht wurden, einer Behandlungsphase von 30 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 3 Tagen. 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. Eine Stratifizierung erfolgte nach HbA1c-Wert zu Baseline (< 8 % / ≥ 8 %) und der Verwendung eines vorherigen weiteren OAD (ja/nein). 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.

Die Anwendungen von Insulin glargin/Lixisenatid und Insulin glargin erfolgten gemäß der jeweiligen Fachinformationen [5,6]. Abweichend von der Fachinformation von Insulin glargin wurde jedoch für die Studie eine maximale Tagesdosis von Insulin glargin von 60 Einheiten definiert, um die Insulingaben mit denen aus dem Insulin glargin/Lixisenatid-Arm vergleichbar zu halten. Dies entspricht zwar den Vorgaben der Fachinformation der Fixkombination [5], für Insulin glargin allein ist in der Fachinformation jedoch keine maximale Dosis festgelegt [6]. Die Deckelung des Insulins im Vergleichsarm ist für die Nutzenbewertung aber ohne Auswirkung. Nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten (n = 47; 17 %) erreichte eine Insulindosis von 60 Einheiten, sodass nicht davon ausgegangen wird, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten eine weitere Erhöhung der Dosis erforderlich gewesen wäre, diese aber aufgrund der Begrenzung auf 60 Einheiten Insulin glargin nicht hätte durchgeführt werden können.

Während der Studie erfolgte in den Behandlungsarmen eine Titration der Dosis von Insulin glargin/Lixisenatid bzw. Insulin glargin anhand des selbstgemessenen Nüchternplasmaglukosewerts, wobei die Therapieziele nicht patientenindividuell festgelegt wurden, sondern einheitlich ein Wert von 80 bis 100 mg/dl erreicht werden sollte. Dieser Zielwert liegt unterhalb des Intervalls von 100 bis 125 mg/dl, den die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 als Orientierungsgröße empfiehlt [7]. Dabei ist unklar, ob die in die Studie LixiLan-O eingeschlossenen Patientinnen und Patienten für eine normnahe Einstellung infrage kommen. Auf Basis der Ergebnisse dieser Studie können ausschließlich Aussagen für Patientinnen und Patienten getroffen werden, bei denen das Therapieziel eine normnahe Blutzuckereinstellung ist und bei denen dieses Ziel bei unzureichender oraler Therapie zunächst mit einer basalunterstützten Therapie erreicht werden soll.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

Studie	Insulin glargin/Lixisenatid ^a	Insulin glargin ^a
Charakteristika		
Kategorie		
LixiLan-O	N ^b = 273	N ^b = 269
Alter [Jahre], MW (SD)	59 (10)	60 (9)
Geschlecht [w / m], %	54 / 47	51 / 49
BMI [kg / m ²], MW (SD)	31,4 (4,5)	31,3 (4,3)
Diabetesdauer [Jahre], MW (SD)	9,4 (5,4)	9,4 (5,8)
Dauer der Metformin-Behandlung [Jahre], MW (SD)	7,0 (5,1)	7,1 (4,7)
HbA1c-Wert [%], MW (SD)	8,0 (0,6)	8,1 (0,6)
HbA1c-Wert [%], n (%)		
< 8 %	135 (49,5)	127 (47,2)
≥ 8 %	138 (50,5)	142 (52,8)
2. OAD bei Screening, n (%)		
Sulfonylharnstoff	258 (94,5)	248 (92,2)
Glinid	3 (1,1)	10 (3,7)
SGLT-2-Inhibitor	2 (0,7)	2 (0,7)
DPP-4-Inhibitor	12 (4,4)	11 (4,1)
kardiovaskuläre Vorerkrankung		
ja	82 (28,2) ^c	74 (25,7) ^c
nein	209 (71,8) ^c	214 (74,3) ^c
Region		
West- und Zentraleuropa	85 (31,1)	75 (27,9)
Osteuropa	72 (26,4)	77 (28,6)
Nordamerika	74 (27,1)	73 (27,1)
Lateinamerika	22 (8,1)	28 (10,4)
Rest der Welt	20 (7,3)	16 (5,9)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: jeweils in Kombination mit Metformin		
b: wenn nicht anders angegeben, Anzahl Patientinnen und Patienten der mITT-Population		
c: bezogen auf randomisierte Patientinnen und Patienten (Insulin glargin/Lixisenatid: N = 291; Insulin glargin: N = 288)		
d: Angaben für Gesamtpopulation vorhanden. Im Insulin glargin/Lixisenatid-Arm brachen 29 Patientinnen und Patienten (6,2 %), im Insulin-glargin-Arm 27 Patientinnen und Patienten (5,8 %) der Gesamtpopulation die Behandlung ab.		
BMI: Body-Mass-Index; DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; HbA1c: Hämoglobin A1c; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; mITT: modified Intention to treat (randomisierte Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Baseline- und 1 Post-Baseline-Messung eines Endpunkts aufwiesen); N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SGLT-2: natriumabhängiger Glukose-Transporter 2; vs.: versus; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsgruppen der Studie LixiLan-O hinreichend ähnlich. Fast alle der Patientinnen und Patienten erhielten Sulfonylharnstoff als 2. OAD. Der HbA1c-Wert lag in beiden Studienarmen zu Studienbeginn im Mittel etwa bei 8 % und bei etwa 50 % der Patientinnen und Patienten unter 8 %. Je Arm wiesen etwas mehr als ein Viertel der randomisierten Patientinnen und Patienten eine kardiovaskuläre Vor-erkrankung (zum Beispiel koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Herzrhythmusstörungen oder Schlaganfälle) auf. Informationen zum Therapie- und Studienabbruch liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
LixiLan-O	unklar	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie LixiLan-O als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - kardiale Morbidität

- zerebrale Morbidität
- Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D])
- Gesundheitszustand (Domänen „tägliches Leben“ und „psychische Gesundheit“ des Treatment related Impact Measure for Diabetes [TRIM-D])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl; Plasmaglukose < 56 mg/dl)
 - schwere Hypoglykämien
 - Nierenfunktionsstörung
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht, die kardiale und zerebrale Morbidität, sowie die Nierenfunktionsstörung jedoch nicht als separate Endpunkte betrachtet. Die vom pU herangezogenen Ergebnisse zur Gesamtrate der UEs, zur Änderung des Körpergewichts, zur Änderung der gewichtsbezogenen Lebensqualität (Impact of Weight on Quality of Life [IWQoL-Lite]) sowie zur Änderung des HbA1c-Werts werden in der vorliegenden Bewertung ergänzend dargestellt. Eine ausführliche Erläuterung zum Einschluss von Endpunkten ist dem Abschnitt 2.6.2.4.3 zu entnehmen.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität	Kardiale Morbidität ^a	Zerebrale Morbidität ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (TRIM-D ^b)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)	Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien	Nierenfunktionsstörung ^a	Weitere spezifische UEs ^c	
LixiLan-O	ja	ja	ja	ja	ja	– ^d	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): kardiale Morbidität: „Herzerkrankungen“ (SOC, SUE), zerebrale Morbidität: „Erkrankungen des Nervensystems“ (SOC, SUE), Nierenfunktionsstörung: „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“ (SOC, SUE)</p> <p>b: betrachtet werden die Domänen tägliches Leben und psychische Gesundheit</p> <p>c: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, UE), darin enthalten „Diarrhö“ (PT, UE), „Übelkeit“ (PT, UE) und „Erbrechen“ (PT, UE)</p> <p>d: Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine relevanten Daten erhoben.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TRIM-D: Treatment related Impact Measure for Diabetes; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>														

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

Studie	Studienbene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	Kardiale Morbidität ^a	Zerebrale Morbidität ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand (TRIM-D) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl)	Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl) ^c	Schwere Hypoglykämien	Nierenfunktionsstörung ^a	Weitere spezifische UEs ^d	
LixiLan-O	N	N	N	N	H ^e	H ^e	– ^f	N	H ^e	H ^e	H ^e	N	N	H ^e	
<p>a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): kardiale Morbidität: „Herzerkrankungen“ (SOC, SUE), zerebrale Morbidität: „Erkrankungen des Nervensystems“ (SOC, SUE), Nierenfunktionsstörung: „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“ (SOC, SUE)</p> <p>b: betrachtet werden die Domänen tägliches Leben und psychische Gesundheit</p> <p>c: Operationalisierung nicht präspezifiziert</p> <p>d: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (SOC, UE), darin enthalten „Diarrhö“ (PT, UE), „Übelkeit“ (PT, UE) und „Erbrechen“ (PT, UE)</p> <p>e: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>f: Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine relevanten Daten erhoben.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TRIM-D: Treatment related Impact Measure for Diabetes; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>															

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs und schwere Hypoglykämien wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Ebenso wird das Verzerrungspotenzial für die kardiale oder zerebrale Morbidität und die Nierenfunktionsstörung als niedrig bewertet. Der pU hat diese Endpunkte nicht gesondert erhoben und somit das Verzerrungspotenzial nicht eingeschätzt.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS und TRIM-D) und UEs (weitere spezifische UEs) wird das Verzerrungspotenzial wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2). Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Aus dem gleichen Grund wird das Verzerrungspotenzial für nicht schwere symptomatische Hypoglykämien als hoch bewertet. Dies steht im Gegensatz zur Einschätzung des pU, der diesen Endpunkt als niedrig verzerrt ansieht.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie LixiLan-O keine relevanten Daten erhoben.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Insulin glargin/Lixisenatid mit Insulin glargin (jeweils in Kombination mit Metformin) bei mit 2 OADs vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin glargin/ Lixisenatid ^a		Insulin glargin ^a		Insulin glargin/Lixisenatid ^a vs. Insulin glargin ^a RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
LixiLan-O					
Mortalität					
Gesamtmortalität	274	1 ^b (0,4)	270	2 (0,7)	0,50 [0,05; 4,87] ^c ; 0,601 ^d
Morbidität					
kardiale Morbidität	274	1 (0,4)	270	4 (1,5)	0,25 [0,03; 2,19]; 0,227 ^d
zerebrale Morbidität	274	1 (0,4)	270	0 (0)	2,96 [0,12; 72,25]; 0,515 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine relevanten Daten erhoben					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^e	274	153 (55,8)	270	127 (47,0)	–
SUEs ^e	274	12 (4,4)	270	12 (4,4)	0,99 [0,45; 2,15]; 0,971
Abbruch wegen UEs	274	5 (1,8)	270	5 (1,9)	0,99 [0,29; 3,37]; 0,981
nicht schwere symptomatische Hypoglykämien					
Plasmaglukose < 56 mg/dl	274	30 (10,9)	270	24 (8,9)	1,23 [0,74; 2,05]; 0,423
Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl	274	73 (26,6)	270	71 (26,3)	1,01 [0,77; 1,34]; 0,927
schwere Hypoglykämien	274	0 (0)	270	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]; n. b.
Nierenfunktionsstörung	274	1 (0,4)	270	1 (0,4)	0,99 [0,06; 15,80] ^f ; > 0,999 ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, darin enthalten	274	64 (23,4)	270	31 (11,5)	2,03 [1,37; 3,02]; < 0,001
Diarrhö	274	27 (9,9)	270	12 (4,4)	2,22 [1,15; 4,29]; 0,018
Übelkeit	274	30 (10,9)	270	10 (3,7)	2,96 [1,47; 5,93]; 0,002
Erbrechen	274	13 (4,7)	270	3 (1,1)	4,27 [1,23; 14,82]; 0,022

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin (Fortsetzung)

a: jeweils in Kombination mit Metformin

b: Der Todesfall ereignete sich im Anschluss an die Behandlungsphase.

c: Peto-OR als Schätzer für das relative Risiko, eigene Berechnung

d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8])

e: Erfassung von symptomatischen Hypoglykämien als UE nur dann, wenn sie die Kriterien von SUEs erfüllten.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin glargin/Lixisenatid ^a			Insulin glargin ^a			Insulin glargin/Lixisenatid ^a vs. Insulin glargin ^a MD ^c [95 %-KI]; p-Wert
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	
LixiLan-O							
Morbidität							
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^{d, e}	242	74,5 (15,9)	2,4 (2,4)	250	74,3 (15,6)	1,4 (2,4)	0,98 [-1,37; 3,33]; 0,412
TRIM-D ^{d, f, g}							
tägliches Leben	265	75,4 (17,7)	3,5 (3,3)	265	75,0 (18,6)	6,1 (3,3)	-2,69 [-5,62; 0,24]; 0,072
psychische Gesundheit	265	77,2 (17,9)	7,3 (3,0)	265	76,7 (18,7)	9,4 (3,0)	-2,14 [-4,61; 0,33]; 0,089
<p>a: jeweils in Kombination mit Metformin</p> <p>b: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c: wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der mITT-Population</p> <p>d: Positive Werte bedeuten eine Verbesserung.</p> <p>e: adjustiert nach Randomisierungsstrata HbA1c und 2. OAD zum Screening, geplante Visite, Land, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, sowie Interaktion zwischen EQ-5D VAS zu Baseline und Visite</p> <p>f: adjustiert nach Randomisierungsstrata HbA1c und 2. OAD zum Screening, geplante Visite, Land, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, sowie Interaktion zwischen Körpergewicht zu Baseline und Visite</p> <p>g: Die weiteren Domänen des TRIM-D Belastung durch die Therapie, Diabetesmanagement und Therapietreue sind nicht patientenrelevant.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HbA1c: Hämoglobin A1c; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mITT: modified Intention to treat (randomisierte Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Baseline- und 1 Post-Baseline-Messung eines Endpunkts aufwiesen); MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TRIM-D: Treatment related Impact Measure for Diabetes; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Tabelle 15: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: Körpergewicht, HbA1c und IWQoL-Lite) – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin glargin/Lixisenatid ^a			Insulin glargin ^a			Insulin glargin/Lixisenatid ^a vs. Insulin glargin ^a MD ^c [95 %-KI]; p-Wert
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	
LixiLan-O							
Ergänzende Endpunkte							
Körpergewicht (kg) ^d	273	88,8 (17,3)	-0,3 (0,4)	268	88,4 (15,0)	0,9 (0,4)	-1,24 [-1,87; -0,61]; < 0,001
HbA1c (%) ^e	273	8,0 (0,7)	-1,7 (0,1)	267	8,0 (0,7)	-1,3 (0,1)	-0,33 [-0,46; -0,20]; < 0,001
IWQoL-Lite ^{d, f} (Gesamtscore)	264	81,5 (16,1)	3,0 (2,1)	264	83,0 (15,9)	2,4 (2,1)	0,55 [-1,28; 2,37]; 0,557
<p>a: jeweils in Kombination mit Metformin b: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren. c: wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der mITT-Population d: adjustiert nach Randomisierungsstrata HbA1c und 2. OAD zum Screening, geplante Visite, Land, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, sowie Interaktion zwischen Körpergewicht zu Baseline und Visite e: adjustiert nach Randomisierungsstrata HbA1c und 2. OAD zum Screening, geplante Visite, Land, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, sowie Interaktion zwischen HbA1c zu Baseline und Visite f: Positive Werte bedeuten eine Verbesserung. HbA1c: Hämoglobin A1c; IWQoL: Impact of Weight on Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mITT: modified Intention to treat (randomisierte Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Baseline- und 1 Post-Baseline-Messung eines Endpunkts aufwiesen); MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten der Studie LixiLan-O können für die Endpunkte Gesamtmortalität, kardiale und zerebrale Morbidität, schwere Hypoglykämien, Nierenfunktionsstörung und SUEs maximal Hinweise auf und für die Endpunkte Gesundheitszustand, nicht schwere symptomatische Hypoglykämien und weitere spezifische UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

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.

