

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

Vom 16. Juli 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Juni 2015 (BAnz AT 01.09.2015 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dulaglutid wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

Dulaglutid

Beschluss vom: 16. Juli 2015

In Kraft getreten am: 16. Juli 2015

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Dulaglutid (Trulicity[®]) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus, um eine verbesserte Blutzuckerkontrolle zu erreichen als:

Monotherapie

Sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.

Kombinationstherapie

In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. Daten zu verschiedenen Kombinationen)¹.

| |
|--|
| 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|--|

- a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung alleine nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) In der Zweifachkombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber Metformin in Kombination mit Glimepirid:

¹ Fachinformation Trulicity[®] (Stand November 2014).

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin):

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin und Insulin) gegenüber Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) In der Dreifachkombinationstherapie mit zwei oralen Antidiabetika, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln gegenüber Metformin und Humaninsulin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) In Kombination mit Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) gegenüber Metformin und Humaninsulin²:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

² Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Grundlage eines direkten Vergleichs gegenüber der Kombination aus einem langwirksamen Insulin-Analogen (Insulin glargin) mit einem kurzwirksamen Insulin-Analogen (Insulin lispro) mit oder ohne Metformin.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

b) In der Zweifachkombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum, wenn dieses zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Adjustierter indirekter Vergleich³

| <u>Endpunktkategorie</u> | <u>Intervention</u> Dulaglutid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin | | <u>Brückenkompator</u> Sitagliptin + Metformin | | <u>Intervention vs.</u> <u>Kontrolle</u> Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin |
|---|--|--|--|--|---|
| | Endpunkt | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Patienten mit Ereignissen n (%) |
| <u>Mortalität</u> | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | |
| Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5 | 304 | 1 (0,3) | 315 | 2 (0,6) | 0,52 [0,05; 5,68] > 0,999 |
| Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3 | 307 | 3 (1,0) | 302 | 1 (0,3) | 2,95 [0,31; 28,21] 0,624 |
| Adjustierter indirekter Vergleich ^a Dulaglutid vs. Glimepirid | | | | | 0,18 [0,01; 4,72] 0,300 |
| <u>Morbidität</u> | | | | | |
| Mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen | | | | | |
| Es liegen keine verwertbaren Daten vor. | | | | | |
| Körpergewicht | | | | | |
| Körpergewicht | N ^b | Änderung Studienende MW ^c (SE) in kg | N ^b | Änderung Studienende MW ^c (SE) in kg | MWD [95 %-KI] p-Wert |
| Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5 | 303 | -2,88 (0,25) | 314 | -1,75 (0,25) | -1,14 [-1,78; -0,49] < 0,001 |
| Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3 | 302 | 1,17 (0,24) | 300 | -0,86 (0,24) | 2,03 [1,37; 2,69] < 0,001 |
| Adjustierter indirekter Vergleich ^a Dulaglutid vs. Glimepirid | | | | | -3,17 [-4,09; -2,25] < 0,001 |

³ Daten aus IQWiG Nutzenbewertung A 15-07 vom 29. April 2015; RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin; Studien AWARD-5 vs. HARMONY 3; Brückenkompator Sitagliptin + Metformin.

| Endpunktkategorie | Intervention Dulaglutid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin | | Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin | | Intervention vs. Kontrolle Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin |
|---|--|-------------------------|--|-------------------------|---|
| | Endpunkt | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Patienten mit Ereignissen n (%) |
| <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> | | | | | |
| Es liegen keine verwertbaren Daten vor. | | | | | |
| <u>Nebenwirkungen</u> | | | | | |
| UE | | | | | |
| Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5 | 304 | 260 (85,5) | 315 | 243 (77,1) | |
| Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3 | 307 | 248 ^d (80,8) | 302 | 228 ^d (75,5) | |
| SUE | | | | | |
| Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5 ^e | 304 | 36 (11,8) | 315 | 32 (10,2) | 1,17 [0,74; 1,83] 0,503 |
| Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3 ^e | 307 | 29 (9,4) | 302 | 27 (8,9) | 1,06 [0,64; 1,74] 0,829 |
| Adjustierter indirekter Vergleich ^a Dulaglutid vs. Glimepirid | | | | | 1,10 [0,56; 2,16] 0,774 |
| Abbruch wegen UE | | | | | |
| Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5 ^f | 304 | 63 (20,7) | 315 | 65 (20,6) | 0,99 [0,73; 1,34] 0,947 |
| Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3 ^f | 307 | 14 (4,6) | 302 | 11 (3,6) | 1,25 [0,58; 2,71] 0,568 |
| Adjustierter indirekter Vergleich ^a Dulaglutid vs. Glimepirid | | | | | 0,79 [0,34; 1,82] 0,579 |
| Schwere Hypoglykämien | | | | | |
| Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5 | 304 | 0 (0) | 315 | 0 (0) | n. b. |
| Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3 | 307 | 0 (0) | 302 | 0 (0) | n. b. |
| Adjustierter indirekter Vergleich ^a Dulaglutid vs. Glimepirid | | | | | n. b. |
| Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 54 mg/dl) | | | | | |
| Es liegen keine verwertbaren Daten vor. | | | | | |

