

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

#### **Dulaglutid**

#### **(Erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gem. §13: Diabetes mellitus Typ 2)**

Vom 16. Juli 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2020 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 16. Juli 2020 (BAnz AT 01.09.2020 B2), wie folgt zu ändern:

#### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu dem Wirkstoff Dulaglutid in der Fassung des Beschlusses vom 16. Juli 2015 (BAnz AT 11.09.2015 B1) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dulaglutid wie folgt ergänzt:

## Dulaglutid

Beschluss vom: 16. Juli 2020

In Kraft getreten am: 16. Juli 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Anwendungsgebiet (laut Fachinformation Stand Oktober 2019):

Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

– als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist

– zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Zusatznutzen nicht belegt

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid

Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten<sup>1</sup>

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber Metformin + Liraglutid:

<sup>1</sup> zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Zusatznutzen nicht belegt

- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- 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  
Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten<sup>2</sup>

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Zusatznutzen nicht belegt

- d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin *oder* Liraglutid)  
Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten<sup>2</sup>

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

---

<sup>2</sup> zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten<sup>1</sup>

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit anderen Antidiabetika gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

**Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>3</sup>**

Zu a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist

bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko

Keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n.b.: nicht bewertbar		

Zu: b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren,

c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und

d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren,

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-09) vom 29.04.2020 sofern nicht anders indiziert.

jeweils bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko

**Studie REWIND:**

Endpunktkategorie Endpunkt	<b>Intervention</b> Dulaglutid		<b>Kontrolle</b> Placebo		<b>Intervention</b> <b>vs. Kontrolle</b>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 % KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 % KI]  Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	4949	k. A. 536 (10,8)	4952	k. A. 592 (12,0)	0,90 [0,80; 1,01]; 0,067
<b>Morbidität</b>					
MACE <sup>b</sup>	4949	k.A. 565 (11,4)	4952	k. A. 642 (13,0)	0,87 [0,77; 0,97]; 0,012 AD 1,6 %
kardiovaskulärer Tod <sup>c, d</sup>	4949	k. A. 317 (6,4)	4952	k. A. 346 (7,0)	0,91 [0,78; 1,06]; 0,211
nicht tödlicher Myokardinfarkt <sup>d, e</sup>	4949	k. A. 169 (3,4)	4952	k. A. 188 (3,8)	0,89 [0,72; 1,09]; 0,267
nicht tödlicher Schlaganfall <sup>d</sup>	4949	k. A. 135 (2,7)	4952	k. A. 175 (3,5)	0,76 [0,61; 0,95]; 0,017 AD 0,8 %
Myokardinfarkt	keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>f</sup>				
tödlich <sup>d</sup>	4949	k. A. 26 (0,5)	4952	k. A. 20 (0,4)	1,29 [0,72; 2,30]; 0,397
nicht tödlich <sup>d</sup>	4949	k. A. 169 (3,4)	4952	k. A. 188 (3,8)	0,89 [0,72; 1,09]; 0,267
Schlaganfall <sup>g</sup>	4949	k. A. 158 (3,2)	4952	k. A. 205 (4,1)	0,76 [0,62; 0,94]; 0,010 AD 0,9 %
tödlich <sup>d</sup>	4949	k. A. 26 (0,5)	4952	k. A. 33 (0,7)	0,78 [0,47; 1,30]; 0,344
nicht tödlich <sup>d</sup>	4949	k. A. 135 (2,7)	4952	k. A. 175 (3,5)	0,76 [0,61; 0,95]; 0,017