Der pU zieht diese Endpunkte in seiner Bewertung nicht heran.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand (Domänen tägliches Leben und psychische Gesundheit des TRIM-D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (Domänen tägliches Leben und psychische Gesundheit des TRIM-D) 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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

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.

Der pU zieht abweichend die Ergebnisse des IWQoL-Lite (Gesamtwert) heran. Er kommt aber auf dieser Basis zu der gleichen Einschätzung, dass der Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt ist.

Nebenwirkungen

SUEs, 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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 56 mg/dl und ≤ 70 mg/dl)

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, wobei die Blutzuckersenkung im Insulin glargin/Lixisenatid-Arm höher war als im Vergleichsarm (zum HbA1c im Studienverlauf siehe Abbildung 1 in Anhang B).

Insgesamt ergibt sich für nicht schwere symptomatische Hypoglykämien 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU für nicht schwere symptomatische Hypoglykämien gemessen anhand eines Plasmaglukosewerts ≤ 70 mg/dl, Auswertungen operationalisiert mit einem Plasmaglukosewert < 56 mg/dl zieht der pU nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Schwere Hypoglykämien

In beiden Behandlungsgruppen trat keine schwere Hypoglykämie 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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

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.

Der pU zieht diesen Endpunkt in seiner Bewertung nicht heran.

Spezifische UEs

Fast ein Viertel (23,4 %) der Patientinnen und Patienten im Insulin glargin/Lixisenatid-Arm hatten ein unerwünschtes Ereignis des Gastrointestinaltrakts gegenüber 11,5 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Insgesamt zeigt sich für die spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – darin enthalten: Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen – ein statistisch signifikanter Nachteil von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Metformin.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diese Endpunkte zwar signifikante Nachteile von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin feststellt, daraus aber keinen höheren Schaden von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin ableitet.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 50 Jahre / ≥ 50 Jahre bis < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Region (West- und Zentraleuropa / Osteuropa / Nordamerika / Lateinamerika / Rest der Welt)
- HbA1c-Wert zu Baseline (< 8 % / ≥ 8 %)
- kardiovaskuläre Vorerkrankung (ja / nein)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Insgesamt wurden für die betrachteten Subgruppenmerkmale keine relevanten Effektmodifikationen beobachtet. Dies stimmt insofern mit dem Vorgehen des pU überein, als dieser auf Basis der von ihm betrachteten Subgruppenmerkmale ebenfalls keine relevanten Effektmodifikationen feststellt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 1 auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [9].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den spezifischen UEs

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten UE-Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Die spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da ein Vergleich mit den SUEs zeigt, dass die Ereignisse nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Die Einordnung weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dass dieser die Endpunkte nicht explizit bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt und keine Zuordnung zu einer Endpunktkategorie vornimmt.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin glargin/Lixisenatid^a vs. Insulin glargin^a mittlere Veränderung seit Studienbeginn zu Behandlungs- ende bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	Ereignisanteil: 0,4 % vs. 0,7 % RR: 0,50 [0,05; 4,87]; p = 0,601	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
kardiale Morbidität	Ereignisanteil: 0,4 % vs. 1,5 % RR: 0,25 [0,03; 2,19]; p = 0,227	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
zerebrale Morbidität	Ereignisanteil: 0,4 % vs. 0 % RR: 2,96 [0,12; 72,25]; p = 0,515	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	mittlere Veränderung: 2,4 vs. 1,4 MD: 0,98 [-1,37; 3,33]; p = 0,412	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (TRIM-D) ^d		
tägliches Leben	mittlere Veränderung: 3,5 vs. 6,1 MD: -2,69 [-5,62; 0,24]; p = 0,072	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychische Gesundheit	mittlere Veränderung: 7,3 vs. 9,4 MD: -2,14 [-4,61; 0,33]; p = 0,089	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine relevanten Daten dieser Kategorie erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	Ereignisanteil: 4,4 % vs. 4,4 % RR: 0,99 [0,45; 2,15]; p = 0,971	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Ereignisanteil: 1,8 % vs. 1,9 % RR: 0,99 [0,29; 3,37]; p = 0,981	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
nicht schwere symptomatische Hypoglykämien		
Plasmaglukose < 56 mg/dl	Ereignisanteil: 10,9 % vs. 8,9 % RR: 1,23 [0,74; 2,05]; p = 0,423	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl	Ereignisanteil: 26,6 % vs. 26,3 % RR: 1,01 [0,77; 1,34]; p = 0,927	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere Hypoglykämien	Ereignisanteil: 0 % vs. 0 % RR: n. b. [n. b.; n. b.]; p = n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Nierenfunktionsstörung	Ereignisanteil: 0,4 % vs. 0,4 % RR: 0,99 [0,06; 15,80]; p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin glargin/Lixisenatid ^a vs. Insulin glargin ^a mittlere Veränderung seit Studienbeginn zu Behandlungs- ende bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, darin enthalten:	Ereignisanteil: 23,4 % vs. 11,5 % RR: 2,03 [1,37; 3,02]; RR: 0,49 [0,33; 0,73] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö	Ereignisanteil: 9,9 % vs. 4,4 % RR: 2,22 [1,15; 4,29]	
Übelkeit	Ereignisanteil: 10,9 % vs. 3,7 % RR: 2,96 [1,47; 5,93]	
Erbrechen	Ereignisanteil: 4,7 % vs. 1,1 % RR: 4,27 [1,23; 14,82]	
<p>a: jeweils in Kombination mit Metformin b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). d: Positive Werte bedeuten eine Verbesserung. e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; TRIM-D: Treatment related Impact Measure for Diabetes; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Metformin

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (darin enthalten: Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen)
UE: unerwünschtes Ereignis	

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.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der dargestellten Daten für Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung keinen Zusatznutzen ableitet. Für Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung liegen nach Einschätzung des pU keine relevanten Daten vor, sodass er den Zusatznutzen für diese Gruppe ebenfalls als nicht belegt betrachtet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie LixiLan-O

Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39(11): 2026-2035.

Sanofi. Efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination compared to insulin glargine alone and lixisenatide alone on top of metformin in patients with T2DM (LixiLan-O): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.05.2017 [Zugriff: 19.03.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02058147>.

Sanofi. Efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination compared to insulin glargine alone and lixisenatide alone on top of metformin in patients with T2DM (LixiLan-O): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.05.2017 [Zugriff: 19.03.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058147>.

Sanofi. A randomized, 30-week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus T2DM [online]. In: *PharmNet.Bund Klinische Prüfungen*. [Zugriff: 05.01.2018]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.

Sanofi. A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): study EFC12404; amended clinical trial protocol 1 [unveröffentlicht]. 2014.

Sanofi. A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): study EFC12404; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Sanofi. A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): study EFC12404; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2015.

Sanofi. A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): study EFC12404; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Sanofi. A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): study EFC12404; statistical methodology for additional analysis [unveröffentlicht]. 2017.

Sanofi. A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): study EFC12404; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Sanofi-Aventis Recherche & Développement. A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 19.03.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003131-30.

2.4 Fragestellung 2 (mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Insulin glargin/Lixisenatid (Stand zum 04.01.2018)
- bibliografische Recherche zu Insulin glargin/Lixisenatid (letzte Suche am 03.01.2018)
- Suche in Studienregistern zu Insulin glargin/Lixisenatid (letzte Suche am 04.01.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Insulin glargin/Lixisenatid (letzte Suche am 13.03.2018)

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU die Studie GetGoal-Duo 2 [10-15]. Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. In der Studie wurde zum einen eine lose Kombination von Insulin glargin und Lixisenatid im Interventionsarm verabreicht. Durch die lose Kombination sind in der Studie unterschiedliche Dosierungen und Verhältnisse von Insulin glargin und Lixisenatid im Vergleich zur fixen Kombination derselben Wirkstoffe entstanden. Zum anderen ist mehr als die Hälfte der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine Therapie mit der fixen Kombination geeignet. Dies wird näher nachfolgend erläutert.

Design der Studie GetGoal-Duo 2

Eine tabellarische Darstellung der Studiencharakteristika und der Intervention der Studie GetGoal-Duo 2 findet sich in Anhang A.

Bei der Studie GetGoal-Duo 2 handelt es sich um eine offene, multizentrische, 3-armige RCT. Ziel der Studie war ein Nachweis der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer losen Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid (Insulin glargin + Lixisenatid) im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin glargin in Kombination mit kurz wirksamem Insulin glulisin, welches entweder 1-mal/Tag oder 3-mal/Tag verabreicht wurde. 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 aufgeteilt in eine 2-wöchige Screeningphase, eine 12-wöchige Einleitungsphase und einer anschließenden Behandlung von 26 Wochen.

In der Einleitungsphase erfolgte eine Fortführung bzw. Umstellung der Behandlung mit bzw. auf Insulin glargin, eine Optimierung der Insulin-glargin-Dosis und ein Absetzen der OADs außer Metformin. Die Insulin-glargin-Dosis wurde in der Einleitungsphase entsprechend der vorherigen Basalinsulindosis begonnen und während der Einleitungsphase und der Behandlung anhand des Nüchternplasmaglukosewerts angepasst. Am Ende der Einleitungsphase

wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf die 3 Studienarme randomisiert. Während der ersten 4 Wochen sollte die Basalinsulindosis in allen Studienarmen konstant gehalten werden. Ab Woche 4 konnte auch die Basalinsulindosis anhand der Nüchternplasmaglukosewerte titriert werden. Im Lixisenatid-Arm erhielten die Patientinnen und Patienten additiv zum Insulin glargin in den ersten beiden Wochen 1-mal täglich subkutan 10 µg Lixisenatid, ab Woche 3 die Erhaltungsdosis von 20 µg [16].

Abweichendes Dosisverhältnis zwischen Insulin glargin und Lixisenatid im Vergleich zur fixen Kombination

In der Studie GetGoal-Duo 2 wurde Lixisenatid additiv zur bereits bestehenden Insulin-glargin-Dosis gegeben (zu Studienbeginn 10 µg/Tag). Bei einer Spanne von 13 bis 192 Einheiten Insulin glargin zu Studienbeginn führte dies zu einem patientenindividuell sehr unterschiedlichen Dosisverhältnis von Insulin glargin zu Lixisenatid (im Bereich 1:1 bis 19:1).

Bei der Anwendung der fixen Kombination wird Insulin glargin/Lixisenatid hingegen in einem fixen Verhältnis von entweder 2:1 (Insulin glargin: 10 bis 40 Einheiten, Lixisenatid: 5 bis 20 µg [Pen A]) oder 3:1 (Insulin glargin: 30 bis 60 Einheiten, Lixisenatid: 10 bis 20 µg [Pen B]) dosiert. Zudem wird die Insulin-glargin-Dosis bei Therapiebeginn mit der Fixkombination je nach eingesetztem Pen und abhängig von der zuvor bestehenden Insulindosis auf 20 oder 30 Einheiten reduziert, da eine Lixisenatid-Dosis von 10 µg zu Anfang nicht überschritten werden darf [5].

Insgesamt war damit, bezogen auf die Therapievorgaben für die Fixkombination, zum einen Insulin glargin bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten bei Therapieeinleitung überdosiert (diejenigen, die mehr als 30 Einheiten Insulin bei Randomisierung erhielten). Zum anderen entsprach das Dosisverhältnis zwischen Insulin glargin und Lixisenatid zu Studienbeginn und im Studienverlauf nicht dem Verhältnis, das für die Fixkombination vorgegeben ist. Aussagen zur Fixkombination von Insulin glargin/Lixisenatid sind daher aus der Studie GetGoal-Duo 2 nicht ableitbar.

Patientinnen und Patienten sind für eine Umstellung auf die fixe Kombination Insulin glargin/Lixisenatid überwiegend ungeeignet

Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen 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 [5]. 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. Die Daten dieser in die Studie GetGoal-Duo 2 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind daher für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.

Ergänzend ist anzumerken, dass ein kleiner Teil (circa 12 %) der in die Studie GetGoal-Duo 2 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten weder mit Metformin vorbehandelt war noch Metformin in der Studie erhalten hat und daher ebenfalls für die vorliegende Fragestellung nicht relevant ist.

