



(20595) LYXUMIA, Sanofi-Aventis SA

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2017

1 Zulassung Swissmedic

LYXUMIA wurde von Swissmedic per 22. März 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

Lyxumia ist indiziert zur Therapie von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes zwecks Blutzuckereinstellung bei inadäquater Wirkung von oralen Antidiabetika und/oder Basalinsulin.

In Kombination mit den folgenden oralen Antidiabetika:

- Metformin,
- ein Sulfonylharnstoff oder
- eine Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff.

In Kombination mit Basalinsulin:

- allein,
- in Kombination mit Metformin oder
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1: GetGoal-F1

Bolli GB et al. Efficacy and safety of lixisenatid once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). Diabetic Medicine 31.2 (2014): 176-184.

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lixisenatid bei Patienten, die unter mindestens 1.5 g/d Metformin ihre HbA_{1c}-Zielwerte nicht erreichten, untersucht. Eingeschlossen wurden 482 Patienten, welche 1:1:1 randomisiert entweder Lixisenatid mit einstufiger Dosissteigerung, Lixisenatid mit zweistufiger Dosissteigerung oder Placebo mit einstufiger/zweistufiger Dosissteigerung über 24 Wochen erhielten.

Der HbA_{1c}-Wert veränderte sich um -0.9%, unter Lixisenatid mit einfacher Dosissteigerung, um -0.8% unter Lixisenatid mit zweifacher Dosissteigerung und um -0.4%, unter Placebo. Sowohl Lixisenatid mit einfacher Dosissteigerung als auch Lixisenatid mit zweifacher Dosissteigerung zeigte mit einer Differenz zu Placebo von -0.5% (95% CI, -0.7, -0.3; p<0.0001) und -0.4% (95% CI, -0.6, -0.2; p<0.0001) signifikante Überlegenheit in der HbA_{1c}-Senkung.

Studie 2: GetGoal-S

Rosenstock J et al. Beneficial effects of once-daily lixisenatid on overall and postprandial glycaemic levels without significant excess of hypoglycemia in type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S). Journal of Diabetes and its Complications 28.3 (2014): 386-392.

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lixisenatid bei Patienten, die unter Sulfonylharnstoff ± Metformin

ihre HbA_{1c}-Zielwerte nicht erreichten, untersucht. Eingeschlossen wurden 859 Patienten, welche 2:1 randomisiert entweder Lixisenatid mit zweistufiger Dosissteigerung oder Placebo mit zweistufiger Dosissteigerung über 24 Wochen erhielten.

Der HbA_{1c}-Wert veränderte sich um -0.85% unter Lixisenatid und um -0.10% unter Placebo. Lixisenatid zeigte gegenüber Placebo mit einer Differenz von -0.74% (95% CI, -0.867, -0.621; p<0.0001) signifikante Überlegenheit in der HbA_{1c}-Senkung.

Studie 3: GetGoal-X

Rosenstock J et al. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once Daily Versus Exenatide Twice Daily in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). Diabetes Care 36.10 (2013): 2945-2951.

In der randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lixisenatid versus Exenatid bei Patienten, die unter mindestens 1.5 g/d Metformin ihre HbA_{1c}-Zielwerte nicht erreichten, untersucht. Eingeschlossen wurden 634 Patienten, welche 1:1 randomisiert entweder Lixisenatid mit zweistufiger Dosissteigerung oder Exenatid mit einstufiger Dosissteigerung über 24 Wochen erhielten.

Der HbA_{1c}-Wert veränderte sich um -0.79% unter Lixisenatid und um -0.96% unter Exenatid. Bezüglich Reduktion der HbA_{1c}-Konzentration war Lixisenatid gegenüber Exenatid mit einer Differenz von 0.17% (95% CI, 0.033, 0.297) nicht unterlegen mit der vordefinierten Obergrenze des Konfidenzintervalls von 0.4%.

Studie 4: GetGoal-L

Riddle MC et al. Adding Once-Daily Lixisenatide for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by Established Basal Insulin. Diabetes Care 36.9 (2013): 2489-2496.

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lixisenatid bei Patienten, die unter Basalinsulin ± Metformin ihre HbA_{1c}-Zielwerte nicht erreichten, untersucht. Eingeschlossen wurden 495 Patienten, welche 2:1 randomisiert entweder Lixisenatid oder Placebo über 24 Wochen erhielten.

Der HbA_{1c}-Wert veränderte sich um -0.7% unter Lixisenatid und um -0.4% unter Placebo. Lixisenatid zeigte gegenüber Placebo mit einer Differenz von -0.4% (95% CI, -0.6, -0.2; p<0.0002) signifikante Überlegenheit in der HbA_{1c}-Senkung.