					<i>AD 0,8 %</i>
diabetische Retinopathie	4949	k. A. 95 (1,9)	4952	k. A. 76 (1,5)	1,24 [0,92; 1,68]; 0,156
diabetische Retinopathie, die eine Lasertherapie erfordert <sup>d</sup>	4949	k. A. 53 (1,1)	4952	k. A. 35 (0,7)	1,51 [0,98; 2,31]; 0,059
diabetische Retinopathie, die eine Vitrektomie erfordert <sup>d</sup>	4949	k. A. 19 (0,4)	4952	k. A. 13 (0,3)	1,45 [0,72; 2,94]; 0,302
diabetische Retinopathie, die eine anti-VEGF Therapie erfordert <sup>d</sup>	4949	k. A. 50 (1,0)	4952	k. A. 44 (0,9)	1,13 [0,75; 1,69]; 0,561
chronische Nierenersatztherapie <sup>h</sup>	4949	k. A. 16 (0,3)	4952	k. A. 21 (0,4)	0,75 [0,39; 1,44]; 0,393
andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion <sup>i</sup>	4949	k. A. 34 (0,7)	4952	k. A. 53 (1,1)	0,63 [0,41; 0,97]; 0,037 <i>AD 0,4 %</i>
Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz <sup>h</sup> oder dringende Visite aufgrund Herzinsuffizienz	4949	k. A. 213 (4,3)	4952	k. A. 226 (4,6)	0,93 [0,77; 1,12]; 0,456
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
	keine Daten vorhanden				
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>Gesamtraten</b>					
UE (ergänzend dargestellt)	4949	4575 (92,4)	4952	4535 (91,6)	-
SUE	4949	1997 (40,4)	4952	2056 (41,5)	RR <sup>a</sup> 0,97 [0,93; 1,02]; 0,249
Abbruch wegen UE	4949	434 (8,8)	4952	298 (6,0)	RR <sup>a</sup> 1,46 [1,26; 1,68]; < 0,001 <i>AD 2,8 %</i>

Spezifische UE					
schwere Hypoglykämien	4949	57 (1,2)	4952	63 (1,3)	RR <sup>a</sup> 0,91 [0,63; 1,29]; 0,681
akute Pankreatitis <sup>k</sup>	4949	23 (0,5)	4952	13 (0,3)	RR <sup>a</sup> 1,75 [0,91; 3,36] <sup>l</sup> ; 0,098
gastrointestinale Erkrankungen (SOC, UE)	4949	2346 (47,4)	4952	1689 (34,1)	RR <sup>a</sup> 1,39 [1,32; 1,46]; < 0,001 AD 13,1 %
Übelkeit (PT, UE)	4949	737 (14,9)	4952	271 (5,5)	RR <sup>a</sup> 2,72 [2,38; 3,11]; < 0,001 AD 9,4 %
Diarrhö (PT, UE)	4949	671 (13,6)	4952	442 (8,9)	RR <sup>a</sup> 1,52 [1,36; 1,70]; < 0,001 AD 4,7 %

a: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

b: kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt ohne stumme Myokardinfarkte

c: einschließlich Todesfälle unbekannter Ursache

d: Dargestellt sind alle Ereignisse im gesamten Studienverlauf und nicht die in den kombinierten Endpunkt eingegangenen Ereignisse.

e: In der dargestellten Analyse der nicht tödlichen Myokardinfarkte wurden stumme Myokardinfarkte nicht berücksichtigt.

f: In die zusammenfassende Analyse der tödlichen und nicht tödlichen Myokardinfarkte gingen auch stumme Myokardinfarkte ein. Es liegen keine Auswertungen ohne stumme Myokardinfarkte vor.

g: tödlich und nicht tödlich; Patienten, die mehrere Schlaganfälle hatten wurden nur einmal gezählt

h: Dialyse oder Nierentransplantation

i: andauernde (in zwei konsekutiven Messungen) Verdopplung des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert und andauernde (bei zwei konsekutiven Berechnungen) eGFR  $\leq$  45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

j: Eine dringende Visite war definiert als ein dringender, nicht geplanter Besuch bei einem Arzt oder der Notaufnahme, wobei klinische Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz vorliegen sollten und die Notwendigkeit einer zusätzlichen oder intensivierten Therapie.

k: Es handelt sich um adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominal-schmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2.  $\geq$  3-fache Erhöhung der oberen Normalwertgrenze der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. Nachweis mittels CT bzw. MRT. Diskrepante Angaben zu Modul 4 E; dargestellt sind die von einem unabhängigen, externen und verblindeten CEC adjudizierten Ereignisse aus dem Studienbericht. Dabei waren alle angegebenen Ereignisse symptomatisch.

l: Peto-OR als Schätzer für das RR, Berechnung des IQWiG

Abkürzungen:

AD: absolute Differenz; CEC: Endpunkt-Bewertungskomitee; CT: Computertomografie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall); MRT: Magnetresonanztomografie; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vascular endothelial growth factor.