Kardiovaskuläre Endpunktstudie ELIXA

Der Studienliste des pU ist zu entnehmen, dass für Lixisenatid eine Studie zur Untersuchung von kardiovaskulären Endpunkten durchgeführt wurde (Studie ELIXA [17]). Hierbei handelt es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Lixisenatid gegenüber Placebo (\pm antidiabetische Begleitbehandlung), die von 2010 bis 2015 durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden insgesamt 6068 Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit akutem Koronarsyndrom (beispielsweise Myokardinfarkt oder instabile Angina Pectoris) in der Vorgeschichte. Primärer Endpunkt der Studie war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichen Herzinfarkten und Schlaganfällen sowie Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris.

Zwar liegen für die Frage, ob eine Teilpopulation der Studie ELIXA für die Fragestellung 2 der Nutzenbewertung relevant ist, keine Informationen im Dossier des pU vor, da der pU die Studie ELIXA in seiner Bewertung nicht betrachtet. Insgesamt erscheint es aber fraglich, dass sich eine solche Teilpopulation ausreichend sicher abgrenzen lässt:

- Wie in der Studie GetGoal-Duo 2 wurde in der Studie nicht die Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid eingesetzt, sondern Lixisenatid zusätzlich zu verschiedenen bestehenden Therapien.
- Von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten weniger als 50 % zuvor eine Insulinbehandlung. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die zudem mit Metformin vorbehandelt wurden, fehlen.
- Offen bleibt auch die Art und Höhe der eingesetzten Insulindosis. Ebenso ist unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie operationalisiert als Optimierung des Insulinregimes erfolgte.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid bei insulinvorbehandelten Patientinnen und Patienten sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid ist für diese Patientinnen und Patienten somit nicht belegt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18: 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 Arzneimittel 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

Die oben beschriebene Einschätzung für Fragestellung 1 weicht von der des pU ab, der für Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin bei mit 2 OADs vorbehandelten Patientinnen und Patienten weder einen Zusatznutzen noch einen Schaden ableitet. Eine Aufteilung anhand der Therapieziele nimmt der pU nicht vor.

Für Fragestellung 2 (mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten) entspricht die oben beschriebene Einschätzung der des pU, der keinen Zusatznutzen beansprucht.

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

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Der G-BA hat für Patientinnen und Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit 1 anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert, folgende Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt:

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

Gemäß G-BA kommen Empagliflozin und Liraglutid nur in folgender Situation als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage: Jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

Der pU benennt in Modul 3 A für erwachsene Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Metformin und einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel nicht ausreichend kontrolliert sind, die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Er trifft jedoch keine Auswahl aus den verschiedenen Optionen, da er diese nicht als gleichwertig ansieht. Insgesamt weicht er in verschiedenen Punkten von der Festlegung des G-BA ab. Dies wird nachfolgend beschrieben und kommentiert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA ab, dass Humaninsulin + Metformin eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie für kardiovaskulär vorerkrankte Patientinnen und Patienten darstellt. Der pU argumentiert, dass es nicht sachgerecht sei, die Therapiemöglichkeit Humaninsulin + Metformin als gleichwertige Alternative zu Humaninsulin + Empagliflozin und Humaninsulin + Liraglutid anzusehen. Er begründet dies für den Wirkstoff Empagliflozin mit den Vorteilen bei klinischen kardiovaskulären Endpunkten im Vergleich zum Behandlungsstandard der EMPA-REG-Outcome-Studie [3] und dem daraus resultierenden G-BA-Beschluss, der Empagliflozin gegenüber Metformin in der Kombination mit Humaninsulin bei Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer

Erkrankung einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen habe [18]. Die Überlegenheit von Liraglutid bei kardiovaskulär vorerkrankten Patientinnen und Patienten beschreibt der pU mittels der Ergebnisse der Studie LEADER und anhand der positiven Bewertung von Liraglutid im Rahmen eines Rapid Reports des IQWiG [4,19]. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Davon unabhängig wäre es dem pU aber unbenommen gewesen, eine Bewertung gegenüber Liraglutid oder Empagliflozin in Kombination mit Humaninsulin durchzuführen, da beide Optionen vom G-BA benannt wurden. Der pU wählt aber weder aus noch folgt er selbst seiner eigenen Argumentation, da er Daten gegenüber Insulin + Metformin heranzieht, die beide Patientengruppen umfassen (siehe Abschnitt 2.3).

Einschränkung der Therapieregime der Insulinkomponente

Der pU benennt – abweichend von den Vorgaben des G-BA – bestimmte Therapieregime für die Humaninsulinkomponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hierbei beschreibt er das Regime einer konventionellen Therapie für Humaninsulin allein und das Regime einer basalunterstützten oralen Therapie für Humaninsulin + Metformin oder + Empagliflozin. Dieser Einschränkung der G-BA-Festlegung wird nicht gefolgt. Gemäß der NVL stehen verschiedene Therapieregime mit Insulin, wie eine basalunterstützte Therapie (BOT), eine konventionelle Insulintherapie (CT) oder eine supplementäre Insulintherapie (SIT), jeweils auch in Kombination mit oralen Antidiabetika, zur Verfügung [7]. Abweichend vom pU werden daher auch Studien gegenüber anderen Insulinregimen herangezogen, sofern das jeweilige Regime in der Therapiesituation adäquat ist. Zudem lassen sich aus Daten, die sich auf ein bestimmtes Therapieregime der Insulinkomponente beziehen, in der Nutzenbewertung auch nur Aussagen über diesen Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen.

Verwendung von Insulinanaloga

In Abschnitt 3.1.2 (Modul 3 A) gibt der pU an, dass aus seiner Sicht der Nachweis eines Zusatznutzens auch gegenüber lang wirksamen Insulinanaloga anstelle von Humaninsulin erfolgen kann, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Humaninsulin gegeben ist. In Modul 4 A benennt der pU hierzu den G-BA-Beschluss zur Bewertung von Insulin degludec/Liraglutid und den Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung von lang wirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [20,21]. Wegen fehlender Daten zu Folgekomplikationen kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit lang wirksamen Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte kann auf Basis der IQWiG-Bewertung [21] eine Übertragbarkeit für die dort untersuchten Insulinanaloga (Insulin glargin und Insulin detemir) angenommen werden. Studien zum Vergleich mit Insulinanaloga, die nicht auf Folgekomplikationen ausgerichtet sind, werden daher für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird allein Humaninsulin als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen. Ungeachtet dessen wird jeweils geprüft, ob

Studien, in denen (auch) Insulinaloga verwendet wurden, für die Nutzenbewertung geeignet sind.

Fragestellung 2 (mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

Der G-BA hat für Patientinnen und Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid)

Auch für diese Fragestellung kommen gemäß G-BA Empagliflozin und Liraglutid nur in folgender Situation als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage: Jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung.

Der pU trifft aber auch für diese Fragestellung Einschränkungen zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese sind für die Aspekte der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung sowie der Verwendung von Insulinaloga identisch zu Fragestellung 1. Die dortige Kommentierung trifft gleichermaßen auf Fragestellung 2 zu.

Einschränkung der Therapieregime der Insulinkomponente

Auch für Fragestellung 2 schränkt der pU die Insulinkomponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf ein bestimmtes Regime ein. Er beschreibt, dass die Optimierung des Insulinregimes grundsätzlich als intensivierete konventionelle Therapie (ICT) operationalisiert wird. Hierunter versteht der pU die Kombination eines Basalinsulins mit einem Bolusinsulin, welches mindestens zu den 3 Hauptmahlzeiten gegeben wird. Auch diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da gemäß NVL bei unzureichender Blutzuckereinstellung unter einer basalunterstützten oralen Therapie verschiedene Eskalationsmöglichkeiten der Insulintherapie infrage kommen, wie eine konventionelle oder intensivierete Insulintherapie oder auch die supplementäre Insulingabe zu den Mahlzeiten [7]. Abweichend vom pU werden daher – wie bereits für Fragestellung 1 beschrieben – auch Studien gegenüber anderen Insulinregimen herangezogen, sofern das jeweilige Regime in der Therapiesituation adäquat ist. Zudem lassen sich aus Daten, die sich auf ein bestimmtes Therapieregime der Insulinkomponente beziehen, in der Nutzenbewertung auch nur Aussagen über diesen Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen.

Insgesamt sind die vom pU vorgenommenen Einschränkungen ohne weitere Konsequenzen, da sie nicht zu einer Unvollständigkeit des Studienpools geführt haben. Für die vorliegende Dossierbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

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

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination von Insulin glargin und Lixisenatid in Kombination mit Metformin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckerspiegel mit einer Kombination von Metformin und 1 anderen OAD nicht ausreichend reguliert werden konnte. Die Bewertung soll gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen, die der pU für Patientinnen und Patienten mit oder ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung unterschiedlich beschreibt. Sie soll außerdem unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, UEs und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis von RCTs erfolgen.

Der Fragestellung sowie den Einschlusskriterien des pU wird mit Einschränkungen gefolgt, Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Intervention

Der tabellarischen Darstellung der Einschlusskriterien lässt sich entnehmen, dass der pU offensichtlich neben Studien mit der fixen Kombination Insulin glargin/Lixisenatid auch Studien mit der losen Kombination aus Insulin glargin und Lixisenatid für die Ableitung des Zusatznutzens heranzieht. Der pU macht aber keine Angaben dazu, auf welcher Grundlage er die Ergebnisse von Studien mit der losen Kombination für übertragbar hält. Für die vorliegende Bewertung können Studien dann zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, wenn die eingesetzten Substanzen Insulin glargin und Lixisenatid in der losen Kombination vergleichbare Dosierungen und Dosisverhältnisse der beiden Wirkstoffe erreichen, wie in der fixen Kombination.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der pU nimmt auch an dieser Stelle die in Abschnitt 2.6.1 beschriebenen Abweichungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei kardiovaskulär vorerkrankten Patientinnen und Patienten, dem Insulinregime sowie zu Insulinanaloga vor. Eine entsprechende Kommentierung findet sich in Abschnitt 2.6.1. Abweichend vom pU wird für die vorliegende Bewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

Fragestellung 2 (mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination von Insulin glargin und Lixisenatid in Kombination mit Metformin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, deren Blutzuckerspiegel mit einer Kombination von Metformin und einem Basalinsulin nicht ausreichend reguliert werden konnte. Die Bewertung soll gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen, die der pU für Patientinnen und Patienten mit oder ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung unterschiedlich beschreibt. Sie soll außerdem unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, UE und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis von RCTs erfolgen.

Die Fragestellung sowie den Einschlusskriterien des pU wird mit Einschränkungen gefolgt. Die Abweichungen hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (kardiovaskulär vorerkrankten Patientinnen und Patienten, Insulinregime sowie Insulinanaloga) sowie dem Einbezug von Studien in denen die lose Kombination von Insulin glargin und Lixisenatid eingesetzt wurde, sind unter Fragestellung 1 sowie in Abschnitt 2.6.1 bereits beschrieben und kommentiert, sodass an dieser Stelle eine Kommentierung entfällt.

Abdeckung des zugelassenen Anwendungsgebiets durch die Fragestellungen

Die Fragestellung des pU deckt nicht das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet ab, da Insulin glargin/Lixisenatid auch für Patientinnen und Patienten zugelassen ist, deren Blutzucker mit Metformin allein nicht ausreichend reguliert wird. Dieses Vorgehen entspricht den Vorgaben des G-BA, der diesen Teil des Anwendungsgebiets als keine relevante Therapiesituation für den Einsatz von Insulin glargin/Lixisenatid einstuft (siehe Abschnitt 2.2). Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid für Fragestellung 2 (insulinvorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten) keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.4.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse für Fragestellung 2 nicht kommentiert. Die nachfolgende Kommentierung bezieht sich ausschließlich auf Fragestellung 1.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die von ihm eingeschlossene Studie gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14, inklusive Patientenfluss-Diagramm) darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU führt die Merkmale auf, anhand derer er die Patientinnen und Patienten in den von ihm eingeschlossenen Studien charakterisiert. Diese sind für eine adäquate Charakterisierung des Dossiers weitgehend ausreichend. Dem Studienbericht wurden zusätzlich Angaben zur Dauer der Metformin-Behandlung entnommen.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte nennt der pU Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Er beschreibt, warum diese Endpunkte aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Statistische Methodik und Effektmaße

Bei Betrachtungen der Veränderung seit Studienbeginn berichtet der pU für die Endpunkte zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS und TRIM-D) jeweils die Mittelwertdifferenz (MD) resultierend aus einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM). Aus Angaben in den Fußnoten der Ergebnistabellen in Modul 4 A des Dossiers geht hervor, dass die Adjustierung hinsichtlich der zur Randomisierung verwendeten Faktoren, HbA1c zu Baseline ($< 8,0\%$ / $\geq 8,0\%$) und 2 OADs zum Screening (ja / nein), sowie geplante Visite, Land und die Interaktionen zwischen Behandlung und Visite als auch zwischen EQ-5D VAS zu Baseline beziehungsweise Körpergewicht zu Baseline und Visite, durchgeführt wurde. Dies entspricht den präspezifizierten Analysen gemäß Studienunterlagen. Die vorgelegten Modelle berücksichtigen die gesamten Studiendaten, d. h. alle 3 Behandlungsarme (Insulin glargin/Lixisenatid, Insulin glargin, Lixisenatid). Basierend hierauf präsentiert der pU

Effektschätzungen für den für die Nutzenbewertung relevanten Vergleich. Dieses Vorgehen ist in der vorliegenden Situation akzeptabel.