| Endpunktkategorie | Intervention Dulaglutid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin | | Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin | | Intervention vs. Kontrolle Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin |
|---|--|-----------------------|--|-----------------------|---|
| | Endpunkt | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Patienten mit Ereignissen n (%) |
| Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) | | | | | |
| Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5 | 304 | 33 (10,9) | 315 | 18 (5,7) | 1,90 [1,09; 3,30] 0,020 |
| Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3 | 307 | 55 (17,9) | 302 | 5 (1,7) | 10,82 [4,39; 26,66] < 0,001 |
| Adjustierter indirekter Vergleich ^a Dulaglutid vs. Glimepirid | | | | | 0,18 [0,06; 0,51] 0,001 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | |
| Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5 | 304 | 139 (45,7) | 315 | 94 (29,8) | 1,53 [1,24; 1,89] ^d < 0,001 ^g |
| Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3 | 307 | 85 (27,7) | 302 | 75 (24,8) | 1,11 [0,85; 1,46] ^d 0,474 ^g |
| Adjustierter indirekter Vergleich ^{a,d} Dulaglutid vs. Glimepirid | | | | | 1,37 [0,98; 1,93] 0,066 |
| Übelkeit | | | | | |
| Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5 | 304 | 53 (17,4) | 315 | 21 (6,7) | 2,62 [1,62; 4,23] < 0,001 |
| Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3 | 307 | 16 ^d (5,2) | 302 | 19 ^d (6,3) | 0,79 [0,42; 1,49] 0,461 |
| Adjustierter indirekter Vergleich ^a Dulaglutid vs. Glimepirid | | | | | 3,32 [1,50; 7,38] 0,003 |
| Diarrhö | | | | | |
| Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5 | 304 | 49 (16,1) | 315 | 18 (5,7) | 2,82 [1,68; 4,73] < 0,001 |
| Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3 | 307 | 24 ^d (7,8) | 302 | 26 ^d (8,6) | 0,91 [0,53; 1,55] 0,722 |
| Adjustierter indirekter Vergleich ^a Dulaglutid vs. Glimepirid | | | | | 3,11 [1,48; 6,52] 0,003 |
| Erbrechen | | | | | |
| Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5 | 304 | 41 (13,5) | 315 | 11 (3,5) | 3,86 [2,02; 7,37] ^d < 0,001 ^g |
| Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3 | 307 | 11 ^d (3,6) | 302 | 13 ^d (4,3) | 0,83 [0,38; 1,83] ^d 0,666 ^g |
| Adjustierter indirekter Vergleich ^{a,d} Dulaglutid vs. Glimepirid | | | | | 4,64 [1,68; 12,85] 0,003 |

| <u>Endpunktkategorie</u> | <u>Intervention</u> Dulaglutid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin | | <u>Brückenkomparator</u> Sitagliptin + Metformin | | <u>Intervention vs. Kontrolle</u> Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin |
|---|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---|
| | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | RR [95 %-KI] p-Wert |
| Pankreatitis | | | | | |
| Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5 | 304 | 0 (0) | 315 | 2 (0,6) | 0,14 [0,01; 2,24] 0,499 ^h |
| Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3 ⁱ | 307 | 0 (0) | 302 | 0 (0) | n. b. |
| Adjustierter indirekter Vergleich ^a Dulaglutid vs. Glimepirid | | | | | n. b. |
| Reaktionen an der Injektionsstelle | | | | | |
| Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5 | 304 | 4 (1,3) | 315 | 3 (1,0) | 1,38 [0,31; 6,12] ^d 0,694 ^g |
| Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3 | 307 | 24 (7,8) | 302 | 19 (6,3) | 1,24 [0,70; 2,22] ^d 0,497 ^g |
| Adjustierter indirekter Vergleich ^{a,d} Dulaglutid vs. Glimepirid | | | | | 1,11 [0,23; 5,50] 0,897 |
| HbA1c-Veränderungen⁴ | | | | | |
| | N | Änderung Studienende MW (SE) | N | Änderung Studienende MW (SE) | MWD [95 %-KI] p-Wert |
| Dulaglutid vs. Sitagliptin AWARD-5 ⁵ | 301 | -0,99 (0,06) | 311 | -0,32 (0,06) | -0,67 [-0,84; -0,50] <0,001 |
| Glimepirid vs. Sitagliptin HARMONY 3 ⁶ | 299 | -0,36 (0,064) | 297 | -0,28 (0,065) | -0,08 [-0,26; 0,10] 0,380 |
| Adjustierter indirekter Vergleich ^a Dulaglutid vs. Glimepirid | | | | | -0,59 [-0,84; -0,34] <0,001 |
| <p>a: Indirekter Vergleich nach Bucher (Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691).</p> <p>b: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.</p> <p>d: Eigene Berechnung des IQWiG.</p> <p>e: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. In beiden Studien traten keine schweren Hypoglykämien auf.</p> <p>f: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Bei der Studie AWARD-5 brach kein Patient in der</p> | | | | | |