Ergänzend dargestellte Endpunkte der Studie REWIND

	<b>Intervention Dulaglutid</b>			<b>Kontrolle Placebo</b>			<b>Intervention vs. Kontrolle</b>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Monat 60 MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Monat 60 MW <sup>b</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
HbA1c (%)	k.A.	7,3 (1,1)	-0,3 (0,02)	k.A.	7,4 (1,1)	0,2 (0,02)	-0,51 [-0,57; -0,45]; < 0,001 <sup>c</sup>
Körpergewicht [kg]	k.A.	88,5 (18,4)	-3,5 (0,09)	k.A.	88,9 (18,6)	-2,2 (0,09)	-1,31 [-1,56; -1,07]; < 0,001

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b: MMRM, adjustiert nach Werten zu Studienbeginn, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite sowie Patient.

Abkürzungen:

HbA1c: Glykohämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; vs.: versus

b) bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>4</sup>

**Studie AWARD-6:**

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Intervention Dulaglutid + Metformin</b>		<b>Kontrolle Liraglutid + Metformin</b>		<b>Intervention vs. Kontrolle</b>		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %- KI]; p-Wert <sup>a</sup>		
<b>Mortalität</b>							
Gesamtmortalität	20	0 (0)	24	0 (0)	n. b.		
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>							
Gesundheits- zustand (EQ-5D-VAS)	keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden <sup>b</sup>						
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
	keine Daten vorhanden <sup>c</sup>						

<sup>4</sup> gemäß den Einschlusskriterien der Studie REWIND



Endpunktkategorie Endpunkt	Intervention Dulaglutid + Metformin		Kontrolle Liraglutid + Metformin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %- KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
Gesamtraten					
UEs (ergänzend dargestellt)	20	14 (70,0)	24	12 (50,0)	-
SUE	20	0 (0)	24	2 (8,3)	0,24 [0,01; 4,69]; 0,218
Abbruch wegen UE	20	0 (0)	24	3 (12,5)	0,17 [0,01; 3,11]; 0,119
Spezifische UE					
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien					
PG ≤ 70 mg/dl	keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden <sup>d</sup>				
PG < 54 mg/dl	keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden <sup>d</sup>				
schwere Hypoglykämien	keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden <sup>d</sup>				
akute Pankreatitis <sup>e</sup>	20	0 (0)	24	0 (0)	n. b.
<p>a: Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.</p> <p>b: In Modul 4 B liegen für die relevante Teilpopulation nur Auswertungen vor, aus denen Daten, die nach Gabe einer Notfallmedikation auftraten, ausgeschlossen waren. Eine Notfallmedikation konnte zum einen aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie, zum anderen als Anschlussbehandlung nach Beendigung der Studienmedikation verabreicht werden.</p> <p>c: Die vom pU für die Endpunktkategorie erhobenen Instrumente APPADL und IW-SP werden abweichend der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Die zugehörigen Endpunkte werden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.8.3.4.3.2 des IQWiG-Berichts).</p> <p>d: In Modul 4 B liegen für die relevante Teilpopulation nur Auswertungen vor, in denen Hypoglykämien, die nach Gabe einer Notfallmedikation auftraten, nicht berücksichtigt wurden. Eine Notfallmedikation konnte zum einen aufgrund einer schweren, fortwährenden Hyperglykämie, zum anderen als Anschlussbehandlung nach Beendigung der Studienmedikation verabreicht werden.</p> <p>e: adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien: 1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. 3-fache Erhöhung der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. CT- bzw. MRT-Ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen:  APPADL: Ability to Perform Physical Activities of Daily Living; CT: Computertomografie; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; IW-SP: Impact of Weight on Self-Perception; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.b.: nicht berechnet; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Zu: b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Nicht mehr als geringfügiger Vorteil beim Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“, im kombinierten Endpunkt MACE, insbesondere in der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“, und beim Endpunkt „andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	↓	Für die Nutzenbewertung relevanter Nachteil beim Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse und beim Endpunkt „gastrointestinale Erkrankungen“.
<p>Erläuterungen:            ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit            ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit            ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied            ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.            n.b.: nicht bewertbar</p>		