Studie 5: GetGoal-Duo 1

Riddle MC et al. Adding Once-Daily Lixisenatid for Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Newly Initiated and Continuously Titrated Basal Insulin Glargine: A 24-Week, Randomized, Placebocontrolled Study (GetGoal-Duo 1). Diabetes Care 36.9 (2013): 2497-2503.

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lixisenatid bei Patienten, die unter Insulin Glargin + Metformin ± Thiazolidinedione ihre HbA_{1c}-Zielwerte nicht erreichten, untersucht. Eingeschlossen wurden 446 Patienten, welche 1:1 randomisiert entweder Lixisenatid oder Placebo über 24 Wochen erhielten.

Der HbA_{1c}-Wert veränderte sich um -0.7% unter Lixisenatid und um -0.4% unter Placebo. Lixisenatid zeigte gegenüber Placebo mit einer Differenz von -0.3% (p<0.0001) signifikante Überlegenheit in der HbA_{1c}-Senkung.

Studie 6: GetGoal Duo-2

Rosenstock J et al. Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatid Plus Basal Insulin versus Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. Diabetes Care 39.8 (2016): 1318-1328.

In der randomisierten, offenen, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lixisenatid versus Insulin Glulisin bei Patienten, die unter Insulin Glargin ± ein bis drei orale Antidiabetika ihre HbA_{1c}-Zielwerte nicht erreichten, untersucht. Eingeschlossen wurden 894 Patienten, welche 1:1:1 randomisiert entweder Lixisenatid, Insulin Glulisin einmal täglich oder Insulin Glulisin dreimal täglich über 26 Wochen erhielten.

Die co-primären Endpunkte waren Nichtunterlegenheit von Lixisenatid versus Insulin Glulisin einmal täglich hinsichtlich der HbA_{1c}-Reduktion und für Lixisenatid versus Insulin Glulisin dreimal täglich entweder Nichtunterlegenheit hinsichtlich der HbA_{1c}-Reduktion oder Überlegenheit von Lixisenatid versus

Insulin Glulisin dreimal täglich hinsichtlich der Veränderung des Körpergewichts. Der HbA_{1c}-Wert veränderte sich um -0.6% unter Lixisenatid, um -0.6% unter Insulin Glulisin einmal täglich und um -0.8% unter Insulin Glulisin dreimal täglich. Die Differenz von Lixisenatid versus Insulin Glulisin betrug -0.1% (95% CI, -0.17, 0.06) bei einmal täglicher Anwendung und 0.2% (95% CI, 0.10, 0.33) bei dreimal täglicher Anwendung. Damit wurde gezeigt, dass Lixisenatid gegenüber beiden Insulin Glulisin Behandlungen mit der vordefinierten Obergrenze des Konfidenzintervalls von 0.4% hinsichtlich der HbA_{1c}-Senkung nicht unterlegen war. Das Körpergewicht veränderte sich um -0.6 kg unter Lixisenatid, um 1.0 kg unter Insulin Glulisin einmal täglich und um 1.4 kg unter Insulin Glulisin dreimal täglich. Lixisenatid war mit einer Differenz von -2.0 kg (95% CI, -2.59, -1.40; p<0.0001) gegenüber Insulin Glulisin dreimal täglich überlegen hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichts.

Studie 7: PDY10931

Kapitza C et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatid once daily versus Liraglutid once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15.7 (2013): 642-649.

In der randomisierten, offenen, kontrollierten, multizentrischen Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lixisenatid versus Liraglutid bei Patienten, die unter mindestens 1.5 g/d Metformin ihre HbA_{1c}-Zielwerte nicht erreichten, untersucht. Eingeschlossen wurden 148 Patienten, welche 1:1 randomisiert entweder 20 µg Lixisenatid oder 1.8 mg Liraglutid über 28 Tage erhielten.

Die AUC_{0:30-4:30 h} nach einer standardisierten Testmahlzeit veränderte sich um -12.61 h mmol/l unter Lixisenatid und um -4.04 h mmol/l unter Liraglutid. 20 µg Lixisenatid war gegenüber 1.8 mg Liraglutid mit einer Differenz von -8.57 h mmol/l (95% CI, -10.01, -7.13; p<0.0001) signifikant überlegen in der Kontrolle der postprandialen Plasmaglukose.

Studie 8: PDY12625

Meier JJ et al. Contrasting Effects of Lixisenatid and Liraglutid on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. *Diabetes Care* 38.7 (2015): 1263-1273.

In der randomisierten, offenen, kontrollierten, multizentrischen Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lixisenatid versus Liraglutid bei Patienten, die unter Insulin Glargin ± Metformin ihre HbA_{1c}-Zielwerte nicht erreichten, untersucht. Eingeschlossen wurden 142 Patienten, welche 1:1:1 randomisiert entweder 20 µg Lixisenatid, 1.2 mg Liraglutid oder 1.8 mg Liraglutid über 8 Wochen erhielten.