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz berechnet der pU eine standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g). Da nicht beschrieben ist, wie die Berechnungen durchgeführt wurden, werden bei statistisch signifikanten MDs die Ergebnisse durch eigene Berechnungen überprüft. Dazu wird eine gepoolte Standardabweichung unter Einbezug des Standardfehlers der MD aus dem MMRM geschätzt (Hedges' g), mit dem Ziel, bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) und der Ausgangsanalyse (MMRM) zu wahren.

Der pU präsentiert für den Vergleich der Behandlungsgruppen bei dichotomen Endpunkten die Effektmaße relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) mit Konfidenzintervall. In der Nutzenbewertung wird das vom pU vorgelegte relative Risiko (RR) für den Vergleich der Behandlungsgruppen herangezogen. Zur Prüfung der statistischen Signifikanz verwendet der pU einen 2-seitigen Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)-Test stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren HbA1c zu Baseline ($< 8,0\%$ / $\geq 8,0\%$) und 2. OAD zum Screening (ja / nein).

Abweichend vom Vorgehen des pU wird bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) gemäß dem von Brockhaus et al. beschriebenem Vorgehen in bestimmten Fällen das Peto Odds Ratio (POR) [22] als Schätzer für das relative Risiko verwendet.

Metaanalysen

Da für Fragestellung 1 nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

In Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 wird die Durchführung von Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Anwendung verschiedener statistischer Modelle, des Variierens methodischer Faktoren sowie verschiedener Analysepopulationen für die vom pU als primären Endpunkt definierte HbA1c-Änderung genannt. Da dieser Endpunkt in der Nutzenbewertung lediglich ergänzend dargestellt wird, wird von einer Kommentierung abgesehen.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5.1 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde.

Zur Identifizierung von Effektmodifikatoren verwendet der pU für stetige Endpunkte ein MMRM-Modell mit entsprechendem Interaktionsterm. Für dichotome Endpunkte zieht er ein logistisches Regressionsmodell mit entsprechendem Interaktionsterm heran. Eine zum Niveau von 0,05 signifikante Interaktion wird vom pU als relevant eingestuft. Da der pU Interaktionen bezüglich des OR untersucht, wird zur Überprüfung ein Test auf aggregierter

Ebene unter Verwendung des RR durchgeführt (Q-Test). Dies erfolgt, wenn der vorgelegte Interaktionstest signifikant ist beziehungsweise die Signifikanzschwelle von 0,05 nicht wesentlich überschreitet und das RR in mindestens einer der Subgruppen einen signifikanten Effekt zeigt. Hierbei kam es zu keinen qualitativen Unterschieden.

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.6.2.4.3.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Der pU hat in seiner Studienliste sowohl Studien mit der fixen als auch der losen Kombination von Insulin glargin mit Lixisenatid aufgeführt, zunächst unabhängig von ihrer Eignung für Fragestellung 1. Für die lose Kombination ist die Studienliste des pU allerdings unvollständig. In der Liste fehlt die Studie GetGoal-L-C zum Vergleich von Basalinsulin (\pm Metformin) + Lixisenatid gegenüber einer Therapie mit Basalinsulin (\pm Metformin) + Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [23]. Da die in die Studie GetGoal-L-C eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Insulin vorbehandelt waren und somit nicht denen der Fragestellung 1 entsprechen, bleibt die Unvollständigkeit ohne weitere Konsequenz. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Fragestellung 2 (mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Für Fragestellung 2 hat der pU in seiner Studienliste ebenfalls Studien mit der fixen und der losen Kombination von Insulin glargin mit Lixisenatid aufgeführt. Für die lose Kombination ist die Studienliste des pU allerdings wie für Fragestellung 1 unvollständig, da die Studie GetGoal-L-C fehlt. Dies bleibt auch für Fragestellung 2 ohne weitere Konsequenz, da die eingeschlossenen und mit Insulin vorbehandelten Patientinnen und Patienten keine Optimierung ihres Therapieregimes im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten. In beiden Armen wurde die Basalinsulindosis konstant gehalten [23]. Somit ist die Studie GetGoal-L-C auch für Fragestellung 2 nicht relevant.

Darüber hinaus gibt es keine Hinweise, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Der pU benennt in seiner Studienliste die Studie ELIXA, eine doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Lixisenatid gegenüber Placebo (\pm antidiabetische Begleitbehandlung, darunter auch Insulinbehandlung). Der pU betrachtet diese Studie für Fragestellung 2 nicht. Es ist allerdings fraglich, ob sich eine Teilpopulation für Fragestellung 2 sicher abgrenzen ließe (siehe Abschnitt 2.4.1).

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurde die oben dargestellte Studie ELIXA identifiziert, die auch in der Studienliste des pU benannt wird.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

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

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit 2 OADs vorbehandelt wurden, legt der pU die 3-armige RCT LixiLan-O vor, in der Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin mit Insulin glargin + Metformin und Lixisenatid + Metformin verglichen wurde. In diese Studie wurden sowohl Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die vor Studienbeginn ausschließlich Metformin erhielten, als auch Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn neben Metformin ein weiteres OAD erhielten. Der pU gibt an, dass der Studienarm mit Lixisenatid + Metformin nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspräche. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Für die vorliegende Bewertung sind ausschließlich die beiden erstgenannten Studienarme relevant.

Der pU bildet zudem für die relevanten Studienarme eine Teilpopulation der mit 2 OADs vorbehandelten Patientinnen und Patienten und zieht diese zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie heran. Die Teilpopulation umfasst zu circa 25 % auch Patientinnen und Patienten, die eine kardiovaskuläre Vorerkrankung haben. Der pU ist zwar der Einschätzung, dass Insulin glargin + Metformin für kardiovaskulär vorerkrankte Patientinnen und Patienten keine adäquate Vergleichstherapie sei und bildet auch eine Teilpopulation der Studie LixiLan-O, die diese Patientinnen und Patienten ausschließt. Er argumentiert dann aber, dass für das Merkmal kardiovaskuläre Vorerkrankungen keine Effektmodifikationen vorlägen und er deshalb doch die gesamte Teilpopulation (mit und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung) heranziehe. Das Vorgehen des pU ist inkonsistent. Der Einschätzung zur Vergleichstherapie für kardiovaskulär vorerkrankte Patientinnen und Patienten wird nicht gefolgt.

Unabhängig davon ist für die vorliegende Bewertung die vom pU operationalisierte Teilpopulation (mit und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung) adäquat und wird für die Ableitung des Zusatznutzens für die gesamte Population der Fragestellung 1 herangezogen (siehe Abschnitt 2.3).

Fragestellung 2 (mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

Der Studienpool des pU für die Fragestellung 2 besteht aus der Studie GetGoal-Duo 2. Diese Studie ist aus den in Abschnitt 2.4.1 genannten Gründen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Kommentare beziehen sich ausschließlich auf die Fragestellung 1 (mit 2 OADs vorbehandelte Patientinnen und Patienten), da nur zu dieser relevante Daten vorliegen.

2.6.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Die Angaben zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studie LixiLan-O sind für die relevante Teilpopulation ausreichend.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie LixiLan-O in einem europäischen oder nordamerikanischen Zentrum behandelt wurden und kaukasischer Abstammung waren. Insgesamt wurden etwa 30 % der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation in einem west- oder zentral-europäischen Zentrum behandelt. Der pU geht daher davon aus, dass die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation ohne Einschränkungen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Der pU beschreibt, dass diese Einschätzung durch die Subgruppenanalysen anhand des Merkmals Region unterstützt würden, da in diesen für keinen patientenrelevanten Endpunkt eine signifikante Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Regionen festgestellt wurde.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1,

Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial als niedrig. Der Bewertung wird gefolgt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Die Endpunkte Gesundheitszustand, erhoben via EQ-5D VAS und TRIM-D werden vom pU wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Der Einschätzung des pU wird gefolgt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abbruch wegen UEs bewertet der pU aufgrund fehlender Verblindung als hoch. Bei dem Endpunkt SUEs geht der pU von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus. Diesen Einschätzungen wird ebenfalls gefolgt.

Für die Endpunkte nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl) sowie schwere Hypoglykämien führt der pU ein niedriges Verzerrungspotenzial an, dem nur für schwere Hypoglykämien gefolgt wird. Abweichend werden nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl, sowie zusätzlich Plasmaglukose < 56 mg/dl) als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Grund hierfür ist die subjektive Komponente bei fehlender Verblindung.

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus wurden zusätzlich die Endpunkte kardiale Morbidität, zerebrale Morbidität, Nierenfunktionsstörung und weitere spezifische UEs für die Bewertung herangezogen. Für die Endpunkte kardiale Morbidität, zerebrale Morbidität und Nierenfunktionsstörung wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, da aufgrund ihrer Operationalisierung als SUE die fehlende Verblindung nicht als potenziell verzerrend eingeschätzt wird. Für den Endpunkt weitere spezifische UEs wurde das Verzerrungspotenzial hingegen als hoch eingestuft, aufgrund von fehlender Verblindung.

2.6.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In der Studie LixiLan-O wurde dieser Endpunkt als Anzahl der Todesfälle im Beobachtungszeitraum im Rahmen der SUE ausgewertet.

Morbidität

- schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major adverse cardiovascular Events [MACE]): nicht eingeschlossen

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse wurden in der Studie LixiLan-O als kombinierter Endpunkt kardialer und zerebraler Ereignisse (kardiovaskuläre Todesfälle, nicht tödliche Herzinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris und Herzversagen, koronare Revaskularisierung) für die Gesamtpopulation erhoben. Die enthaltenen Ereignisse werden aufgrund ihrer Operationalisierung teilweise als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft. Für die relevante Teilpopulation legt der pU zudem keine Auswertungen zum Endpunkt MACE vor. Ersatzweise wird die kardiale und zerebrale Morbidität, erhoben über SUEs, als patientenrelevante Endpunkte herangezogen (siehe nachfolgend).

- kardiale Morbidität (MedDRA-SOC Herzerkrankungen [SUEs]): eingeschlossen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden kardiale Ereignisse als separater Endpunkt eingeschlossen. Dies entspricht dem Vorgehen in anderen Dossierbewertungen im gleichen Indikationsgebiet [24,25]. Herangezogen werden Ergebnisse der SUEs aus der MedDRA-SOC „Herzerkrankungen“. Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der für die Studie LixiLan-O keine Daten zu kardialen Ereignissen betrachtet.

- zerebrale Morbidität (MedDRA-SOC Erkrankungen des Nervensystems [SUEs]): eingeschlossen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden zerebrale Ereignisse als separater Endpunkt eingeschlossen. Dies entspricht dem Vorgehen in der Dossierbewertung von Sitagliptin (A16-44 [25]) Herangezogen werden Ergebnisse der SUEs aus der MedDRA-SOC „Erkrankungen des Nervensystems“. Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der für die Studie LixiLan-O keine Auswertungen zu zerebralen Ereignissen betrachtet.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D erfolgte anhand einer VAS (Werte von 0 bis 100), auf der der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [26]. Der pU legt verschiedene Operationalisierungen zum EQ-5D VAS vor:

- mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (VAS) (präspezifiziert): eingeschlossen

- Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands um ≥ 7 Punkte (VAS) (nicht präspezifiziert): nicht eingeschlossen
- Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands um ≥ 10 Punkte (VAS) (nicht präspezifiziert): nicht eingeschlossen

Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 7 oder mindestens 10 Punkte von Studienbeginn zu Woche 30 waren in der Studie LixiLan-O nicht präspezifiziert. Zur Begründung für die Wahl der Responsekriterien gibt der pU an, dass diese bereits in zahlreichen Nutzenbewertungen herangezogen worden seien [27,28] und zitiert eine retrospektive Querschnittsstudie mit Krebspatientinnen und -patienten [29]. Die vom pU vorgelegten Quellen beziehen sich ausschließlich auf onkologische Anwendungsgebiete. Der pU präsentiert keine Informationen, ob oder inwieweit diese Responsekriterien auf die vorliegende Indikation angewendet werden können. Aus den vorgelegten Informationen lässt sich daher keine Responseschwelle zum EQ-5D VAS für das zu betrachtende Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 ableiten. Die Responderanalysen werden somit nicht herangezogen. Stattdessen wird die mittlere Veränderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) von Studienbeginn zu Studienende zur Nutzenbewertung herangezogen. Der pU leitet weder aus der mittleren Veränderung noch aus den Responderanalysen einen Zusatznutzen für Insulin glargin/Lixisenatid ab.