Zu c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Nicht mehr als geringfügiger Vorteil beim Endpunkt „nicht tödlicher Schlaganfall“, im kombinierten Endpunkt MACE, insbesondere in der Einzelkomponente „nicht tödlicher Schlaganfall“, und beim Endpunkt „andauernde Verschlechterung der Nierenfunktion“.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	↓	Für die Nutzenbewertung relevanter Nachteil beim Abbruch wegen unerwünschter

	Ereignisse und beim Endpunkt „gastrointestinale Erkrankungen“.
<p>Erläuterungen:          ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit          ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit          ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit          ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit          ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied          ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.          n.b.: nicht bewertbar</p>	

Zu d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz

**Studie AWARD-4<sup>5</sup>:**

<u>Endpunktkategorie</u> Endpunkt	<u>Intervention</u> Dulaglutid + Insulin lispro +/- Metformin		<u>Kontrolle</u> Insulin glargin + Insulin lispro +/- Metformin		<u>Intervention vs. Kontrolle</u>  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
<b><u>Mortalität</u></b>					
Gesamtmortalität	295	1 (0,3) <sup>c</sup>	296	3 (1,0) <sup>c</sup>	0,37 [0,05; 2,62]; 0,624 <sup>a</sup>
<b><u>Morbidität</u></b>					
Kardiovaskuläre Morbidität <sup>c</sup>	295	5 (1,7)	296	12 (4,1)	
	N <sup>b</sup>	Änderung Studienende MW <sup>c</sup> (SE)	N <sup>b</sup>	Änderung Studienende MW <sup>c</sup> (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	279	-0,46 <sup>e</sup> (1,01)	282	-0,18 <sup>e</sup> (1,01)	-0,28 [-3,08; 2,52]; <sup>d</sup> 0,815
<b><u>ergänzend dargestellte Endpunkte</u></b>					
HbA1c-Veränderungen [%]	273	-1,48 (0,08)	276	-1,23 (0,08)	-0,25 [-0,42; -0,07]; <sup>d</sup> 0,005
Körpergewicht [kg]	225	0,34 <sup>f</sup> (0,32)	232	3,65 <sup>f</sup> (0,31)	-3,31 [-4,17; -2,45]; < 0,001
<b><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></b>					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					

<sup>5</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-07) vom 29. April 2015; RCT; Studie AWARD-4; direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro +/- Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro +/- Metformin.

<b>Endpunktkategorie</b> Endpunkt	<b>Intervention</b> Dulaglutid + Insulin lispro +/- Metformin		<b>Kontrolle</b> Insulin glargin + Insulin lispro +/- Metformin		<b>Intervention vs. Kontrolle</b>  RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE	295	223 (75,6)	296	211 (71,3)	
SUE <sup>g,h</sup>	295	27 (9,2)	296	54 (18,2)	0,50 [0,33; 0,77]; < 0,001
Abbruch wegen UE <sup>h,i</sup>	295	31 (10,5)	296	9 (3,0)	3,46 [1,67; 7,13] <sup>d</sup> ; < 0,001 <sup>k</sup>
schwere Hypoglykämien <sup>k</sup>	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.				
symptomatische Hypoglykämien <sup>l</sup> (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] <sup>d</sup> ; 0,391 <sup>k</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	295	142 (48,1)	296	54 (18,2)	2,64 [2,02; 3,45] <sup>d</sup> ; < 0,001 <sup>k</sup>
Übelkeit	295	76 (25,8)	296	10 (3,4)	7,63 [4,02; 14,45] <sup>d</sup> ; < 0,001 <sup>k</sup>
Diarrhö	295	50 (16,9)	296	18 (6,1)	2,79 [1,67; 4,66] <sup>d</sup> ; < 0,001 <sup>k</sup>
Erbrechen	295	36 (12,2)	296	5 (1,7)	7,22 [2,88; 18,15] <sup>d</sup> ; < 0,001 <sup>k</sup>
Dyspepsie	295	27 (9,2)	296	1 (0,3)	27,09 [3,71; 198,07] <sup>d</sup> ; < 0,001 <sup>k</sup>
Appetitlosigkeit	295	27 (9,2)	296	0 (0)	55,19 [3,38; 900,51] <sup>m</sup> ; < 0,001 <sup>k</sup>
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] <sup>m</sup> ; 0,349 <sup>k</sup>
<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</p>					