⁴ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers: Veränderung des HbA1c-Wertes zum Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 104 Wochen.

⁵ HbA1c-Ausgangswert in beiden Behandlungsarmen: MW: 8,1 %; SD: 1,1 %.

⁶ HbA1c-Ausgangswert in beiden Behandlungsarmen: MW: 8,1 %; SD: 0,8 %.

| <u>Endpunktkategorie</u> | <u>Intervention</u> Dulaglutid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin | | <u>Brückenkomparator</u> Sitagliptin + Metformin | | <u>Intervention vs. Kontrolle</u> Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin |
|--|---|---------------------------------------|---|---------------------------------------|--|
| | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | RR [95 %-KI] p-Wert |
| Endpunkt | | | | | |
| <p>Gesamtpopulation die Therapie wegen Hypoglykämien ab. Für die Studie HARMONY 3 liegen keine entsprechenden Daten vor, jedoch traten keine schweren Hypoglykämien auf.</p> <p>g: Eigene Berechnung des IQWiG; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach 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).</p> <p>h: Peto OR.</p> <p>i: In der Studie HARMONY 3 gab es zwei Verdachtsfälle für Pankreatitis unter Glimepirid, die aber im Adjudizierungsverfahren nicht bestätigt wurden.</p> <p>Abkürzungen: ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> | | | | | |

- d) In Kombination mit Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Studie AWARD-4^Z

| Endpunktkategorie | Intervention Dulaglutid + Insulin lispro +/- Metformin | | Kontrolle Insulin glargin + Insulin lispro +/- Metformin | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|--|---|--|---|--|
| | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | RR [95 %-KI] p-Wert |
| <u>Mortalität</u> | | | | | |
| Gesamtmortalität | 295 | 1 (0,3) | 296 | 3 (1,0) | 0,37 [0,05; 2,62]; 0,624 ^a |
| <u>Morbidität</u> | | | | | |
| Kardiovaskuläre Morbidität ^c | 295 | 5 (1,7) | 296 | 12 (4,1) | |
| | N ^b | Änderung Studienende MW (SE) in kg | N ^b | Änderung Studienende MW (SE) in kg | MWD [95 %-KI] p-Wert |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | 279 | -0,46 ^e (1,01) | 282 | -0,18 ^e (1,01) | -0,28 [-3,08; 2,52] ^d 0,815 |
| Körpergewicht | 225 | 0,34 ^f (0,32) | 232 | 3,65 ^f (0,31) | -3,31 [-4,17; -2,45] < 0,001 |
| <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> | | | | | |
| Es liegen keine verwertbaren Daten vor. | | | | | |
| <u>Nebenwirkungen</u> | | | | | |
| UE | 295 | 223 (75,6) | 296 | 211 (71,3) | |
| SUE ^{g,h} | 295 | 27 (9,2) | 296 | 54 (18,2) | 0,50 [0,33; 0,77] 0,001 |
| Abbruch wegen UE ^{h,i} | 295 | 31 (10,5) | 296 | 9 (3,0) | 3,46 [1,67; 7,13] ^d < 0,001 ⁱ |
| schwere Hypoglykämien ^k | Es liegen keine verwertbaren Daten vor. | | | | |
| symptomatische Hypoglykämien ^l (Blutzucker < 54 mg/dl) | 295 | 198 (68,0) | 296 | 204 (69,2) | 0,98 [0,88; 1,10] 0,772 |
| symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) | 295 | 237 (80,3) | 296 | 247 (83,4) | 0,96 [0,89; 1,04] ^d 0,391 ⁱ |

⁷ Daten aus IQWiG Nutzenbewertung A 15-07 vom 29. April 2015; RCT; Studie AWARD-4; direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro +/- Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro +/- Metformin.