- Gesundheitszustand (TRIM-D): teilweise eingeschlossen

Der TRIM-D ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen, der den allgemeinen Gesundheitszustand und die Patientenzufriedenheit jeweils bezogen auf die Behandlung aus der Sicht des Patienten erfasst [30,31]. Der Fragebogen besteht aus 28 Fragen in den 5 Domänen Belastung durch die Therapie, tägliches Leben, Diabetesmanagement, Therapietreue und psychische Gesundheit. Aus den Antworten werden ein Gesamtwert sowie die Werte der einzelnen Domänen jeweils auf einer Skala von 0 bis 100 errechnet. Ein höherer Wert beschreibt dabei einen besseren Gesundheitszustand und eine höhere Patientenzufriedenheit. Der pU gibt an, dass die Domänen, die die Patientenzufriedenheit abbilden, keine patientenrelevanten Endpunkte im Sinne der frühen Nutzenbewertung darstellen. Der pU schätzt ausschließlich die Domänen tägliches Leben und psychische Gesundheit als patientenrelevant ein. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt und die Domänen tägliches Leben und psychische Gesundheit in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

Der pU legt im Dossier Auswertungen zur mittleren Änderung in der jeweiligen Domäne von Studienbeginn zu Studienende vor. Diese Auswertungen waren für die Studie LixiLan-O präspezifiziert. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- IWQoL-Lite: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Der IWQoL-Lite ist ein Fragebogen, der den Einfluss des Körpergewichts auf die Lebensqualität erfasst. Er besteht aus 31 Fragen, die in die 5 Domänen physische Funktionen

(11 Fragen), Selbstwertgefühl (7 Fragen), Sexualleben (4 Fragen), Belastbarkeit (5 Fragen) und Arbeitsleben (4 Fragen) eingeteilt sind [32,33]. Patientinnen und Patienten beantworten die Fragen des IWQoL-Lite mit „niemals“ bis „immer wahr“, bezogen auf die vergangene Woche. Aus den Antworten wird ein Gesamtwert auf einer Skala von 0 bis 100 errechnet, wobei 0 die schlechteste und 100 die beste Lebensqualität darstellt. Das Instrument ist nicht geeignet, in der vorliegenden Indikation die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Dies hat mehrere Gründe, die im Folgenden dargelegt werden:

Der IWQoL-Lite wurde zur Erfassung der Lebensqualität für übergewichtige Personen in Interventionsstudien zur Gewichtsreduktion entwickelt [32,33]. Zwar wurde der IWQoL-Lite auch an übergewichtigen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht, diese Patientinnen und Patienten waren aber, im Gegensatz zu den Patientinnen und Patienten der Studie LixiLan-O, in Interventionsstudien zur Gewichtsreduktion eingeschlossen [34]. Die Autoren der Studie führen selbst aus, dass sich die Ergebnisse ihrer Studie nicht einfach auf Patientinnen und Patienten übertragen lassen, die primär eine Therapie ihrer Diabeteserkrankung erhalten. Zudem wiesen die Patientinnen und Patienten dieser Studie einen höheren BMI auf als die in der vom pU vorgelegten Studie LixiLan-O. Die Autoren [34] empfehlen für Diabetesstudien vielmehr gewichtsspezifische Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich zu einer generischen und einer krankheits-spezifischen Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erheben. Außer dem IWQoL-Lite wurden in der Studie LixiLan-O jedoch keine weiteren Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt.

Der IWQoL-Lite ist für Studien, in denen die Effekte einer antidiabetischen Therapie untersucht werden, folglich nicht hinreichend validiert, da in diesen Studien – anders als in den Validierungsstudien des IWQoL-Lite – die Gewichtsreduktion kein primäres Therapieziel ist. Zusammenfassend wird der IWQoL-Lite daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse des Gesamtwerts werden aber ergänzend dargestellt. Der pU legt im Dossier Auswertungen zur mittleren Änderung von Studienbeginn zu Studienende vor.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Der pU legt für Abbruch wegen UEs für die relevante Teilpopulation ausschließlich Gesamtraten vor, eine Darstellung der betroffenen SOC und PT erfolgt nicht. Dies ist für die

vorliegende Bewertung ohne weitere Konsequenz, da in beiden Armen jeweils nur eine geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten (ca. 2 %) die Therapie abgebrochen haben.

- Hypoglykämien
 - nicht schwere symptomatische Hypoglykämien: Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl: eingeschlossen
 - nicht schwere symptomatische Hypoglykämien: Plasmaglukose < 60 mg/dl: nicht eingeschlossen
 - nicht schwere symptomatische Hypoglykämien: Plasmaglukose < 56 mg/dl: eingeschlossen

Die Operationalisierung von nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien mittels eines Plasmaglukosewerts ≤ 70 mg/dl war in der Studie LixiLan-O präspezifiziert und wird daher für die Bewertung herangezogen. Der pU legt im Dossier (Modul 4 A) außerdem Auswertungen von bestätigten symptomatischen Hypoglykämien operationalisiert durch einen Plasmaglukosewert < 60 mg/dl vor. In den Zusatzanalysen in Modul 5 präsentiert der pU zudem Ergebnisse zu Hypoglykämien ermittelt über einen Plasmaglukosewert < 56 mg/dl, die er jedoch nicht weiter betrachtet. Die beiden letztgenannten Operationalisierungen waren in der Studie LixiLan-O nicht präspezifiziert. Die Operationalisierung < 56 mg/dl wird ebenfalls eingeschlossen, da sie dem niedrigsten durch den pU erhobenen Wert entspricht und nahe an der Operationalisierung von < 54 mg/dl liegt, die gemäß der American Diabetes Association und der European Association for the Study of Diabetes eine klinisch bedeutsame Hypoglykämie beschreibt [35].

- schwere Hypoglykämien: eingeschlossen

Die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien basiert in der Studie LixiLan-O auf dem Kriterium der Fremdhilfe. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Durch diese Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. In der relevanten Teilpopulation trat jedoch insgesamt nur 1 Ereignis auf (unklar, in welchem Studienarm), wobei es sich laut Angaben in den Fallberichten nicht um ein SUE handelt. Die ungeeignete Operationalisierung ist daher ohne weitere Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

- Nierenfunktionsstörung (MedDRA-SOC Erkrankungen der Niere und der Harnwege [SUE]): eingeschlossen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Ereignisse einer Nierenfunktionsstörung als separater Endpunkt eingeschlossen. Dies entspricht dem Vorgehen in anderen Dossierbewertungen im gleichen Indikationsgebiet [25,36]. Herangezogen werden Ergebnisse der SUEs aus der MedDRA-SOC „Erkrankungen der Niere und der Harnwege“. Dies weicht von

dem Vorgehen des pU ab, der für die Studie LixiLan-O keine Daten zu Ereignissen einer Nierenfunktionsstörung betrachtet.

- weitere spezifische UEs

Spezifische UEs werden für die Nutzenbewertung zum einen ausgewählt, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind (hier Hypoglykämien und Nierenfunktionsstörung). Zum anderen werden weitere spezifische UEs anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Auf Basis dieser Methodik werden folgende weitere spezifische UE ausgewählt:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE, SOC), darin enthalten
 - Diarrhö (UE, PT)
 - Übelkeit (UE, PT)
 - Erbrechen (UE, PT)

Der pU betrachtet unerwünschte gastrointestinale Ereignisse ebenfalls gesondert, darunter auch die oben genannten spezifischen UEs.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs konnten keine spezifischen UE ausgewählt werden, da der pU für diesen Endpunkt für die relevante Teilpopulation keine Auswertungen auf SOC-/PT-Ebene vorgelegt hat. Dies ist für die vorliegende Bewertung ohne weitere Konsequenz, da in beiden Armen jeweils nur eine geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten (ca. 2 %) die Therapie abgebrochen haben.

Zusätzliche ergänzende Endpunkte

- HbA1c-Änderung vom Ausgangswert: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Der pU beschreibt, dass die Reduktion des HbA1c-Werts diabetesassoziierte mikro- und makrovaskuläre Risiken signifikant verringere und benennt hierfür verschiedene Quellen [37-39]. Zudem argumentiert der pU, dass eine langfristig optimale Blutzuckereinstellung den Gesundheitszustand verbessere. Die vom pU vorgelegten Unterlagen sind nicht geeignet, um die Validität des HbA1c-Werts als patientenrelevanten Endpunkt zu belegen. Er beschreibt aber auch nicht, dass er den HbA1c-Wert als validiertes Surrogat für die von ihm benannten patientenrelevanten Endpunkte betrachte. Für die Nutzenbewertung wird dieser Endpunkt nicht herangezogen, jedoch ergänzend dargestellt.

- Veränderung des Körpergewichts: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Veränderung des Körpergewichts unter antidiabetischer Behandlung wird nicht als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Zur Begründung siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (A12-16 [40]).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU definiert in seiner Bewertung a priori und post hoc definierte Subgruppenmerkmale. Von diesen werden folgende Effektmodifikatoren in der Nutzenbewertung betrachtet:

- Alter (< 50 Jahre / ≥ 50 Jahre bis < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Region (West- und Zentraleuropa / Osteuropa / Nordamerika / Lateinamerika / Rest der Welt)
- HbA1c-Wert zu Baseline (< 8 % / ≥ 8 %)
- kardiovaskuläre Vorerkrankung (ja / nein)

Abgesehen von dem Merkmal Region, waren die betrachteten Effektmodifikatoren und die jeweiligen Trennwerte in der Studie LixiLan-O präspezifiziert. Für die Endpunkte, die abweichend zum pU zusätzlich herangezogen werden (kardiale und zerebrale Morbidität, Nierenfunktionsstörung, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit den darin enthaltenen PT Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen), liegen keine Subgruppenanalysen vor.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid herangezogen.

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

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

In Modul 4 A des Dossiers wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid herangezogen.

Fragestellung 2 (mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

Die in Modul 4 B unter weitere Untersuchungen vorgelegten Ergebnisse der Studie LixiLan-L sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei mit Insulin vorbehandelten Patientinnen und Patienten nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde (siehe hierzu Abschnitt 2.6.2.9.2). Dies entspricht der Einschätzung des pU, der die Studie LixiLan-L nur ergänzend darstellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

Der pU weist auf die Evidenzstufe 1b für die von ihm zur Nutzenbewertung herangezogene Studie LixiLan-O, auf das aus seiner Sicht niedrige Verzerrungspotenzial auf Studienebene und die Patientenrelevanz der von ihm betrachteten Endpunkte hin.

Den Einschätzungen des pU zur Evidenzstufe und zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie LixiLan-O gefolgt. Abweichend von der Einschätzung des pU ist die Patientenrelevanz nicht für alle vom pU eingeschlossenen Endpunkte und nicht für alle Operationalisierungen belegt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Zudem bestehen teilweise unterschiedliche Einschätzungen zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2).

Auf Basis der vom pU vorgelegten Daten der Studie LixiLan-O ist in der Gesamtaussage maximal die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen möglich.

Fragestellung 2 (mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

Die Ausführungen des pU beziehen sich auf die vorgelegte RCT GetGoal-Duo 2. Da die vom pU vorgelegten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht relevant sind (siehe Abschnitt 2.4.1), werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise für Fragestellung 2 nicht kommentiert.

2.6.2.8.2 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 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

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

Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten der Studie LixiLan-O heran, die vor Studieneinschluss neben Metformin ein weiteres OAD erhielten. Dabei beschreibt der pU den Zusatznutzen von Patientinnen und Patienten mit oder ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung getrennt voneinander.

Für die Ableitung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination

mit einem anderen OAD den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend kontrolliert, leitet der pU keinen Zusatznutzen ab. Er begründet dies damit, dass in keiner Endpunktkategorie ein Zusatznutzen oder Schaden festzustellen war. Zwar sieht der pU Nachteile bezüglich der gastrointestinalen Ereignisse, leitet aber hiervon keinen Schaden ab. Er begründet dies mit dem aus seiner Sicht vorübergehenden Charakter der Beschwerden und der fehlenden Auswirkung auf andere, den Gesundheitszustand und die Lebensqualität abbildenden Endpunkten sowie des hohen Verzerrungspotenzials. Der pU legt allerdings keine Daten vor, um die vorübergehende Dauer der gastrointestinalen Beschwerden zu belegen. In der Bewertung von Dulaglutid, einem Antidiabetikum mit ähnlichem Wirkmechanismus, wurde festgestellt, dass gastrointestinale Beschwerden auch von längerer Dauer sein können [41,42]. Die Fallberichte zu den einzelnen gastrointestinalen Ereignissen zeigen auch für die Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid, dass diese teilweise über einen Zeitraum von mehreren Monaten bestanden [43]. Unabhängig davon ist auch eine über wenige Tage bestehende Übelkeit mit Erbrechen ein für Patientinnen und Patienten spürbares und relevantes unerwünschtes Ereignis.

Für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit einem anderen OAD den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend kontrolliert, leitet der pU ebenfalls keinen Zusatznutzen ab. Er begründet dies damit, dass für die Teilpopulation der kardiovaskulär vorerkrankten Patientinnen und Patienten keine bewertungsrelevanten Daten vorlägen, da er keine Studie mit Patientinnen und Patienten dieser Zielpopulation identifiziert habe, in der das zu bewertende Arzneimittel mit der durch den pU eingeschränkten Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.6.1: Humaninsulin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Liraglutid oder Humaninsulin) verglichen wurde. Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Abweichend vom pU erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Aufteilung der Fragestellung nach kardiovaskulärer Vorerkrankung.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich zudem Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Auf Basis der Daten der Studie LixiLan-O, die eine Behandlung mit Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin vergleicht und Personen mit und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung eingeschlossen hat, wird der Zusatznutzen in der vorliegenden Bewertung für die gesamte Fragestellung abgeleitet. Abweichend von der Einschätzung des pU ergibt sich hieraus ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin gegenüber Insulin glargin + Metformin für Fragestellung 1.

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid im Vergleich zu Insulin glargin, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.3.3 dargestellt.

Fragestellung 2 (mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens die Studie GetGoal-Duo 2 heran. Er bezieht sich hierbei ausschließlich auf einen Vergleich mit dem Arm, bei dem Insulin glargin ± Metformin + Insulin glulisin 3-mal/Tag verabreicht wurde. Auch für diese Fragestellung betrachtet der pU Patientinnen und Patienten mit oder ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung für die Ableitung des Zusatznutzens getrennt voneinander (siehe Fragestellung 1). Der pU leitet für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert, auf Basis der Daten der Studie GetGoal-Duo 2 ab, dass weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden belegt sei.

Für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert, leitet der pU den Zusatznutzen als nicht belegt ab. Er begründet dies damit, dass für die Teilpopulation der kardiovaskulär vorerkrankten Patientinnen und Patienten keine bewertungsrelevanten Daten vorlägen. Der pU identifizierte keine Studie mit Patientinnen und Patienten dieser Zielpopulation, in der das zu bewertende Arzneimittel mit der durch den pU eingegrenzten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.6.1: Optimierung des Humaninsulinregimes ggf. + Empagliflozin oder Optimierung des Humaninsulinregimes ggf. + Liraglutid) verglichen wurde.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt, da die Studie GetGoal-Duo 2 für die vorliegende Bewertung nicht relevant ist. Damit sind die vom pU vorgelegten Daten nicht zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet und es liegen keine relevanten Daten für Fragestellung 2 vor. In der Schlussfolgerung ergibt sich aber übereinstimmend mit dem pU, dass der Zusatznutzen von Insulin glargin/Lixisenatid für die gesamte Fragestellung 2 (insulinvorbehandelte Patientinnen und Patienten) nicht belegt ist (siehe Abschnitt 2.4.3).