unterschiedlich war.  
 h: Ergebnisse bis Woche 52.  
 i: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Beim Endpunkt Abbrüche wegen UE brachen 0 vs. 1 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]<sup>f</sup>; p=<0,001<sup>g</sup>.  
 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

d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	↑	Für die Nutzenbewertung relevanter Vorteil bei der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen.

**Erläuterungen:**

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
 n.b.: nicht bewertbar

d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

### Studie AWARD-7:

Endpunktkategorie Endpunkt	<u>Intervention</u> Dulaglutid + Insulin lispro		<u>Kontrolle</u> Insulin glargin + Insulin lispro		<u>Intervention vs. Kontrolle</u>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	192	3 (1,6)	194	6 (3,1)	0,50 [0,12; 2,04]; 0,324
<b>Morbidität</b>					
Progression zur Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) <sup>b</sup>	192	20 (10,4)	194	27 (13,9)	0,75 [0,43; 1,29]; 0,299 <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
	Endpunkt nicht erhoben				
<b>Nebenwirkungen</b>					
Gesamtraten					
UE (ergänzend dargestellt)	192	172 (89,6)	194	160 (82,5)	–
SUE	192	41 (21,4)	194	56 (28,9)	0,74 [0,52; 1,06]; 0,098
Abbruch wegen UE	192	22 (11,5) <sup>d</sup>	194	7 (3,6)	3,32 [1,45; 7,62]; 0,002 AD 7,9 %
Spezifische UE					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	192	89 (46,4)	194	46 (23,7)	1,97 [1,47; 2,64]; < 0,001 AD 22,7 %
Diarrhö (PT, UE)	192	33 (17,2)	194	14 (7,2)	2,39 [1,32; 4,30]; 0,003 AD 10 %
Übelkeit (PT, UE)	192	38 (19,8)	194	9 (4,6)	4,26 [2,12; 8,53];

					< 0,001 AD 15,2 %
Erbrechen (PT, UE)	192	26 (13,5)	194	9 (4,6)	2,93 [1,41; 6,05]; 0,002 AD 8,9 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	192	89 (46,4)	194	46 (23,7)	1,97 [1,47; 2,64]; < 0,001 AD 22,7 %
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien					
PG ≤ 54 mg/dl	190 <sup>e</sup>	58 (30,5)	194	80 (41,2)	0,74 [0,56; 0,97] <sup>c</sup> ; 0,029 <sup>c</sup> AD 10,7 %
PG < 70 mg/dl <i>ergänzend dargestellt</i>	190 <sup>e</sup>	88 (46,3)	194	124 (63,9)	0,72 [0,60; 0,87] <sup>c</sup> ; < 0,001 <sup>c</sup> AD 17,6 %
schwere Hypoglykämien <sup>f</sup>	190 <sup>e</sup>	0 (0)	194	12 (6,2)	0,04 [0,00; 0,68] <sup>c</sup> ; < 0,001 <sup>c</sup> AD 6,2 %
akute Pankreatitis <sup>g</sup>	192	2 (1,0)	194	1 (0,5)	1,98 [0,20; 19,10] <sup>h</sup> ; 0,601 <sup>c</sup>

a: RR, 95 %-KI und p-Wert: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach CKD-Kategorie zu Studienbeginn.

b: beinhaltet folgende Ereignisse: chronische Nierenerkrankung Stadium V, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

c: Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test CSZ-Methode). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.

d: Ein Ereignis „plötzlicher Tod“ enthalten.

e: Für zwei Patienten im Dulaglutid-Behandlungsarm, die am Tag des Studienbeginns aus der Studie ausschieden, lagen keine Daten zu Hypoglykämien nach Studienbeginn vor. Sie wurden analog zum Studienbericht aus der Analyse zu Hypoglykämien ausgeschlossen.

f: Die vorliegende Analyse des Endpunkts berücksichtigt keine Ereignisse, die nach der Gabe einer Notfallmedikation bzw. nach der Beendigung der Studienmedikation auftraten. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass dies maximal auf einen Patienten im Dulaglutid-Arm zutrifft.

g: Es handelt sich um adjudizierte Ereignisse basierend auf 2 von 3 der folgenden Kriterien:  
1. Abdominalschmerz charakteristisch für akute Pankreatitis, 2. ≥ 3-fache Erhöhung der oberen Normalwertgrenze der Serumamylase und / oder der Serumlipase und 3. Nachweis mittels CT bzw. MRT.

h. Peto-OR als Schätzer für das RR.

#### Abkürzungen

AD: absolute Differenz; CKD: chronische Nierenerkrankung; CT: Computertomografie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: Nierenerkrankung im Endstadium; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Ergänzend dargestellte Endpunkte der Studie AWARD-7

	<b>Intervention Dulaglutid + Insulin lispro</b>			<b>Kontrolle Insulin glargin + Insulin lispro</b>			<b>Intervention vs. Kontrolle</b>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
HbA1c (%)	k.A.	8,60 (0,85)	-0,92 (0,12)	k. A.	8,56 (0,97)	-0,87 (0,12)	-0,05 [-0,28; 0,17]; k. A. <sup>c</sup>
Körpergewicht [kg]	k.A.	88,1 (16,01)	-2,27 (0,44) <sup>d</sup>	k. A.	88,2 (18,49)	1,34 (0,43) <sup>d</sup>	-3,61 [-4,67; -2,55]; < 0,001 <sup>d</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	k.A.	32,1 (4,84)	-0,82 (0,16) <sup>e</sup>	k. A.	32,4 (5,33)	0,54 (0,15) <sup>e</sup>	-1,37 [-1,75; -0,98]; < 0,001 <sup>e</sup>

- a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.  
 b: wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der mITT-Population adjustiert für Behandlung, Visite, Makroalbuminurie-Region, Schweregrad chronische Nierenerkrankung zu Studienbeginn, HbA1c-Wert und logarithmierter eGFR-Wert zu Studienbeginn, sowie für Interaktionsterm für Behandlung und Visite.  
 c: 1-seitiger p-Wert beruht auf Tree-Gatekeeping-Methode zur Adjustierung für multiples Testen (p = 0,314).  
 d: MMRM-Auswertung der Safety-Population; zusätzlich adjustiert für Körpergewicht zu Studienbeginn.  
 e: MMRM-Auswertung der Safety-Population; zusätzlich adjustiert für BMI zu Studienbeginn.

**Abkürzungen:**

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; mITT: Modifizierte Intention to treat; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

- d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert < 60 bis ≥ 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

<b>Endpunktkategorie</b>	<b>Effektrichtung/ Verzerrungspotential</b>	<b>Zusammenfassung</b>
Mortalität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Morbidität	↔	Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	↑	Für die Nutzenbewertung relevanter Vorteil bei der Vermeidung von schweren, und nicht schweren, symptomatischen Hypoglykämien.

**Erläuterungen:**

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit



↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
n.b.: nicht bewertbar

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

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist  
ca. 364 000 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren  
ca. 642 000 Patienten
- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren  
ca. 440 000 Patienten
- d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren  
ca. 662 000 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 Trulicity® (Wirkstoff: Dulaglutid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juni 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trulicity-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_de.pdf)

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Dulaglutid) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Dulaglutid	1.243,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid oder	13,09 € – 78,54 €
Glimepirid	29,79 € – 152,41 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

##### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel <sup>6</sup> (außer Insulin))	
Dulaglutid	1.243,63 €
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Glibenclamid oder	13,09 € – 78,54 €
Glimepirid	29,79 € – 152,41 €
Summe:	
Dulaglutid + Metformin <i>oder</i>	1.276,98 € – 1.343,70 €
Dulaglutid + Glibenclamid <i>oder</i>	1.256,72 € – 1.322,16 €
Dulaglutid + Glimepirid	1.273,42 € – 1.396,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,36 € – 100,07 €