| Endpunktkategorie Endpunkt | Intervention Dulaglutid + Insulin lispro +/- Metformin | | Kontrolle Insulin glargin + Insulin lispro +/- Metformin | | Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert |
|---|--|--|--|--|--|
| | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | N | Patienten mit Ereignissen n (%) | |
| Nebenwirkungen (Fortsetzung) | | | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 295 | 142 (48,1) | 296 | 54 (18,2) | 2,64 [2,02; 3,45] ^d < 0,001 ⁱ |
| Übelkeit | 295 | 76 (25,8) | 296 | 10 (3,4) | 7,63 [4,02; 14,45] ^d < 0,001 ⁱ |
| Diarrhö | 295 | 50 (16,9) | 296 | 18 (6,1) | 2,79 [1,67; 4,66] ^d < 0,001 ⁱ |
| Erbrechen | 295 | 36 (12,2) | 296 | 5 (1,7) | 7,22 [2,88; 18,15] ^d < 0,001 ⁱ |
| Dyspepsie | 295 | 27 (9,2) | 296 | 1 (0,3) | 27,09 [3,71; 198,07] ^d < 0,001 ⁱ |
| Appetitlosigkeit | 295 | 27 (9,2) | 296 | 0 (0) | 55,19 [3,38; 900,51] ^m < 0,001 ⁱ |
| Pankreatitis | 295 | 0 (0) | 296 | 0 (0) | n. b. |
| Reaktionen an der Injektionsstelle | 295 | 1 (0,3) | 296 | 0 (0) | 3,01 [0,12; 73,59] ^m 0,349 ^j |
| HbA1c-Veränderungen^{8,9} | | | | | |
| | N | Änderung Studienende MW (SE) | N | Änderung Studienende MW (SE) | MWD [95 %-KI] p-Wert |
| | 273 | -1,48 (0,08) | 276 | -1,23 (0,08) | -0,25 [-0,42; -0,07] ^d 0,005 |
| <p>a: Peto OR</p> <p>b: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c: Daten zur kardiovaskulären Morbidität sowie zu weiteren mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen sind für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht verwertbar bzw. liegen nicht vor. Für den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität werden nur die Ereignisraten dargestellt.</p> <p>d: Eigene Berechnung des IQWiG.</p> <p>e: Änderung am Studienende berechnet mittels eines ANCOVA-Modells mit LOCF zur Differenz der Änderungen zu Studienbeginn zwischen den Therapiearmen, adjustiert für Wert zu Studienbeginn, Land und Metforminbehandlung.</p> <p>f: MMRM-Auswertung der ITT-Population.</p> <p>g: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Aus den vorliegenden Unterlagen zur Studie ergibt sich kein Anzeichen dafür, dass das Ergebnis unter Einbeziehung der Ereignisse zu Hypoglykämien unterschiedlich war.</p> <p>h: Ergebnisse bis Woche 52.</p> <p>i: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Beim Endpunkt Abbrüche wegen UE brachen 0 vs. 1</p> | | | | | |

⁸ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers: Veränderung des HbA1c-Wertes zum Ausgangswert bis zum Zeitpunkt 52 Wochen.

⁹ HbA1c-Ausgangswerte: Dulaglutidarm: MW: 8,46 % SD: 1,08 %; Kontrollarm: 8,53 % SD: 1,03 %

Patienten im Dulaglutid- bzw. Insulin glargin-Behandlungsarm die Therapie wegen Hypoglykämien ab. Nach Abzug dieser Patienten mit Ereignis ergibt sich der Effekt RR 3,89 [1,82; 8,32]⁹.

j: Eigene Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach 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).

k: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien waren aus den vorliegenden Operationalisierungen nicht ableitbar.

l: Ergebnisse bis Woche 52, ohne Berücksichtigung der Beobachtungen nach der Notfallmedikation.

m: eigene Berechnung des IQWiG, RR mit 0,5-Korrektur.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung alleine nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:
- ca. 522 500 Patienten
- b) In der Zweifachkombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:
- b1) In der Zweifachkombination mit Metformin:
- ca. 634 500 Patienten
- b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin):
- ca. 36 000 Patienten (Zweifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff)
- c) In der Dreifachkombinationstherapie mit zwei oralen Antidiabetika, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:
- ca. 62 500 Patienten
- d) In Kombination mit Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:
- ca. 450 000 - 650 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tulicity® (Wirkstoff: Dulaglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Juni 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf

Dulaglutid wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, einschließlich schwerer Gastroparese, nicht untersucht, und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Es liegen keine Daten zur Kombinationstherapie von Dulaglutid mit Basalinsulin vor.

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Dulaglutid) wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten müssen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

In einer Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer GLP-1-basierten Therapie (u.a. Dulaglutid) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch derzeit nicht vorgenommen werden kann.

4. Therapiekosten

- a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung alleine nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--|---|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid) | | | | |
| Dulaglutid | kontinuierlich, 1 x wöchentlich ¹⁰ | kontinuierlich | 1 | 52 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) | | | | |
| Glibenclamid oder | kontinuierlich, 1 - 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Glimepirid | kontinuierlich, 1 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |

¹⁰ Subkutane Applikation.

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke | Menge pro Packung ¹¹ | Jahresdurchschnittsverbrauch |
|---|------------|---------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid) | | | |
| Dulaglutid | 0,75 mg | 4 Pens | 52 Pens |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) | | | |
| Glibenclamid ¹² oder | 3,5 mg | 180 Tabletten | 182,5 - 1 095 Tabletten |
| Glimepirid | 1 - 6 mg | 180 Tabletten | 365 Tabletten |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|-------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid) | | |
| Dulaglutid ¹³ 0,75 mg | 167,77 € | 157,32 € [1,77 € ¹⁴ ; 8,68 € ¹⁵] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) | | |
| Glibenclamid ¹⁶ oder | 14,93 € | 12,85 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,31 € ¹⁵] |
| Glimepirid ¹⁶ | 16,87 - 82,53 € | 14,63 - 75,10 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,47 - 5,66 € ¹⁵] |

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---|----------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid) | |
| Dulaglutid | 2 045,16 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) | |
| Glibenclamid oder | 13,03 - 78,17 € |
| Glimepirid | 29,67 - 152,29 € |

¹¹ Jeweils größte Packung.

¹² Der Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 - 10,5 mg.

¹³ Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosis von Dulaglutid 0,75 mg in der Monotherapie sowie 1,5 mg in der Kombinationstherapie jeweils einmal wöchentlich.

¹⁴ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁵ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹⁶ Festbetrag.

b) In der Zweifachkombinationstherapie mit einem oralen Antidiabetikum, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--|---|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Metformin) | | | | |
| Dulaglutid | kontinuierlich, 1 x wöchentlich ¹⁰ | kontinuierlich | 1 | 52 |
| Metformin | kontinuierlich, 2 - 3 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) | | | | |
| Glibenclamid oder Glimepirid | kontinuierlich, 1 - 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Metformin | kontinuierlich, 2 - 3 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke | Menge pro Packung ¹¹ | Jahresdurchschnittsverbrauch |
|--|--------------------|---------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Metformin) | | | |
| Dulaglutid | 1,5 mg | 12 Pens | 52 Pens |
| Metformin ¹⁷ | 1 000 mg | 180 Tabletten | 365 - 1 095 Tabletten |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) | | | |
| Glibenclamid ¹² oder Glimepirid | 3,5 mg 1 - 6 mg | 180 Tabletten 180 Tabletten | 182,5 - 1 095 Tabletten 365 Tabletten |
| Metformin ¹⁷ | 1 000 mg | 180 Tabletten | 365 - 1 095 Tabletten |

¹⁷ Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1 000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1 000 - 3 000 mg.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|--------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Metformin) | | |
| Dulaglutid 1,5 mg | 481,31 € | 453,50 € [1,77 € ¹⁴ ; 26,04 € ¹⁵] |
| Metformin ¹⁶ | 18,78 € | 16,39 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,62 € ¹⁵] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) | | |
| Glibenclamid ¹⁶ oder Glimepirid ¹⁶ | 14,93 € 16,87 - 82,53 € | 12,85 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,31 € ¹⁵] 14,63 - 75,10 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,47 - 5,66 € ¹⁵] |
| Metformin ¹⁶ | 18,78 € | 16,39 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,62 € ¹⁵] |

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Metformin) | |
| Dulaglutid + Metformin | 1 998,41 - 2 064,88 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) | |
| Glibenclamid + Metformin oder Glimepirid + Metformin | 46,27 - 177,88 € 62,91 - 252,00 € |

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Metformin):