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid eingesetzt.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid herangezogen.

Der pU legt in Modul 4 B unter weitere Untersuchungen die Studie LixiLan-L vor. Hierbei handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte und aktiv kontrollierte Studie

mit 2 Studienarmen zum Vergleich von Insulin glargin/Lixisenatid \pm Metformin gegenüber einer Intensivierung der bestehenden Basalinsulintherapie \pm Metformin [44]. Der pU gibt an, die Studie ergänzend darzustellen, zieht sie aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens für die vorliegende Fragestellung heran, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist (keine Optimierung des Humaninsulinregimes). Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt.

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

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

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU nennt keine Surrogatendpunkte, die in der Nutzenbewertung verwendet worden sind. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar und plausibel dargestellt. Insulin glargin/Lixisenatid wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert [5].

Für die Teilindikation bei der Metformin allein den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert, hat der G-BA keine Fragestellung formuliert und auch keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, da er voraussetzt, dass in der Therapiesituation, in der Insulin glargin/Lixisenatid in Kombination mit Metformin infrage kommt (Kombinationstherapie aus 3 blutzuckersenkenden Wirkstoffen), eine Insulintherapie angezeigt sein muss. Eine Therapiesituation, in der Metformin allein den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert, wird daher nicht betrachtet, da in dieser Situation eine Insulingabe in der Regel nicht indiziert ist und keine für den deutschen Versorgungskontext klinisch relevante Therapiesituation gegeben ist (siehe Abschnitt 2.2). Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation somit in 2 Patientengruppen:

- 1) Erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit 1 anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert (Fragestellung 1).
- 2) Erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert (Fragestellung 2).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass die Fixkombination Insulin glargin/Lixisenatid nur bedingt geeignet ist, um den therapeutischen Bedarf insulinnaiver Patientinnen und Patienten gemäß den Vorgaben der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) [45] zu erfüllen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowohl für die Fragestellung 1 als auch für die Fragestellung 2 auf die Zahlen in vorherigen G-BA-Beschlüssen.

Für die Fragestellung 1 referenziert der pU auf den G-BA-Beschluss zu Lixisenatid [46] aus dem Jahr 2013 und den G-BA-Beschluss zu Canagliflozin [47] aus dem Jahr 2014. Beim G-BA-Beschluss zu Lixisenatid bezieht sich der pU dabei auf die genannte Teilpopulation (Add-on-Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken), die der hier betrachteten Zielpopulation zu Fragestellung 1 weitgehend entsprechen soll und die GKV-Zielpopulation mit 62 400 Patientinnen und Patienten beziffert [46]. Im zu bewertenden Dossier verwendet der pU diese Anzahl (62 400) als Untergrenze. Beim G-BA-Beschluss zu Canagliflozin bezieht sich der pU dabei ebenfalls auf die genannte Teilpopulation (in Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren), die der hier betrachteten Zielpopulation zu Fragestellung 1 annähernd entsprechen soll und die GKV-Zielpopulation mit 77 400 Patientinnen und Patienten beziffert [47]. Im zu bewertenden Dossier verwendet der pU diese Anzahl (77 400) als Obergrenze.

Da sowohl bei Lixisenatid [46] als auch bei Canagliflozin [47] in der GKV-Zielpopulation auch Patientinnen und Patienten enthalten sind, die keine Kombinationstherapie mit Metformin erhalten und diese nicht Teil der Zielpopulation von Insulin glargin/Lixisenatid sind, korrigiert der pU diese Anzahl. Bezogen auf die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten, die keine ausreichende Kontrolle ihres Blutzuckers mit einer Kombinationstherapie von 2 OADs unabhängig von den eingesetzten Substanzen erreichen, schätzt er näherungsweise den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Kombinationstherapie von 2 OADs erhalten, welche als eine der beteiligten Komponenten auch Metformin umfasst. Dafür ermittelt der pU einen Anteil der Patientinnen und Patienten, die ausschließlich mit Metformin als OAD keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen (634 600), unter Bezugnahme auf die Gesamtzahl aller Patientinnen und Patienten, die nur mit einem OAD unabhängig von der eingesetzten Substanz keine ausreichende Kontrolle ihres Blutzuckers (634 600 + 35 900) erreichen, von 94,6 % [46] und erhält für die hier zu betrachtende Zielpopulation 59 059 Patientinnen und Patienten ($62\,400 \times 94,6\%$). Für Canagliflozin geht er analog vor ($468\,700 / (468\,700 + 35\,900)$) und erhält einen Anteil von 92,9 % [47] und somit eine Zielpopulation von 71 893 Patientinnen und Patienten ($77\,400 \times 92,9\%$).

Im nächsten Schritt unterteilt der pU die Zielpopulation in Patientinnen und Patienten mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung. Zur Bestimmung der Häufigkeit kardiovaskulärer Begleiterkrankung bei Diabetes mellitus Typ 2 zieht er die Publikation von Wilken et. al 2014 [48] heran, in der eine Analyse von Abrechnungsdaten der AOKPlus mit Daten aus dem Jahr 2010 / 2011 erfolgt. Die dort genannte Prävalenz für chronisch ischämische Herzerkrankungen bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beträgt 36,7 %. Dementsprechend ermittelt der pU 21 675 bis 26 385 Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und 37 384 bis 45 508 Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung.

Für die Fragestellung 2 zieht der pU den Beschluss des G-BA zu Insulin degludec/Liraglutid [20] aus dem Jahr 2015 heran. Der pU bezieht sich auf die genannte Teilpopulation (in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen), die der hier betrachteten Zielpopulation zu Fragestellung 2 weitgehend entsprechen soll und die GKV-Zielpopulation 170 000 Patientinnen und Patienten umfasst.

Da im Beschluss zu Insulin degludec/Liraglutid jedoch auch Patientinnen und Patienten enthalten sind, die in der Vortherapie ein Basalinsulin in Kombination mit einem anderen OAD als Metformin bzw. Basalinsulin in Kombination mit mehreren OADs erhalten haben und diese nicht Teil der Zielpopulation von Insulin glargin/Lixisenatid sind, korrigiert der pU diese Anzahl. Analog zum Vorgehen zu Fragestellung 1 schätzt der pU näherungsweise den Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit Metformin allein keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, unter Bezugnahme auf die Gesamtzahl aller Patientinnen und Patienten, die mit einem OAD unabhängig von der eingesetzten Substanz keine ausreichende Kontrolle ihres Blutzuckers erreichen auf 92,9 % bzw. 94,6 %. Den Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit einer Therapie aus Basalinsulin in Kombination mit mehr als einem OAD keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen, schätzt der pU näherungsweise auf 86,7 % ($504\,600 / [504\,600 + 77\,400]$) bzw. 91,5 % ($670\,500 / [670\,500 + 62\,400]$). Die ermittelten Anteile zieht der pU von der GKV-Zielpopulation mit 170 000 Patientinnen und Patienten ab und erhält 135 297 bzw. 146 424 Patientinnen und Patienten.

Im nächsten Schritt unterteilt der pU die Zielpopulation in Patientinnen und Patienten mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung. Analog zur Fragestellung 1 beträgt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung 36,7 %. Dementsprechend bestimmt der pU 49 654 bis 53 738 Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und 85 643 bis 92 686 Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung.

Bewertung des Vorgehens des pU

Für die Fragestellung 1 verwendet der pU die Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten, die sich sowohl beim G-BA-Beschluss zu Lixisenatid (2013) [46] als auch zu Canagliflozin (2014) [47] auf Patientinnen und Patienten bezieht, die im Rahmen einer Dreifachkombinationstherapie auf Basis von Metformin, Sulfonylharnstoff und 1 weiteren OAD behandelt werden. Die Zielpopulation der Fragestellung 1 umfasst jedoch nicht nur Patientinnen und Patienten bei denen Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff nicht ausreicht, sondern auch Patientinnen und Patienten bei denen Metformin in Kombination mit einem weiteren OAD, außer Sulfonylharnstoff, nicht ausgereicht hat. Somit ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Zudem berechnet er einen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Metformin + OAD an allen Patientinnen und Patienten mit OAD + OAD, um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Metformin + OAD + OAD an allen Patientinnen und Patienten mit OAD + OAD + OAD zu ermitteln. Dieses Vorgehen ist jedoch fraglich, da sich die Angaben auf unterschiedliche Therapiestufen beziehen.

Für die Fragestellung 2 legt der pU eine Anzahl von 170 000 GKV-Patientinnen und -Patienten basierend auf dem G-BA-Beschluss zu Insulin degludec/Liraglutid [20] zugrunde. Diese Anzahl stammt jedoch aus einem vorherigen Dossier zu Dapagliflozin [49] und setzt sich zusammen aus Insulin plus 1 bis 3 OADs und bezieht sich auf Patientinnen und Patienten, die ein bestimmtes Alter (zwischen 18 und 74 Jahre) aufweisen. Zudem ist es nicht ersichtlich, ob sich die Angaben auf Basal- oder Bolusinsulin oder beide Insulinarten beziehen.

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Basalinsulin + Metformin + OAD an allen Patientinnen und Patienten mit Basalinsulin + OAD + OAD zu ermitteln, berechnet er analog zu seinem Vorgehen unter Fragestellung 1 einen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Metformin + OAD an allen Patientinnen und Patienten mit OAD + OAD.

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie inklusive Basalinsulin an allen Patientinnen und Patienten mit einer Kombinationstherapie inklusive Basalinsulin zu ermitteln, berechnet er einen Anteil der Patientinnen und Patienten mit oraler Zweifachtherapie an allen Patientinnen und Patienten mit oraler Zweifach- oder Dreifachtherapie.

Dieses Vorgehen ist jedoch fraglich, da sich die Angaben auf unterschiedliche Therapiestufen beziehen. Somit ist die vom pU angegebene Anzahl zur GKV-Zielpopulation der Fragestellung 2 mit Unsicherheit behaftet.

Weiterhin ist anzumerken, dass der Anteil von 36,7 % sich ausschließlich auf Versicherte der AOKPlus bezieht [48]. Hier stellt sich die Frage, ob dieser Anteil auf die gesamte GKV-Population übertragbar ist. Des Weiteren bezieht sich der Anteil von 36,7 % auf den International-Statistical-Classification-of-Diseases-and-Related-Health-Problems(ICD)-Code I25, welcher die chronische ischämische Herzkrankheit darstellt. Der pU setzt diese gleich mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung. Somit ist der Anteil von 36,7 % für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung mit Unsicherheit versehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer angestrebten normnahen Blutzuckersenkung mit Insulin glargin/Lixisenatid in Kombination mit Metformin kann auf Basis der Daten im Dossier nicht bestimmt werden.

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit 1 anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert):

- Humaninsulin plus Metformin oder
- Humaninsulin plus Empagliflozin (in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) oder
- Humaninsulin plus Liraglutid (in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Der pU operationalisiert die zweckmäßige Vergleichstherapie in den folgenden Teilpopulationen:

- a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit 1 anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert:
 - Humaninsulin plus Metformin (basalunterstützte orale Therapie) oder
 - Humaninsulin (konventionelle Therapie mit einem Mischinsulin), wenn Humaninsulin plus Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist.
- b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit 1 anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert:
 - Humaninsulin plus Empagliflozin (basalunterstützte orale Therapie) oder
 - Humaninsulin plus Liraglutid (basalunterstützte orale Therapie) oder

- Humaninsulin (konventionelle Therapie mit Mischinsulin), wenn Empagliflozin und Liraglutid unverträglich oder kontraindiziert oder in Kombination mit Humaninsulin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

Der pU schließt die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung aus.

Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert):

- Optimierung des Humaninsulinregimes (gegebenenfalls plus Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid)
Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung

Der pU operationalisiert die zweckmäßige Vergleichstherapie in den folgenden Teilpopulationen:

- a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert:
 - Optimierung des Humaninsulinregimes (intensivierte konventionelle Therapie [ICT]; gegebenenfalls plus Metformin)
- b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert:
 - Optimierung des Humaninsulinregimes (ICT; gegebenenfalls plus Empagliflozin; gegebenenfalls plus Liraglutid)

Der pU schließt die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung aus.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Kombinationstherapie Insulin glargin/Lixisenatid plus Metformin entsprechen den Fachinformationen [5,50]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie aus.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 1

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [50-54]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie aus.

Der pU geht bei der konventionellen Insulintherapie von einer 2-mal täglichen Applikation aus und begründet dies mit der NVL-Leitlinie [45].

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [50-52,54,55]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie aus.

Dabei geht der pU bei Basalinsulin von einer 1- bis 2-mal täglichen Behandlung und bei Bolusinsulin von einer 3- bis 4-mal täglichen Behandlung aus und begründet dies mit 3 Hauptmahlzeiten und einer eventuellen Zwischenmahlzeit.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch für die Kombinationstherapie Insulin glargin/Lixisenatid plus Metformin sind plausibel und nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [5,50].

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 1

Die Angaben zum Verbrauch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind plausibel und nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [50,51,53,54].

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Die Angaben zum Verbrauch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind plausibel und nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [50-52,54,55].

3.2.3 Kosten

Der pU gibt die Kosten für Insulin glargin/Lixisenatid korrekt gemäß der Lauer-Taxe vom Stand 01.03.2018 wieder. Bei den Angaben der Kosten für Metformin berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 1

Die Angaben des pU zu den Kosten für Empagliflozin und Liraglutid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe zum 15.02.2018 wieder.

Bei den Angaben der Kosten für Metformin und Humaninsulin berücksichtigt der pU nicht die Herstellerrabatte.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Die Angaben des pU zu den Kosten für Empagliflozin und Liraglutid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe zum 15.02.2018 wieder.