<sup>6</sup> Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel ist die Kombination mit Metformin oder mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Sulfonylharnstoff Glibenclamid oder Glimepirid	13,09 € – 78,54 € 29,79 € – 152,41 €
Empagliflozin	659,15 €
Liraglutid	1.308,99 € – 1.963,48 €
Metformin + Glibenclamid <i>oder</i> Metformin + Glimepirid	Summe: 46,45 € – 178,61 € 63,15 € – 252,48 €
Metformin + Empagliflozin	692,51 € – 759,22 €
Metformin + Liraglutid Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten	1.342,34 € – 2.063,55 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Liraglutid	Einmalnadeln	61,69 €

- c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln <sup>7</sup> (außer Insulin))	
Dulaglutid	1.243,63 €
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Glibenclamid <i>oder</i> Glimepirid	13,09 € – 78,54 € 29,79 € – 152,41 €

<sup>7</sup> Beispielhaft für die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist die Kombination mit Metformin und mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Dulaglutid + Metformin + Glibenclamid <i>oder</i> Dulaglutid + Metformin + Glimepirid	Summe: 1.290,07 € – 1.422,23 €  1.306,77 € – 1.496,11 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Empagliflozin	659,15 €
Liraglutid	1.308,99 € – 1.963,48 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,74 € – 765,49 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 416,10 € – 865,56 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin	1.041,90 € – 1.424,64 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid	1.691,73 € – 2.728,97 €
Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten	
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin und Liraglutid gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	382,70 € – 765,39 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € – 349,31 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Liraglutid	Einmalnadeln	61,69 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Liraglutid	Einmalnadeln	61,69 €

d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel <sup>8</sup> ))	
Dulaglutid	1.243,63 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,74 € – 765,49 €
ggf. Metformin	33,36 € – 100,07 €
Dulaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) <i>oder</i> Dulaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 1.626,37 € – 2.009,11 €  1.659,73 € – 2.109,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Empagliflozin	659,15 €
Liraglutid	1.308,99 € – 1.963,48 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)</u>	382,74 € – 765,49 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin <i>oder</i> Empagliflozin <i>oder</i> Liraglutid</u>	Summe:
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Metformin	416,10 € – 865,56 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Empagliflozin	1.041,90 € – 1.424,64 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Liraglutid	1.691,73 € – 2.728,97 €
Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten	
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>	

<sup>8</sup> Beispielhaft für die Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel ist Metformin aufgeführt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Humaninsulin (NPH-Insulin)	153,10 € – 459,29 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	153,10 € – 459,29 €
Gesamt:	Summe: 382,74 € – 765,49 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel))		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € – 349,31 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € – 349,31 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	465,74 € – 698,61 €
	Lanzetten	29,93 € – 44,90 €
	Einmalnadeln	246,74 € – 308,43 €
Liraglutid	Einmalnadeln	61,69 €

d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFR-Wert  $< 60$  bis  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel <sup>9</sup> ))	
Dulaglutid	1.243,63 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	382,74 € – 765,49 €
ggf. Metformin	33,36 € – 100,07 €
Dulaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin)	Summe: 1.626,37 € – 2.009,11 €

<sup>9</sup> Beispielhaft für die Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel ist Metformin aufgeführt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<i>oder</i> Dulaglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	1.659,73 € – 2.109,18 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Metformin	33,36 € – 100,07 €
Liraglutid	1.308,99 € – 1.963,48 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)</u>	382,74 € – 765,49 €
<u>Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ggf. + Metformin <i>oder</i> Liraglutid</u>	Summe: 416,10 € – 865,56 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Metformin	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) + Liraglutid	1.691,73 € – 2.728,97 €
Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten	
<u>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</u>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	153,10 € – 459,29 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	153,10 € – 459,29 €
Gesamt:	Summe: 382,74 € – 765,49 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Dulaglutid in Kombination mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel))		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € – 349,31 €
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzuckerteststreifen	116,44 € – 349,31 €

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
	Lanzetten	7,48 € – 22,45 €
	Einmalnadeln	61,69 € – 123,37 €
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzuckerteststreifen	465,74 € – 698,61 €
	Lanzetten	29,93 € – 44,90 €
	Einmalnadeln	246,74 € – 308,43 €
Liraglutid	Einmalnadeln	61,69 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juli 2020 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken