



## **(20685) SULIQUA, Sanofi-Aventis (Suisse) SA**

### **Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Januar 2018**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

SULIQUA wurde von Swissmedic per 05. Oktober 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Suliqua wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, wenn Metformin allein oder eine Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff, Metformin und einem GLP-1-Rezeptoragonisten oder Metformin und Basalinsulin keine ausreichende Blutzuckereinstellung gewährleistet.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### **Studie 1 – LixiLan-O**

**Rosenstock J 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**

In der randomisierten, nicht-verblindeten, aktiv kontrollierten, 3-armigen, multizentrischen, multinationalen Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen wurden insgesamt 1170 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:2:1 aufgeteilt in folgende Gruppen: Insulin glargin mit Lixisenatid + Metformin (iGlarLixi) und Insulin glargin + Metformin (iGlar) und Lixisenatid + Metformin (Lixi).

Die primären Endpunkte waren die Überlegenheit von iGlarLixi gegenüber Lixi bez. HbA<sub>1c</sub>, die Nichtunterlegenheit von iGlarLixi gegenüber iGlar bez. HbA<sub>1c</sub> sowie bei Nichtüberlegenheit gegenüber iGlar zusätzlich die Überprüfung auf Überlegenheit nach 30 Wochen. Die Patienten in den Gruppen iGlarLixi und iGlar erhielten in der ersten Woche 10 IE Insulin, anschliessend wurde die Dosis wöchentlich angepasst bis ein Nüchternblutzuckerspiegel zwischen 4.4 und 5.6 mmol/l erreicht wurde, wobei eine Hypoglykämie vermieden wurde und die Maximaldosis von 60 IE nicht überschritten werden durfte. In der Lixi-Gruppe wurde in der ersten Woche 10 mcg verabreicht, ab der zweiten Woche 20 mcg pro Tag, sofern diese Dosis vertragen wurde.

In der iGlarLixi-Gruppe wurde nach 30 Wochen eine Senkung des HbA<sub>1c</sub> von – 1.6% erreicht, bei iGlar – 1.3% und bei Lixi -0.90 %. Die HbA<sub>1c</sub>-Differenz zwischen iGlarLixi und iGlar betrug nach 30 Wochen – 0.3% [-3.2 mmol/mol] [95% KI -0.4 bis -0.2% (-4.2 bis -2.1 mmol/mol)], p < 0.0001), was die Nichtunterlegenheit von iGlarLixi gegenüber iGlar demonstrierte. Die Überlegenheit von iGlarLixi gegenüber Lixi wurde durch die Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes von – 0.8% [-8.5 mmol/mol] [95% KI – 0.9 bis – 0.7% (-9.8 bis – 7.3 mmol/mol)], p < 0.0001) gezeigt.

Mit iGlarLixi wurde ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von 6.5% erreicht, mit iGlar ein solcher von 6.8%. Mit Lixi wurde ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von 7.3% erreicht. In der iGlarLixi-Gruppe erreichten 74% der Patienten einen HbA<sub>1c</sub>-Wert unter 7.0%, in der iGlar-Gruppe 59% und in der Lixi-Gruppe 33%.

In der iGlarLixi-Gruppe wurde bei 25.6% eine Hypoglykämie (Glucose < 3.9 mmol/l) beobachtet, bei der iGlar-Gruppe erlitten 23.6% eine Hypoglykämie und in der Lixi-Gruppe 6.4%. Die Kontrolle der postprandialen Glykämie wurde unter iGlarLixi gegenüber iGlar verbessert. Patienten in der iGlarLixi litten weniger unter Nausea (9.6%) und Erbrechen (3.2%) als unter Lixi (24% bzw. 6.4%).

### **Studie 2 – LixiLan-L**

#### **Aroda VR 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**

In der randomisierten, nicht-verblindeten, aktiv kontrollierten, 2-armigen, multizentrischen, multinationalen Phase-III-Studie mit parallelen Gruppen wurden 736 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 in folgende Gruppen eingeteilt: Insulin glargin mit Lixisenatid + Metformin (iGlarLixi) mit Insulin glargin + Metformin (iGlar). Als primärer Endpunkte wurde nach 30 Wochen die Überlegenheit von iGlarLixi gegenüber iGlar bezüglich der Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes von Studienbeginn zu Woche 30 bestimmt.