Bei den Angaben der Kosten für Metformin und Humaninsulin berücksichtigt der pU nicht die Herstellerrabatte.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU beschreibt, dass für Insulin glargin/Lixisenatid zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln 1-mal pro Tag anfallen. Diese zusätzlich notwendigen GKV-Kosten gibt er jedoch nicht an. Er kürzt sie raus, da sie auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen. Somit berechnet der pU die Zusatzkosten basierend auf die Injektionshäufigkeit. Für die Anwendung von Einmalnadeln ist dieses Vorgehen plausibel. Für die Anwendung von Lanzetten und Blutzuckerteststreifen ist dies jedoch nicht nachvollziehbar, da die Blutzuckermessung unabhängig von der Injektionshäufigkeit ist.

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin die Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden.

Aus der Fachinformation von Metformin [50] ergeben sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zur Kontrolle der Nierenfunktion, die vom pU unberücksichtigt bleiben.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 1 und 2

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

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin die Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden.

Aus der Fachinformation von Metformin [50] ergeben sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zur Kontrolle der Nierenfunktion, die vom pU unberücksichtigt bleiben.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Arzneimittelkosten für die Kombinationstherapie Insulin glargin/Lixisenatid plus Metformin sind, trotz der Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts für Metformin, in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt die zusätzlich notwendigen GKV-Kosten

basierend auf der Injektionshäufigkeit. Für die Anwendung von Einmalnadeln ist dieses Vorgehen plausibel. Für die Anwendung von Lanzetten und Blutzuckerteststreifen ist dies jedoch nicht nachvollziehbar, da die Blutzuckermessung unabhängig von der Injektionshäufigkeit ist.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 1

Die Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Humaninsulin plus Metformin sowie der Monotherapie Humaninsulin (wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind) sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt für Humaninsulin und Metformin nicht berücksichtigt. Die Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Humaninsulin plus Empagliflozin und Liraglutid sind, trotz der Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts für Humaninsulin, in der Größenordnung plausibel.

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

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Humaninsulin plus Metformin, Humaninsulin plus Empagliflozin sowie der Monotherapie Humaninsulin sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt jedoch den Herstellerrabatt für Humaninsulin und Metformin nicht.

3.2.6 Versorgungsanteile

Für die Fragestellung 1, geht der pU davon aus, dass Insulin glargin/Lixisenatid bei insulinnaiven Patientinnen und Patienten keine Anwendung finden wird.

Für die Fragestellung 2, geht der pU davon aus, dass aufgrund von Einschränkungen bei der Anwendung mit Insulin glargin/Lixisenatid nur ein geringer Anteil der Zielpopulation mit Insulin glargin/Lixisenatid versorgt wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Zielpopulation zu Fragestellung 1 ist unterschätzt, da sie sich auf die Dreifachkombinationstherapie mit Metformin, Sulfonylharnstoff und 1 weiteren OAD bezieht. Die Zielpopulation der Fragestellung 1 umfasst nicht nur Patientinnen und Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff nicht ausreicht, sondern auch Patientinnen und Patienten bei denen Metformin in Kombination mit einem weiteren OAD, außer Sulfonylharnstoff, nicht ausgereicht hat. Zudem berechnet er

einen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Metformin + OAD an allen Patientinnen und Patienten mit OAD + OAD, um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Metformin + OAD + OAD an allen Patientinnen und Patienten mit OAD + OAD + OAD zu ermitteln. Dieses Vorgehen ist jedoch fraglich, da sich die Angaben auf unterschiedliche Therapiestufen beziehen.

Für die Fragestellung 2 legt der pU eine Anzahl von 170 000 GKV-Patientinnen und -Patienten basierend auf dem G-BA-Beschluss zu Insulin degludec/Liraglutid [20] zugrunde. Diese Anzahl stammt jedoch aus einem vorherigen Dossier zu Dapagliflozin [49] und setzt sich zusammen aus Insulin plus 1 bis 3 OADs und bezieht sich auf Patientinnen und Patienten, die ein bestimmtes Alter (zwischen 18 und 74 Jahre) aufweisen. Zudem ist es nicht ersichtlich, ob sich die Angaben auf Basal- oder Bolusinsulin oder beide Insulinarten beziehen.

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Basalinsulin + Metformin + OAD an allen Patientinnen und Patienten mit Basalinsulin + OAD + OAD zu ermitteln, berechnet er analog zu seinem Vorgehen unter Fragestellung 1 einen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Metformin + OAD an allen Patientinnen und Patienten mit OAD + OAD.

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie inklusive Basalinsulin an allen Patientinnen und Patienten mit einer Kombinationstherapie inklusive Basalinsulin zu ermitteln, berechnet er einen Anteil der Patientinnen und Patienten mit oraler Zweifachtherapie an allen Patientinnen und Patienten mit oraler Zweifach- oder Dreifachtherapie.

Dieses Vorgehen ist jedoch fraglich, da sich die Angaben auf unterschiedliche Therapiestufen beziehen. Somit ist die vom pU angegebene Anzahl zur GKV-Zielpopulation der Fragestellung 2 mit Unsicherheit behaftet.

Die Arzneimittelkosten für die Kombinationstherapie Insulin glargin/Lixisenatid plus Metformin sind, trotz der Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts für Metformin, in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt die zusätzlich notwendigen GKV-Kosten basierend auf der Injektionshäufigkeit. Für die Anwendung von Einmalnadeln ist dieses Vorgehen plausibel. Für die Anwendung von Lanzetten und Blutzuckerteststreifen ist dies jedoch nicht nachvollziehbar, da die Blutzuckermessung unabhängig von der Injektionshäufigkeit ist.

Weiterhin sollten für die Anwendung mit Humaninsulin neben den Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch die Kosten für Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen sowie Insulinpens bzw. Kolbenspritzen gemäß der Fachinformation berücksichtigt werden.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 1

Die Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Humaninsulin plus Metformin sowie der Monotherapie Humaninsulin (wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind) sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt für Humaninsulin und Metformin nicht berücksichtigt. Die Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Humaninsulin plus Empagliflozin und Liraglutid sind, trotz der Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts für Humaninsulin, in der Größenordnung plausibel.

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

Konsequenterweise sollten für die Anwendung mit Humaninsulin neben den Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch die Kosten für Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen sowie Insulinpens bzw. Kolbenspritzen gemäß der Fachinformation berücksichtigt werden.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Humaninsulin plus Metformin, Humaninsulin plus Empagliflozin sowie der Monotherapie Humaninsulin sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt jedoch den Herstellerrabatt für Humaninsulin und Metformin nicht.

Konsequenterweise sollten für die Anwendung mit Humaninsulin neben den Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch die Kosten für Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen sowie Insulinpens bzw. Kolbenspritzen gemäß der Fachinformation berücksichtigt werden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Insulin glargin/Lixisenatid wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn Metformin allein oder Metformin in Kombination mit 1 anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: 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 Arzneimittel 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: orale Antidiabetikum

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

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

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin	erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit 1 anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert (Fragestellung 1)	59 059–71 893	Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt, da sie sich auf die Dreifachkombinationstherapie mit Metformin, Sulfonylharnstoff und 1 weiteren OAD bezieht. Die GKV-Zielpopulation umfasst jedoch nicht nur Patientinnen und Patienten bei denen Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff nicht ausreicht, sondern auch Patientinnen und Patienten bei denen Metformin in Kombination mit einem weiteren OAD, nicht ausgereicht hat. Weiterhin ist die Vorgehensweise des pU zur Ermittlung der Anteile der Patientinnen und Patienten mit Metformin + OAD + OAD fraglich, da sich die Angaben auf unterschiedliche Therapiestufen beziehen.
	erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert (Fragestellung 2)	135 297–146 424	Die vom pU ermittelte Anzahl der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet, da der pU eine Anzahl von 170 000 GKV-Patientinnen und -Patienten zugrunde legt, die sich aus Insulin plus 1 bis 3 OADs zusammensetzt und sich auf Patientinnen und Patienten bezieht, die ein bestimmtes Alter (zwischen 18 und 74 Jahre) aufweisen. Zudem ist es nicht ersichtlich, ob sich die Angaben auf Basal- oder Bolusinsulin oder beide Insulinarten beziehen. Weiterhin ist die Vorgehensweise des pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Basalinsulin + Metformin + OAD zu ermitteln sowie den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie inklusive Basalinsulin an allen Patientinnen und Patienten mit einer Kombinationstherapie inklusive Basalinsulin zu ermitteln fraglich, da sich die Angaben auf unterschiedliche Therapiestufen beziehen.
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Fragestellung 1				
Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin		erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit 1 anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert	1269,15–2045,28 ^b	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel.
Human- insulin	+ Metformin		442,35–1140,20 ^c	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt für Humaninsulin und Metformin nicht berücksichtigt.
	+ Empagliflozin ^d		1066,79–1695,65 ^c	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel.
	+ Liraglutid ^e		1835,78–3110,10 ^c	
	Monotherapie ^f		628,87–1036,72 ^c	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU den Herstellerrabatt für Humaninsulin und Metformin nicht berücksichtigt.
Fragestellung 2				
Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin		erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen Metformin in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert	1269,15–2045,28 ^b	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel.
Optimierung des Humaninsulinregimes (gegebenenfalls + Metformin oder Empagliflozin ^d oder Liraglutid ^e)			1070,87–3110,10 ^c	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient (Fortsetzung)

<p>a: Angaben des pU</p> <p>b: Die Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten.</p> <p>c: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die zusätzlich notwendigen GKV-Kosten.</p> <p>d: In Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, in der EMPA-REG-Outcome-Studie operationalisiert als mindestens 1 der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinisch relevanter Durchblutungsstörung.</p> <p>e: In Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, in der LEADER-Studie operationalisiert als mindestens 1 der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskulation, koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz (eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m²) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II oder III).</p> <p>f: Wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>
--

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-2128.
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-322.
5. Sanofi. Suliqua 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung, Suliqua 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml Injektionslösung. 09.2017.
6. Sanofi-Aventis. Lantus Injektionslösung in einer Durchstechflasche/Patrone, Lantus SoloStar Injektionslösung in einem Fertigpen. 05.2017.
7. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes; Langfassung [online]. 11.2014 [Zugriff: 16.04.2018]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.
8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
10. Sanofi. Efficacy and safety of lixisenatide versus insulin glulisine on top of insulin glargine with or without metformin in type 2 diabetic patients (GetGoal-Duo-2): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 04.01.2017 [Zugriff: 19.03.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768559>.
11. Sanofi. Efficacy and safety of lixisenatide versus insulin glulisine on top of insulin glargine with or without metformin in type 2 diabetic patients (GetGoal-Duo-2): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 04.01.2017 [Zugriff: 19.03.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01768559>.

12. Sanofi-Aventis Recherche & Développement. A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine three times daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine with or without metformin [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 19.03.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004096-38.
13. Sanofi-Aventis Recherche & Développement. A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine three times daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine with or without metformin: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 19.03.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004096-38/results>.
14. Sanofi. A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine three times daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with insulin glargine with or without metformin: study EFC12626; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
15. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ et al. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes; the GetGoal Duo-2 trial. *Diabetes Care* 2016; 39(8): 1318-1328.
16. European Medicines Agency. Lyxumia: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 04.10.2017 [Zugriff: 03.05.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf.
17. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(23): 2247-2257.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Empagliflozin [online]. 01.09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid: Rapid Report; Auftrag A17-09 [online]. 23.08.2017 [Zugriff: 29.09.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 530). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-09_Bewertung-der-Studie-LEADER-zu-Liraglutid_Rapid-Report_V1-0.pdf.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Insulin degludec/Liraglutid [online]. 15.10.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2358/2015-10-15_AM-RL-XII_Insulin-degludec_Liraglutid_2015-05-15-D-165_BAnz.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-03; Version 1.1 [online]. 26.02.2009 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.
22. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. Stat Med 2014; 33(28): 4861-4874.
23. Yang W, Min K, Zhou Z, Li L, Xu X, Zhu D et al. Efficacy and safety of lixisenatide in a predominantly Asian population with type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin: the GetGoal-L-C randomized trial. Diabetes Obes Metab 2018; 20(2): 335-343.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Albiglutid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-36 [online]. 23.12.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 268). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-36_Albiglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-44 [online]. 30.09.2016 [Zugriff: 22.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 444). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-44_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
26. Van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument [online]. 2015 [Zugriff: 27.11.2017]. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) [online]. 17.03.2016 [Zugriff: 27.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_TrG.pdf.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Trametinib [online]. 17.03.2016 [Zugriff: 27.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_TrG.pdf.
29. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
30. Brod M, Hammer M, Christensen T, Lessard S, Bushnell DM. Understanding and assessing the impact of treatment in diabetes: the treatment-related impact measures for diabetes and devices (TRIM-diabetes and TRIM-diabetes device). *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 83.
31. Brod M, Christensen T, Hammer M, Busk AK, Bushnell DM. Examining the ability to detect change using the TRIM-diabetes and TRIM-diabetes device measures. *Qual Life Res* 2011; 20(9): 1513-1518.
32. Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, Williams GR. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obes Res* 2001; 9(2): 102-111.
33. Kolotkin RL, Crosby RD. Psychometric evaluation of the impact of weight on quality of life-lite questionnaire (IWQOL-lite) in a community sample. *Qual Life Res* 2002; 11(2): 157-171.
34. Kolotkin RL, Crosby RD, Williams GR. Assessing weight-related quality of life in obese persons with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61(2): 125-132.
35. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2017; 60(1): 3-6.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-02 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 05.07.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 175). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
37. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405-412.
38. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-1589.
39. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560-2572.