Die AUC_{0:30-4:30 h} nach einer standardisierten Testmahlzeit veränderte sich um -13.3 h mmol/l unter 20 µg Lixisenatid, um -7.3 h mmol/l unter 1.2 mg Liraglutid und um -8.7 h mmol/l unter 1.8 mg Liraglutid. Mit einer Differenz von -6.0 h mmol/l (p<0.001) gegenüber 1.2 mg Liraglutid und -4.6 h mmol/l (p<0.001) gegenüber 1.8 mg Liraglutid war 20 µg Lixisenatid signifikant überlegen in der Kontrolle der postprandialen Plasmaglukose.

Studie 9: ELIXA

Pfeffer MA et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 373.23 (2015): 2247-2257.

Bentley-Lewis R et al. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *American Heart Journal* 169.5 (2015): 631-638.

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen, Parallelgruppen Phase-III-Studie wurde die Sicherheit von Lixisenatid bei Patienten mit glukosesenkender Begleitmedikation (ausser Glucagon-like Peptide-1-Rezeptoragonisten oder Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren), welche einen Myokardinfarkt erlitten haben oder hospitalisiert waren innerhalb der letzten 180 Tage aufgrund instabiler Angina pectoris, untersucht. Eingeschlossen wurden 6068 Patienten, welche 1:1 randomisiert entweder Lixisenatid oder Placebo erhielten.

Der mediane Follow-up betrug in beiden Studiengruppen 25 Monate. Tod kardiovaskulärer Ursache, nicht-fataler Myokardinfarkt, nicht-fataler Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris trat unter Lixisenatid bei 406 Patienten (13.4%) und unter Placebo bei 399 Patienten (13.2%) auf. Die Hazard Ratio betrug 1.02 (95% CI, 0.89, 1.17). Die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

schloss 1.3 aus, aber nicht 1.0 und somit zeigte Lixisenatid gegenüber Placebo Nichtunterlegenheit ($p < 0.001$), aber nicht Überlegenheit ($p = 0.81$).

Sicherheit/Verträglichkeit

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen. In den meisten Fällen waren diese leicht und vorübergehend und traten in den ersten drei Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Des Weiteren wurden sehr häufig Kopfschmerzen beobachtet. Reaktionen an der Einstichstelle wurde mit LYXUMIA bei 3.9% und mit Placebo bei 1.4% der Patienten beobachtet. Symptomatische Hypoglykämien traten in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basalinsulin sehr häufig auf.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

LYXUMIA wird einmal täglich subkutan angewendet. Ein Fertigpen enthält 14 Dosen und wird in den Dosisstärken 10 µg und 20 µg angeboten. Es gibt eine Packung für die Initiationstherapie und eine für die Dauertherapie mit je zwei Fertigpens. Beide Packungen decken den Bedarf für 28 Tage ab.

Medizinischer Bedarf

Häufig müssen für eine adäquate glykämische Kontrolle mehrere Antidiabetika kombiniert werden. LYXUMIA stellt als kurzwirksamer GLP-1-Rezeptoragonist eine zusätzliche Behandlungsoption dar mit niedrigem Hypoglykämierisiko und vorteilhaften Wirkungen auf das Körpergewicht.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG die Grundlagen zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Zweckmässigkeit des Arzneimittels, des therapeutischen Quervergleichs und des Innovationszuschlags sowie den durchschnittlichen Fabrikabgabepreis der Referenzländer.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
Zur Behandlung von Patienten mit einem Typ 2 Diabetes mellitus; in ausschliesslicher Kombinationstherapie mit den folgenden oralen Antidiabetika: Metformin, ein Sulfonylharnstoff oder eine Kombination von Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn mit diesen Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird.
Zur Behandlung als Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin allein oder einer Kombination von einem Basalinsulin mit Metformin oder einer Kombination von einem Basalinsulin mit einem Sulfonylharnstoff, wenn mit oralen Antidiabetika und/oder Basalinsulin keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird.
Mindestens BMI 28. Zusätzliche Medikamente zur Gewichtsreduktion werden nicht vom Krankenversicherer vergütet.
- Aufgrund des Preisvergleiches mit BYETTA auf der Grundlage der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Der TQV beträgt Fr. 100.31.
- Aufgrund der durchschnittlichen Fabrikabgabepreise der Referenzländer von Fr. 77.46 / Fr. 75.94.
- Ohne Innovationszuschlag.

- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Fertigpen, 10 µg + 1 Fertigpen, 20 µg	Fr. 88.13	Fr. 117.55
2 Fertigpens, 20 µg	Fr. 88.13	Fr. 117.55