Nach einer 6-wöchigen Run-In-Phase, in der iGlar begonnen und / oder titriert und alle anderen oralen Antidiabetika ausser Metformin abgesetzt wurden, wurden die Patienten randomisiert. Sofern die iGlar-Dosis nach Beendigung der Run-in-Phase < 30 IE iGlar betrug, wurde iGlarLixi mit 20 IE Insulin:10 mcg Lixisenatid (Suliqua 100/50) gestartet, war die Insulin-Dosis ≥ 30 IE wurde mit iGlarLixi 30 IE Insulin:10 mcg Lixisenatid (Suliqua 100/33) gestartet. Nachdem die Startdosis über 2 Wochen beibehalten wurde, wurde die Dosis einmal wöchentlich titriert anhand des von den Patienten selbst gemessenen Nüchtern-glucose-Spiegels zwischen 4.4 – 5.6 mmol/l, wobei Hypoglykämien vermieden wurden. Die maximale Dosis iGlarLixi betrug 60 IE Insulin: 20 mcg Lixisenatid, bei iGlar war 60 IE die maximale Dosis. Zu Beginn der Run-in-Phase betrug die iGlar-Dosis in beiden Gruppen ca. 27 IE, die Baseline nach 6 Wochen Run-in-Phase ca. 35 IE und nach 30 Wochen ca. 46 IE.

In der Gruppe iGlarLixi wurde der HbA<sub>1c</sub>-Wert um -1.1% gesenkt gegenüber -0.6% in der iGlar-Gruppe. Die HbA<sub>1c</sub>-Differenz zwischen iGlarLixi und iGlar betrug nach 30 Wochen -0.5% ([95% KI -0.6, -0.4], p < 0.0001). Die iGlarLixi-Gruppe erreichte einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von 6.9%, wobei 55% einen Wert < 7.0% erreichten. In der iGlar-Gruppe wurde ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von 7.5% erreicht, 30% wiesen einen Wert < 7.0% auf. Die Hypoglykämien waren in der iGlarLixi-Gruppe (40%) ähnlich wie in der iGlar-Gruppe (42.5%). Die gastrointestinalen Nebenwirkungen waren selten, in der iGlarLixi-Gruppe jedoch höher als in der iGlar-Gruppe (Nausea: 10.4% versus 0.5%; Erbrechen: 3.6% versus 0.5%).

### **Studie 3 – LixiLan PoC**

#### **Rosenstock J et al, Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Lixisenatide and Insulin Glargine, Versus Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin Monotherapy: The LixiLan Proof-of-Concept Randomized Trial, Diabetes Care, 2016;39(9): 1579–1586**

In die randomisierte, nicht-verblindete, aktiv kontrollierte, 2-armige, multizentrische, multinationale Phase-II-Proof-of-Concept-Studie mit parallelen Gruppen wurden 323 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 von Insulin glargin mit Lixisenatid + Metformin (iGlarLixi) und Insulin glargin + Metformin (iGlar) miteinander verglichen. Die zuvor nur mit Metformin behandelten Patienten wurden entweder mit iGlarLixi 10 IE Insulin:5 mcg Lixisenatid oder 10 IE Insulin behandelt. Nach 2 Behandlungswochen, in welchen die Anfangsdosis beibehalten wurde, konnte die Dosierung je nach selbstgemessenem Nüchtern-glucosespiegel (Ziel-Wert: 4.4.-5.6 mmol/l) angepasst werden. Die Maximaldosis von iGlarLixi betrug 60 IE Insulin:20 mcg Lixisenatid. Die maximale Dosis von iGlar betrug 60 IE.

Als primärer Endpunkt wurde nach 24 Wochen die Nichtunterlegenheit von iGlarLixi gegenüber iGlar glargin sowie bei bestätigter Nichtunterlegenheit die statistische Überlegenheit bestimmt. In der iGlarLixi-Gruppe wurde der HbA<sub>1c</sub>-Wert um – 1.82% gesenkt, in der iGlar-Gruppe um – 1.64%. Die Differenz zwischen iGlarLixi und iGlar betrug – 0.17% (95% KI: -0.31, - 0.04%) [-1.9 (95% KI: -3.4, -0.4) mmol/mol], was die Nichtunterlegenheit bestätigte. Daraufhin konnte auch die Überlegenheit bestätigt werden (p=0.01). In der iGlarLixi-Gruppe litten 7.5% unter Nausea und 2.5% unter Erbrechen.

### Sicherheit/Verträglichkeit

Sowohl Insulin glargin als auch Lixisenatid werden bereits eingesetzt. Die Verträglichkeit des Kombinationspräparates entspricht derjenigen der Einzelsubstanzen. Durch die Kombination eines GLP-1-Analogons mit einem Insulin konnte im Vergleich zum GLP-1-Analogon die Häufigkeit der gastrointestinalen Nebenwirkungen gesenkt werden. Das Hypoglykämie-Risiko des Kombinationspräparates war gegenüber Lixisenatid wesentlich höher und bewegte sich etwa im gleichen Bereich wie bei der Therapie mit Insulin. Die Pens unterscheiden sich gemäss Zulassungsinhaberin farblich, SULIQUA 100/50 weist eine gelbe Farbe auf, SULIQUA 100/33 ist grün.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die Zulassungsinhaberin bietet 2 Dosierungen mit Fixed-ratio-Kombination an. Diese ermöglichen folgende Dosierungen:

100/50: 10-40 IE Insulin glargin im Kombination mit 5-20 mcg Lixisenatid

100/33: 30-60 IE Insulin glargin in Kombination mit 10-20 mcg Lixisenatid

#### Medizinischer Bedarf

Eine Kombination von einem Insulin mit einem GLP-1-Analogon ist gemäss der Empfehlungen der SGED/SSED bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen möglich, wenn die Zweiertherapie von Metformin mit GLP-1-Analogon nicht den gewünschten HbA<sub>1c</sub>-Wert erreicht. Diese beiden parenteral zu verabreichenden Substanzen in einem Pen zu kombinieren macht solange Sinn, bis maximal 60 IE Insulin verabreicht werden müssen. Bei höher benötigten Dosen Insulin ist die fixe Kombination nicht mehr zweckmässig, da die zusätzlich benötigte Insulindosis separat verabreicht werden muss und somit der Vorteil von einer einmaligen Verabreichung pro Tag verloren geht

### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:  
*"Suliqua wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, wenn Metformin allein oder eine Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff, Metformin und einem GLP-1-Rezeptoragonisten oder Metformin und Basalinsulin keine ausreichende Blutzuckereinstellung gewährleistet. Mindestens BMI 28. Zusätzliche Medikamente zur Gewichtsreduktion werden nicht vom Krankenversicherer vergütet."*
- Aufgrund des Preisvergleiches mit LYXUMIA 20 mcg 2 Fertigpen 3 ml (FAP = Fr. 88.13) und des Biosimilars ABASAGLAR 100 IE/ml Kwippen 5 x 3 ml (FAP = Fr. 45.30) in analoger Anwendung der 100 Prozent-plus-maximal-50 Prozent-Regel (Ziffer C.8.12 des Handbuchs betreffend die Spezialitätenliste (SL) vom 01. Mai 2017) .
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs:  
SULIQUA 100/50: Fr. 110.09  
SULIQUA 100/33: Fr. 106.02  
dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen:  
Niederlande (SULIQUA 100/50 und 100/33), Österreich (SULIQUA 100/33), Schweden (SULIQUA 100/33)  
Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 EUR = Fr. 1.08, 1 SEK = Fr. 0.1124.
- Ohne Innovationszuschlag
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

	FAP	PP
Inj Lös 100/50 (100 IE/ml + 50 mcg/ml), 3 Fertigpen à 3 ml	Fr. 97.25	Fr. 128.05
Inj Lös 100/33 (100 IE/ml + 50 mcg/ml), 3 Fertigpen à 3 ml	Fr. 83.18	Fr. 111.90