40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Dulaglutid: mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenografisches Wortprotokoll [online]. 08.06.2015 [Zugriff: 11.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-157/2015-06-08_Wortprotokoll_end_08-06-2015_Dulaglutid.pdf.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dulaglutid [online]. 16.07.2015 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf.
43. Sanofi. A randomized, 30 week, active-controlled, open-label, 3-treatment arm, parallel-group multicenter study comparing the efficacy and safety of insulin glargine/ lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine alone and to lixisenatide alone on top of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): study EFC12404; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
44. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, Gonzalez-Galvez G et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39(11): 1972-1980.
45. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes [online]. 04.2014. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Typ-2_Therapie-lang_Apr_2014.pdf.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lixisenatid [online]. 05.09.2013 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_BAnz.pdf.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Canagliflozin [online]. 04.09.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2061/2014-09-04_AM-RL-XII_Canagliflozin_2014-03-15-D-101_BAnz.pdf.

48. Wilke T, Groth A, Fuchs A, Seitz L, Kienhöfer J, Lundershausen R et al. Real life treatment of diabetes mellitus type 2 patients: an analysis based on a large sample of 394,828 German patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106(2): 275-285.
49. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. Dapagliflozin (Forxiga 5 mg/10 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 07.01.2013 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/51/#tab/dossier>.
50. Winthrop Arzneimittel. Metformin Lich 1000 mg. 04.2017.
51. Boehringer Ingelheim Pharma, Lilly Deutschland. Jardiance Filmtabletten. 04.2017.
52. Novo Nordisk. Victoza 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. 07.2017.
53. Sanofi-Aventis. Insuman Comb 25 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone. 10.2013.
54. Sanofi-Aventis. Insuman Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone. 10.2013.
55. Sanofi-Aventis. Insuman Rapid 100 I. E./ml Injektionslösung in einer Patrone. 10.2013.

Anhang A – Charakterisierung der Studie GetGoal-Duo 2**Fragestellung 2 (mit Insulin vorbehandelte Patientinnen und Patienten)**

Tabelle 22 und Tabelle 23 beschreiben die Studie GetGoal-Duo 2.

Tabelle 22: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin + Lixisenatid ± Metformin vs. Insulin glargin + Insulin glulisin ± Metformin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GetGoal-Duo 2	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 bei denen Basalinsulin allein oder in Kombination mit 1–3 OADs den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert ^b	Jeweils in Kombination Insulin glargin ± Metformin ^c Lixisenatid (N = 298) Insulin glulisin q. d. (N = 298) Insulin glulisin t. i. d. (N = 298)	Screening: 2 Wochen Einleitungsphase: 12 Wochen Behandlung: 26 Wochen Nachbeobachtung: 3 Tage	180 Zentren in: Chile, Deutschland, Estland, Frankreich, Italien, Kanada, Lettland, Litauen, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 01/2013–12/2014	primär: HbA1c, Gewichtsänderung sekundär: gesundheitsbezogene Lebensqualität, Hypoglykämien, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben des pU zu verfügbaren Endpunkten im Modul 4 des Dossiers.</p> <p>b: HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 10 % für Patientinnen und Patienten, die zuvor mit Basalinsulin allein oder in Kombination mit Metformin bzw. HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 10 % für Patientinnen und Patienten, die zuvor mit Basalinsulin und einer Kombination aus einem Sulfonylharnstoff und / oder einem DPP-4-Inhibitor und / oder einem Glinid behandelt worden waren. Am Ende der Einleitungsphase und vor Randomisierung HbA1c ≥ 7,0 % und ≤ 9 %.</p> <p>c: Metformin-Behandlung nur, wenn Metformin vor Studienbehandlung bereits Bestandteil der Therapie war</p> <p>HbA1c: Hämoglobin A1c; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer; q. d.: 1-mal/Tag; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; t. i. d.: 3-mal/Tag; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 23: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin + Lixisenatid ± Metformin vs. Insulin glargin + Insulin glulisin ± Metformin

Studie	Intervention	Vergleich 1	Vergleich 2
GetGoal-Duo 2	Insulin glargin 1-mal/Tag, s. c., zum Frühstück oder Abendessen + Lixisenatid 1-mal/Tag, s. c., morgens oder abends 30–60 min vor der Mahlzeit ± Metformin ^a (wie unter Begleitmedikation beschrieben)	+ Insulin glulisin 1-mal/Tag, s. c., morgens oder abends 15 min vor der Mahlzeit ±	+ Insulin glulisin 3-mal/Tag, s. c., morgens, mittags und abends 15 min vor der Mahlzeit ±
<i>Startdosis, Titration, Dosiserhöhung</i>			
Insulin glargin:			
Startdosis: patientenindividuell, entsprechend der vorherigen Basalinsulindosis bei 1-maliger Gabe pro Tag, bei mehr als 1-maliger Gabe pro Tag Reduktion um 20 %, danach zielwertbasierte Titration in der Einleitungsphase ^b und während der Behandlung (beginnend nach Woche 4 nach Randomisierung) anhand der Nüchternplasmaglukose nach dem folgendem Schema ^c :			
mittlere Nüchternplasmaglukose		Dosisanpassung (Dosischritte oder Einheiten)	
mmol/l	mg/dl		
> 7,8	> 140	+ 4	
> 5,6 und ≤ 7,8	> 100 und ≤ 140	+2	
4,4–5,6	80–100	0	
≥ 3,3 und < 4,4	≥ 60 und < 80	–2	
< 3,3 ^d	< 60	–2 bis –4, oder nach Maßgabe des Prüfarztes oder des medizinisch qualifizierten Beauftragten	
Lixisenatid:	Insulin glulisin:		
Startdosis (2 Wochen): 10 µg;	Startdosis: 3–5 E		
Erhaltungsdosis: 20 µg;	Erhaltungsdosis: patientenindividuell, nach Ermessen des Prüfarztes, mit dem Ziel, den selbst gemessenen		
Dosisreduktion bei Unverträglichkeit	Plasmaglukosewert vor einer Mahlzeit oder vor dem Schlafengehen zwischen 100 mg/dl (5,6 mmol/l) und 140 mg/dl (7,8 mmol/l) zu erreichen		
Vor- und Begleitbehandlung:			
<i>Vorbehandlung</i>			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ seit mind. 6 Monate vor dem Screening Behandlung mit Basalinsulin ▪ Optional: Behandlung mit 1–3 OAD bei stabiler Dosis seit 3 Monaten. Erlaubt waren: Metformin (≥ 1,5 g/Tag oder maximal tolerierte Dosis), Sulfonylharnstoff, Glinid oder DPP-4-Inhibitor. 			
<i>Einleitungsphase</i>			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wechsel des vorherigen Basalinsulins zu Insulin glargin ▪ Andere OAD (außer Metformin) wurden abgesetzt. 			

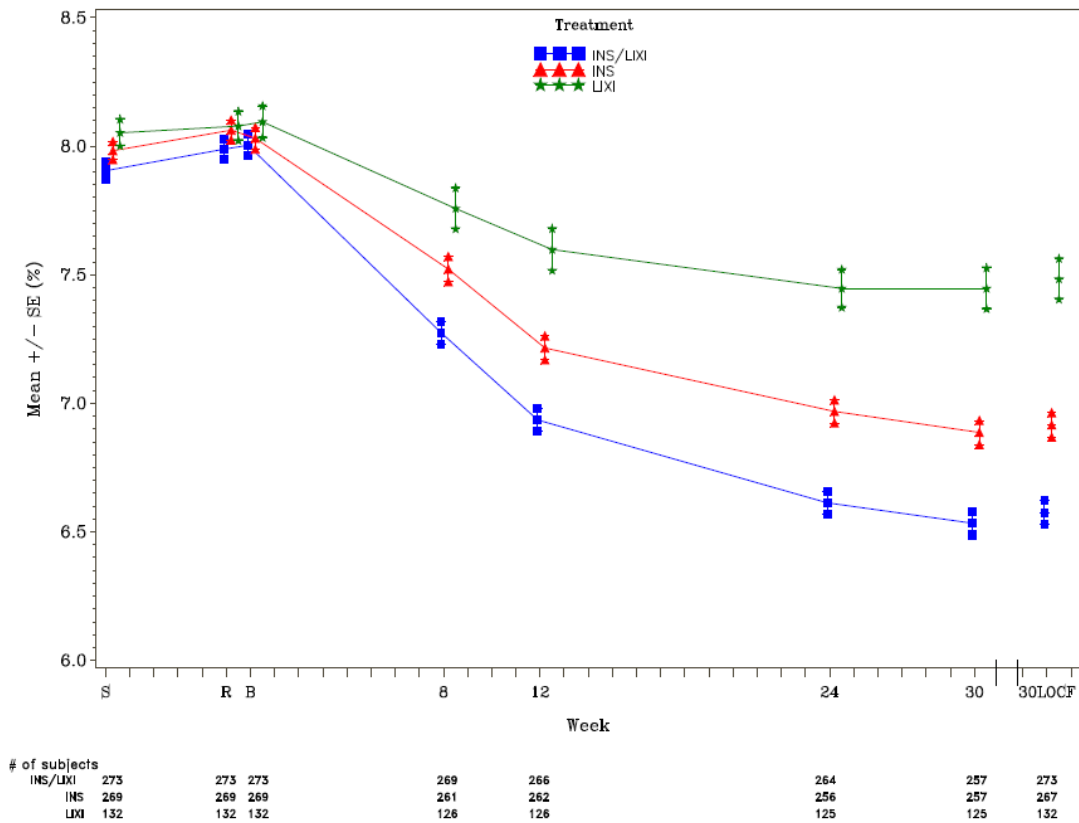
(Fortsetzung)

Tabelle 23: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin + Lixisenatid ± Metformin vs. Insulin glargin + Insulin glulisin ± Metformin (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich 1	Vergleich 2
	<i>Begleitbehandlung</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin \geq 1500 mg oder maximal verträgliche Dosis <i>Notfallmedikation</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Insulin glulisin^e <i>Verbotene Begleitmedikation</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Diabetesmedikamente ▪ systemische Glukokortikoide (> 10 Tage) ▪ Arzneimittel zur Gewichtsabnahme 		
<p>a: Metformin-Behandlung nur, wenn Metformin vor Studienbehandlung bereits Bestandteil der Therapie war</p> <p>b: Wenn zum Ende der Einleitungsphase ein HbA1c-Wert von \geq 7 % und \leq 8 % vorlag, wurde zur Vermeidung von Hypoglykämien die Insulin-glargin-Dosis um 20 % reduziert und für die ersten 4 Wochen der Behandlungsphase konstant gehalten.</p> <p>c: Basierend auf dem Mittelwert der 3 NPG-Selbstmessungen der letzten 3 Tage, die Dosis wird jeden 3. Tag titriert, bis der gewünschte NPG erreicht wurde, danach erfolgte die Anpassung 1-mal/Woche).</p> <p>d: oder nach Eintreten von 2 (oder mehr) symptomatischen hypoglykämischen Episoden oder einer schweren hypoglykämischen Episode (Hilfe einer anderen Person notwendig)</p> <p>e: Gabe von Insulin glulisin bei akuter Krankheit oder Operation für maximal 5 Tage im Lixisenatid-Arm und mehr als 1 Gabe im Insulin glulisin-Arm (1-mal/Tag)</p> <p>DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; mind: mindestens; NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; vs.: versus</p>			

Anhang B – HbA1c-Verläufe (Studie LixiLan-O)

Abbildung 1 zeigt die zeitlichen Verläufe der HbA1c-Werte der relevanten Teilpopulationen der Studie LixiLan-O.



Für die Bewertung sind die beiden Arme Insulin glargin/Lixisenatid (INS/LIXI) und Insulin glargin (INS) relevant.

Abbildung 1: Zeitliche Verläufe der HbA1c-Werte der mit 2 OADs vorbehandelten Patientinnen und Patienten der Studie LixiLan-O

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Studie LixiLan-O)Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 2\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Insulin glargin/Lixisenatid ^b N = 274	Insulin glargin ^b N = 270
LixiLan-O		
Gesamtrate UEs	153 (55,8)	127 (47,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	71 (25,9)	70 (25,9)
Bronchitis	5 (1,8)	8 (3,0)
Nasopharyngitis	16 (5,8)	13 (4,8)
Pharyngitis	3 (1,1)	7 (2,6)
Infektion der oberen Atemwege	17 (6,2)	14 (5,2)
Harnwegsinfektion	6 (2,2)	6 (2,2)
Grippe	9 (3,3)	5 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (2,2)	7 (2,6)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (1,8)	8 (3,0)
Erkrankungen des Nervensystems	30 (10,9)	21 (7,8)
Kopfschmerz	10 (3,6)	11 (4,1)
Schwindelgefühl	11 (4,0)	5 (1,9)
Augenerkrankungen	7 (2,6)	4 (1,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (2,9)	13 (4,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	64 (23,4)	31 (11,5)
Diarrhoe	27 (9,9)	12 (4,4)
Uebelkeit	30 (10,9)	10 (3,7)
Erbrechen	13 (4,7)	3 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	13 (4,7)	7 (2,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	28 (10,2)	25 (9,3)
Arthralgie	3 (1,1)	7 (2,6)
Rueckenschmerzen	11 (4,0)	6 (2,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (5,8)	15 (5,6)
Untersuchungen	10 (3,6)	14 (5,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (5,5)	14 (5,2)
a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: jeweils in Kombination mit Metformin		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT $\geq 0,5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Insulin glargin/Lixisenatid ^b N = 274	Insulin glargin ^b N = 270
LixiLan-O		
Gesamtrate SUEs	12 (4,4)	12 (4,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,7)	1 (0,4)
Harnwegsinfektion	2 (0,7)	0 (0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,7)	2 (0,7)
Herzerkrankungen	1 (0,4)	4 (1,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	3 (1,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (0,7)	0 (0)
a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: jeweils in Kombination mit Metformin MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von 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	Frage 7
Joost, Hans-Georg	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	ja	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen 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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie 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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie 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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?