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--|--|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin) ¹⁸ | | | | |
| Dulaglutid | kontinuierlich, 1 x wöchentlich ¹⁰ | kontinuierlich | 1 | 52 |
| Glibenclamid oder Glimepirid | kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich | kontinuierlich kontinuierlich | 365 365 | 365 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) | | | | |
| Glibenclamid oder Glimepirid | kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich | kontinuierlich kontinuierlich | 365 365 | 365 365 |
| Metformin | kontinuierlich, 2 - 3 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke | Menge pro Packung ¹¹ | Jahresdurchschnittsverbrauch |
|--|-----------------------|---------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin) ¹⁸ | | | |
| Dulaglutid | 1,5 mg | 12 Pens | 52 Pens |
| Glibenclamid ¹² oder Glimepirid | 3,5 mg 1 - 6 mg | 180 Tabletten 180 Tabletten | 182,5 - 1 095 Tabletten 365 Tabletten |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) | | | |
| Glibenclamid ¹² oder Glimepirid | 3,5 mg 1 mg - 6 mg | 180 Tabletten 180 Tabletten | 182,5 - 1 095 Tabletten 365 Tabletten |
| Metformin ¹⁷ | 1 000 mg | 180 Tabletten | 365 - 1 095 Tabletten |

¹⁸ Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff aufgeführt.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|--------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin) ¹⁸ | | |
| Dulaglutid 1,5 mg | 481,31 € | 453,50 € [1,77 € ¹⁴ ; 26,04 € ¹⁵] |
| Glibenclamid ¹⁶ oder Glimepirid ¹⁶ | 14,93 € 16,87 - 82,53 € | 12,85 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,31 € ¹⁵] 14,63 - 75,10 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,47 - 5,66 € ¹⁵] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) | | |
| Glibenclamid ¹⁶ oder Glimepirid ¹⁶ | 14,93 € 16,87 - 82,53 € | 12,85 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,31 € ¹⁵] 14,63 - 75,10 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,47 - 5,66 € ¹⁵] |
| Metformin ¹⁶ | 18,78 € | 16,39 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,62 € ¹⁵] |

Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin) ¹⁸ | |
| Dulaglutid + Glibenclamid oder Dulaglutid + Glimepirid | 1 978,20 - 2 043,34 € 1 994,84 - 2 117,46 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) | |
| Glibenclamid + Metformin oder Glimepirid + Metformin | 46,27 - 177,88 € 62,91 - 252,00 € |

- c) In der Dreifachkombinationstherapie mit zwei oralen Antidiabetika, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|--|--|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) ¹⁹ | | | | |
| Dulaglutid | kontinuierlich, 1 x wöchentlich ¹⁰ | kontinuierlich | 1 | 52 |
| Glibenclamid oder Glimepirid | kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich | kontinuierlich kontinuierlich | 365 365 | 365 365 |
| Metformin | kontinuierlich, 2 - 3 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist) | | | | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) | kontinuierlich, 1 - 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Metformin | kontinuierlich, 2 - 3 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | | | | |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) | 1 - 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke | Menge pro Packung ¹¹ | Jahresdurchschnittsverbrauch |
|---|--------------------|---------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) ¹⁹ | | | |
| Dulaglutid | 1,5 mg | 12 Pens | 52 Pens |
| Glibenclamid ¹² oder Glimepirid | 3,5 mg 1 - 6 mg | 180 Tabletten 180 Tabletten | 182,5 - 1 095 Tabletten 365 Tabletten |
| Metformin ¹⁷ | 1 000 mg | 180 Tabletten | 365 - 1 095 Tabletten |

¹⁹ Beispielhaft für die Dreifachkombinationstherapie mit zwei oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin aufgeführt.

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke | Menge pro Packung ¹¹ | Jahresdurchschnittsverbrauch |
|--|-------------|---------------------------------|------------------------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | | | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁰ | 100 I.E./ml | 3 000 I.E. | 13 924,75 - 27 849,50 I.E. |
| Metformin | 1 000 mg | 180 Tabletten | 365 - 1 095 Tabletten |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | | | |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ²⁰ | 100 I.E./ml | 3 000 I.E. | 13 924,75 - 27 849,50 I.E. |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|-------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) ¹⁹ | | |
| Dulaglutid 1,5 mg | 481,31 € | 453,50 € [1,77 € ¹⁴ ; 26,04 € ¹⁵] |
| Glibenclamid ¹⁶ oder Glimepirid ¹⁶ | 14,93 € 16,87 - 82,53 € | 12,85 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,31 € ¹⁵] 14,63 - 75,10 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,47 - 5,66 € ¹⁵] |
| Metformin ¹⁶ | 18,78 € | 16,39 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,62 € ¹⁵] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist) | | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁶ | 89,64 € | 81,65 € [1,77 € ¹⁴ ; 6,22 € ¹⁵] |
| Metformin ¹⁶ | 18,78 € | 16,39 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,62 € ¹⁵] |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | | |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ¹⁶ | 89,64 € | 81,65 € [1,77 € ¹⁴ ; 6,22 € ¹⁵] |

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

²⁰ Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | | | | |
|--|--------------------------------------|------------------------------|------------|----------------|------------------|
| | Bezeichnung | Kosten/Packung ²¹ | Anzahl/Tag | Verbrauch/Jahr | Kosten/Jahr |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) | Blutzucker-teststreifen | 12,00 € | 1 - 3 | 365 - 1 095 | 87,60 - 262,80 € |
| | Lanzetten | 3,80 € | 1 - 3 | 365 - 1 095 | 6,94 - 20,80 € |
| | Einmalnadeln | 22,80 € | 1 - 2 | 365 - 730 | 83,22 - 166,44 € |

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid als Kombinationstherapie mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln) ¹⁹ | |
| Dulaglutid + Metformin + Glibenclamid oder Dulaglutid + Metformin + Glimepirid | 2 011,44 - 2 143,05 € 2 028,08 - 2 217,17 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist) | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin | 412,23 - 857,68 € |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) | 378,99 - 757,97 € |
| Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | |
| Blutzuckerteststreifen | 87,60 - 262,80 € |
| Lanzetten | 6,94 - 20,80 € |
| Einmalnadeln | 83,22 - 166,44 € |

²¹ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Juni 2015.

- d) In Kombination mit Insulin, mit oder ohne orales Antidiabetikum, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|---|---|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Dulaglutid als Kombinationstherapie mit Insulin ²² (mit oder ohne orales Antidiabetikum) ²³ | | | | |
| Dulaglutid | kontinuierlich, 1 x wöchentlich ¹⁰ | kontinuierlich | 1 | 52 |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) | kontinuierlich, 1 - 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Metformin | kontinuierlich, 2 - 3 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Dulaglutid als Kombinationstherapie mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) ²³ | | | | |
| Dulaglutid | kontinuierlich, 1 x wöchentlich ¹⁰ | kontinuierlich | 1 | 52 |
| Humaninsulin (Bolusinsulin) ²⁴ | kontinuierlich, 3 x täglich ²⁵ | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Metformin | kontinuierlich, 2 - 3 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | | | | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) | kontinuierlich, 1 - 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Metformin | kontinuierlich, 2 - 3 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | | | | |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ²⁰ | 1 - 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |

²² Als Beispiel für eine Kombination mit Insulin wird exemplarisch die Kombination mit NPH-Insulin dargestellt.

²³ Als Beispiel für ein zusätzliches orales Antidiabetikum ist exemplarisch Metformin genannt.

²⁴ Schnell wirkendes Humaninsulin.

²⁵ Zu den Hauptmahlzeiten.

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|---|---|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | | | | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) | kontinuierlich, 1 - 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Humaninsulin (Bolusinsulin) ²⁴ | kontinuierlich, 3 x täglich ²⁵ | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Metformin | kontinuierlich, 2 - 3 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | | | | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) | kontinuierlich 1 - 2 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Humaninsulin (Bolusinsulin) ²⁴ | kontinuierlich, 3 x täglich ²⁵ | kontinuierlich | 365 | 365 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke | Menge pro Packung ¹¹ | Jahresdurchschnittsverbrauch |
|---|-------------|---------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Dulaglutid als Kombinationstherapie mit Insulin ²² (mit oder ohne orales Antidiabetikum) ²³ | | | |
| Dulaglutid | 1,5 mg | 12 Pens | 52 Pens |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁰ | 100 I.E./ml | 3 000 I.E. | 13 924,75 - 27 849,50 I.E. |
| Metformin ¹⁷ | 1 000 mg | 180 Tabletten | 365 - 1 095 Tabletten |
| Dulaglutid als Kombinationstherapie mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) ²³ | | | |
| Dulaglutid | 1,5 mg | 12 Pens | 52 Pens |
| Humaninsulin (Bolusinsulin) ^{20,24} | 100 I.E./ml | 3 000 I.E. | 13 924,75 - 27 849,50 I.E. |
| Metformin ¹⁷ | 1 000 mg | 180 Tabletten | 365 - 1 095 Tabletten |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | | | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁰ | 100 I.E./ml | 3 000 I.E. | 13 924,75 - 27 849,50 I.E. |
| Metformin ¹⁷ | 1 000 mg | 180 Tabletten | 365 - 1 095 Tabletten |

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke | Menge pro Packung ¹¹ | Jahresdurchschnittsverbrauch |
|---|-------------|---------------------------------|------------------------------|
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | | | |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ²⁰ | 100 I.E./ml | 3 000 I.E. | 13 924,75 - 27 849,50 I.E. |
| Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | | | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁶ | 100 I.E./ml | 3 000 I.E. | 5 569,90 - 16 709,70 I.E. |
| Humaninsulin (Bolusinsulin) ^{24,26} | 100 I.E./ml | 3 000 I.E. | 5 569,90 - 16 709,70 I.E. |
| Metformin ¹⁷ | 1 000 mg | 180 Tabletten | 365 - 1 095 Tabletten |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | | | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁶ | 100 I.E./ml | 3 000 I.E. | 5 569,90 - 16 709,70 I.E. |
| Humaninsulin (Bolusinsulin) ^{24,26} | 100 I.E./ml | 3 000 I.E. | 5 569,90 - 16 709,70 I.E. |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|-------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Dulaglutid als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) ²³ | | |
| Dulaglutid 1,5 mg | 481,31 € | 453,50 € [1,77 € ¹⁴ , 26,04 € ¹⁵] |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁶ | 89,64 € | 81,65 € [1,77 € ¹⁴ , 6,22 € ¹⁵] |
| Metformin ¹⁶ | 18,78 € | 16,39 € [1,77 € ¹⁴ , 0,62 € ¹⁵] |

²⁶ 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs werden in der Regel über Basalinsulin gedeckt; der restliche Bedarf über Bolusinsulin; durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“).

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|-------------------------------|---|
| Dulaglutid als Kombinationstherapie mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) ²³ | | |
| Dulaglutid 1,5 mg | 481,31 € | 453,50 € [1,77 € ¹⁴ , 26,04 € ¹⁵] |
| Humaninsulin (Bolusinsulin) ¹⁶ | 89,64 € | 81,65 € [1,77 € ¹⁴ , 6,22 € ¹⁵] |
| Metformin ¹⁶ | 18,78 € | 16,39 € [1,77 € ¹⁴ , 0,62 € ¹⁵] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁶ | 89,64 € | 81,65 € [1,77 € ¹⁴ , 6,22 € ¹⁵] |
| Metformin ¹⁶ | 18,78 € | 16,39 € [1,77 € ¹⁴ , 0,62 € ¹⁵] |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | | |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ¹⁶ | 89,64 € | 81,65 € [1,77 € ¹⁴ , 6,22 € ¹⁵] |
| Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁶ | 89,64 € | 81,65 € [1,77 € ¹⁴ , 6,22 € ¹⁵] |
| Humaninsulin (Bolusinsulin) ¹⁶ | 89,64 € | 81,65 € [1,77 € ¹⁴ , 6,22 € ¹⁵] |
| Metformin ¹⁶ | 18,78 € | 16,39 € [1,77 € ¹⁴ , 0,62 € ¹⁵] |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁶ | 89,64 € | 81,65 € [1,77 € ¹⁴ , 6,22 € ¹⁵] |
| Humaninsulin (Bolusinsulin) ¹⁶ | 89,64 € | 81,65 € [1,77 € ¹⁴ , 6,22 € ¹⁵] |

Stand Lauer-Tabax: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen²⁷:

| Bezeichnung der Therapie | zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | | | | |
|--|--------------------------------------|----------------------------------|------------|--------------------|------------------|
| | Bezeichnung | Kosten/ Packung ²⁸ | Anzahl/Tag | Verbrauch/ Jahr | Kosten/Jahr |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie ²⁹ | Einmalnadeln | 22,80 € | 1 - 2 | 365 - 730 | 83,22 - 166,44 € |

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | |
| Dulaglutid als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) ²³ | |
| Dulaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) oder Dulaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin | 2 344,16 - 2 723,14 € 2 377,40 - 2 822,85 € |
| Dulaglutid als Kombinationstherapie mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) ²³ | |
| Dulaglutid + Humaninsulin (Bolusinsulin) ²⁴ oder Dulaglutid + Humaninsulin (Bolusinsulin) ²⁴ + Metformin | 2 344,16 - 2 723,14 € 2 377,40 - 2 822,85 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin | 412,22 - 857,68 € |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) | 378,99 - 757,97 € |

²⁷ Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen fallen nur im Falle einer 1 - 2-mal täglichen Gabe von NPH-Insulin (zusätzlich zur Gabe von Bolusinsulin) gegenüber der Gabe von Dulaglutid (zusätzlich zur Gabe von Bolusinsulin) an, da die Gabe von Dulaglutid keine separaten Einmalnadeln erfordert.

²⁸ Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Juni 2015.

²⁹ Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin).

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--|----------------------------------|
| Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist) | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin ²⁴) + Metformin | 412,22 - 857,68 € |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin ²⁴) | 378,99 - 757,97 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ²⁷ (Einmalnadeln) | 83,22 - 166,44 € |

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Juli 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juli 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken