

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

**Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid**

Vom 16. Juli 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	30
4. Verfahrensablauf	30

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dulaglutid ist der 1. Februar 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 2. Februar 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Mai 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie dem vom IQWiG erstellten Addendum (A15-22) zum Auftrag A15-07 (Dulaglutid) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen,

hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dulaglutid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dulaglutid (Trulicity®) gemäß Fachinformation:

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).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
- a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)*

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Sulfonylharnstoffe sind für die Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Zulassungen in der Monotherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin), Pioglitazon und Repaglinid, für den GLP-1-Rezeptoragonisten Albiglutid sowie für Insulin.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2,3}. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁵ zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Vildagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Sitagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses bis 1. Juli 2016), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie Albiglutid (Beschluss vom 19.03.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

² UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131):854-865.

³ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.

⁴ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

⁵ Monotherapie.

zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Da in der Monotherapie gemäß dem vorgesehenen Anwendungsgebiet von Dulaglutid der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, ist Metformin in dieser Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin), Repaglinid, Nateglinid (jeweils in Kombination mit Metformin), Pioglitazon) sowie GLP-1-Rezeptoragonisten und Insulin.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkttrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2,3}. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁶ zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 02.05.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung des Beschlusses bis 1. Juli 2016), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Vildagliptin (Beschlüsse vom 01.10.2013 und vom 21.05.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), und Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; Befristung der Beschlüsse bis 1. Juli 2016), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, Befristung des Beschlusses bis 1. Juli 2016), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), für Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie für Albiglutid (Beschluss vom 19.03.2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

- zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

⁶ Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; Zusatznutzen wurde gegebenenfalls jeweils nur in Kombination mit Metformin nachgewiesen.

- 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.)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Humaninsulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für Sulfonylharnstoffe und andere orale Antidiabetika (u.a. Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Acarbose, SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin) und Pioglitazon, sowie GLP-1-Rezeptoragonisten.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2,3}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet⁷ zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), sowie Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin - neues Anwendungsgebiet (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Canagliflozin (Beschluss vom 04. 09 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 04.12.2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), für Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie für Albiglutid (Beschluss vom 19.03.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

- Zu 4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im

⁷ Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln.

Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, GLP-Rezeptor-Agonisten, mit Ausnahme der Sulfonylharnstoffe) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

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.)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Siehe Ausführungen zu c)

Zudem definiert der pharmazeutische Unternehmer abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Insulinanaloga in der Versorgungsrealität etablierte Wirkstoffe seien und dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden^{8,9}. Solche Studie wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.

⁸ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A05-01 [online]. 18.02.2010. (IQWiG-Berichte; Band 70). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird

Für die Monotherapie mit Dulaglutid, wenn Diät und Bewegung alleine zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten als ungeeignet angesehen wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Dulaglutid-Monotherapie, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid oder Glimepirid) geeignet gewesen wäre.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dulaglutid in der Kombination mit Metformin wie folgt bewertet:

Für die Zweifachkombination von Dulaglutid mit Metformin, wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, liegt kein Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer vier indirekte Vergleiche vorgelegt.

- Indirekter Vergleich I (Studien H9X-MC-GBCF (AWARD-5, im Folgenden AWARD-5 genannt, Dulaglutid + Metformin) und Arechavaleta 2011 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin)
- Indirekter Vergleich II (Studien H9X-MC-GBDE (AWARD-6, im Folgenden AWARD-6 genannt, Dulaglutid + Metformin) und LEAD-2 (Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Liraglutid + Metformin)

⁹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A05-02 [online]. 30.03.2007. (IQWiG-Berichte; Band 22). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.

- Indirekter Vergleich III (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und Nauck 2007/Seck 2010 (Glipizid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin)
- Indirekter Vergleich IV (Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und GLP 112753 (HARMONY 3, im Folgenden HARMONY 3 genannt, Glimepirid + Metformin); Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin)

Indirekte Vergleiche I, II und III

Der indirekte Vergleich zwischen der Studien AWARD-5 und Arechavaleta 2011 (30 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da zum einen die Daten zu den Nebenwirkungen unvollständig waren und damit keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Zum anderen waren die Studienpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich. Gemäß der Einschlusskriterien in der Studie AWARD-5 sollte der HbA1c-Ausgangswert zwischen 7 und 9,5 % und in der Studie Arechavaleta 2011 zwischen 6,5 und 9,0 % liegen. Auch nach einer vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Sensitivitätsanalyse für die Studie AWARD-5 mit dem Ziel die Patientenpopulation hinsichtlich des HbA1c-Wertes an die Population der Studie Arechavaleta 2011 anzugleichen, bleiben relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert zwischen den Patientenpopulationen der betreffenden Behandlungsarme bestehen. Entsprechend lag der mittlere HbA1c-Ausgangswert in der Studie AWARD-5 mit 7,8 % oberhalb des Wertes in der Studie Arechavaleta 2011 (7,5 %).

Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-6 und LEAD-2 (26 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da einerseits die Populationen der jeweiligen Studien in Bezug auf den Ausgangs-HbA1c-Wert nicht hinreichend ähnlich (Abweichung von 0,3 % zwischen den betreffenden Studienarmen) waren und andererseits auch die Senkung der HbA1c-Werte in den jeweiligen Liraglutidarmen der beiden Studien nicht vergleichbar war (Unterschied von 0,44 %). Weiterhin war in der Studie LEAD-2 nicht sichergestellt, dass die Patienten die für sie maximal tolerierbare Metformindosis erhalten hatten, da die tägliche Metformindosis nur bis maximal 2000 mg auftitriert werden konnte, so dass nicht für alle Patienten davon ausgegangen werden kann, dass diese tatsächlich das Einschlusskriterium „wenn Metformin alleine den Blutzucker nicht ausreichend senkt“ erfüllen.

Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 (104 Wochen) wurde zunächst als ungeeignet für die Nutzenbewertung eingestuft, da aufgrund einer bestehenden Unvollständigkeit der Daten zu den Nebenwirkungen keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Dulaglutid hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten für den indirekten Vergleich III eingereicht. Auch nach Betrachtung der Gesamtheit der vorliegenden Daten ist der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und Nauck 2007/Seck 2010 für die Ableitung des Zusatznutzens von Dulaglutid nicht geeignet, da die Studienpopulationen der beiden Studien nicht hinreichend ähnlich sind. Die Studie AWARD-5 schließt Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 7,0 % und 9,5 % ein, die Studie Nauck 2007/Seck 2010 Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert zwischen 6,5 % und 10 % ein. Es bestehen zudem relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert: Bei Patienten der AWARD-5 Studie liegen die HbA1c-Ausgangswerte im Mittel bei 8,15 %, bei Patienten der Nauck 2007/Seck 2010-Studie bei 7,65 %. Die eingeschlossenen Patientenpopulationen sind daher insgesamt nicht ausreichend ähnlich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Sensitivitätsanalyse auf Basis einer Anpassung der Einschlusskriterien der

AWARD-5-Studie an die der Studie Nauck 2007/Seck 2010 kann keine ausreichende Ähnlichkeit der Populationen herstellen.

Indirekter Vergleich IV

AWARD-5 (Dulaglutid-Studie)

Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie (Phase II/III) zum Vergleich von Dulaglutid und Sitagliptin jeweils in der Kombination mit Metformin, die in zwei Stadien unterteilt war. Stadium I diente der Dosisfindung, im Stadium II wurden zwei Behandlungsarme ausgewählt und fortgeführt. Dies waren die Dosierungen 0,75 mg 1 x wöchentlich bzw. 1,5 mg Dulaglutid 1 x wöchentlich. Die Auswahl erfolgte anhand eines prädefinierten Clinical utility index (CUI), in den die Veränderungen vom HbA1c-Ausgangswert, des Gewichts, des Pulses und des diastolischen Blutdrucks eingingen.

In Stadium II der Studie wurden 972 Patienten im Verhältnis 2:2:2:1 in die ausgewählten Behandlungsarme Dulaglutid (0,75 mg/Woche), Dulaglutid (1,5 mg/Woche), Sitagliptin und Placebo (nach 26 Wochen¹⁰ gefolgt von Sitagliptin) (jeweils in Kombination mit Metformin) randomisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind 2 der 4 Behandlungsarme relevant (1,5 mg/Woche Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Sitagliptin in Kombination mit Metformin).

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die Metformin oder ein anderes orales Antidiabetikum in der Monotherapie oder eine Kombinationstherapie von Metformin mit einem anderen oralen Antidiabetika erhalten hatten und unter dieser Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten (HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 9,5\%$ zu Beginn der Run-in-Phase). 88,2 % bzw. 86,3 % (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) der Patienten in dieser Studie bekamen bei Studieneinschluss Metformin (als Mono- oder Zweifachkombination). Zudem waren auch Patienten ohne Vorbehandlung mit unzureichender Blutzuckerkontrolle, definiert als HbA1c-Wert $\geq 8\%$ und $\leq 9,5\%$ zu Beginn der Run-in-Phase eingeschlossen (Anteil unter 10 %).

Die Studie umfasste nach dem Screening eine Lead-in-Phase mit einer Dauer von bis zu 11 Wochen, eine 104-wöchige Behandlungsphase (Stadium I und II) und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. Die Patienten mussten vor Randomisierung mindestens 6 Wochen eine stabile Metformin-Dosis von ≥ 1500 mg/Tag erhalten haben, ggf. zusätzliche orale Antidiabetika wurden in der Lead-in-Phase abgesetzt.

Die Studie AWARD-5 war darauf ausgelegt, eine Patientenpopulation einzuschließen, die trotz Monotherapie mit Metformin mit einer Dosis ≥ 1500 mg täglich eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweist. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Patienten weitgehend der Zielpopulation des oben genannten Anwendungsgebietes von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin entsprechen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Behandlungswochen.

Die Patienten erhielten je nach Behandlungsarm 1,5 mg/Woche Dulaglutid oder 100 mg/Tag Sitagliptin (sowie zusätzlich jeweils ≥ 1500 mg/Tag Metformin). Eine bedarfsabhängige Eskalation der Studienmedikation war nicht vorgesehen.

¹⁰ Ausgehend vom Beginn der Studie mit Stadium I.

Eine Notfallmedikation war in dieser Studie nicht erlaubt. Bei persistierenden Hyperglykämien mit Blutglukosewerten über prädefinierten Grenzwerten mussten die Patienten die Studie abbrechen.

HARMONY 3 (Glimepirid-Studie)

Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte doppelblinde vierarmige Zulassungsstudie (Phase III) von Albiglutid mit einer Behandlungsphase von insgesamt 156 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von mindestens 1500 mg/Tag über mindestens 8 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$ zu Beginn der Run-in-Phase). Die Studie umfasste eine 2-wöchige Screeningphase, eine 4-wöchige Run-in-/Stabilisierungsphase, eine doppelblinde, randomisierte Behandlungsphase von 156 Wochen sowie eine Nachbeobachtung von 8 Wochen. Eine Interimsanalyse war gemäß Protokoll geplant, nachdem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten.

Es wurden insgesamt 1049 Patienten im Verhältnis 3:3:3:1 in die 4 Behandlungsarme Albiglutid + Metformin, Glimepirid + Metformin, Sitagliptin + Metformin und Placebo + Metformin randomisiert. In den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarmen wurden 317 Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Metformin sowie 313 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen.

Alle Patienten wurden mit Metformin in stabiler, maximal tolerierbarer Dosierung von mindestens 1500 mg täglich behandelt. Patienten im Interventionsarm wurden zusätzlich mit einer fixen Dosis von 100 mg/Tag Sitagliptin oder eine Dosis von 2 mg/Tag Glimepirid behandelt, die ab Woche 4 maskiert auf 4 mg/Tag erhöht werden konnte. Insgesamt haben 57 % der Patienten im Glimepiridarm im Verlauf der Studie eine Dosiserhöhung erhalten. Diese Dosiserhöhung erfolgte im Mittel nach 41,6 Wochen¹¹.

In den beiden Behandlungsarmen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin zeigt sich insgesamt ein weitgehend einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe. Die maximale Differenz im HbA1c-Wert zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt bei ca. 0,2 Prozentpunkten.

Eine hyperglykämische Notfallmedikation war nach Wahl des Prüfarztes zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Patienten, die eine Dosiserhöhung der Studienmedikation erhalten hatten, mussten diese höhere Dosis für mindestens 4 Wochen erhalten haben, bevor eine hyperglykämische Notfallmedikation eingesetzt werden konnte.

Ähnlichkeit der Studien

In beiden Studien (AWARD-5 (Dulaglutid-Studie) und HARMONY 3 (Glimepirid-Studie)) entsprechen die Patienten weitgehend der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung trotz einer Monotherapie mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag)). Hinsichtlich der Charakteristika Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, HbA1c-Wert zu Studienbeginn ($\sim 8,1\%$ in allen Behandlungsarmen) und BMI besteht weder zwischen den Studien noch zwischen den einzelnen Armen der jeweiligen Studien ein relevanter Unterschied. Das

¹¹ Angaben aus der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Albiglutid (Tragende Gründe S. 9).

mittlere Gewicht der Patienten in der Studie AWARD-5 war mit 86,7 bzw. 86,0 kg (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) etwas niedriger als in der Studie HARMONY 3 (90,3 bzw. 91,8 kg im Sitagliptin- bzw. Glimepiridarm).

Da keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulation zwischen den Studienpopulation aus den vorliegenden Daten hervorgehen, kann von einer hinreichenden Ähnlichkeit für einen adjustierten indirekten Vergleich ausgegangen werden.

Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes in den ersten drei Monaten der Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Somit führt das eingesetzte Glimepirid-Regime wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten unter Glimepirid.

Die Vergleichbarkeit des Brückenkomparators (Sitagliptin + Metformin) wird für die vorliegenden Studien als ausreichend angesehen, da zum einen die Dosierung identisch war (100 mg/Tag Sitagliptin in Kombination mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin.) und zum anderen eine vergleichbare Senkung des HbA1c-Wertes in den Sitagliptinarmen beider Studien beobachtet wurde.

Insgesamt werden die beiden Studien AWARD-5 und HARMONY 3 als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zu den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher¹²

Mortalität und Morbidität

Mortalität

Die Gesamtmortalität wurde in den Studien nicht als eigener Endpunkt erhoben, aber im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee.

In der Studie AWARD-5 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid + Metformin auf. In der HARMONY 3 Studien traten insgesamt drei Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.

Morbidität

Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität lagen keine für einen direkten oder indirekten Vergleich verwertbaren Daten für Dulaglutid (in Kombination mit Metformin) vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

Ergänzende Endpunkte

¹² 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.

Der in beiden Studien gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde sowohl für die Studie AWARD-5 als auch für die Studie HARMONY 3 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt.

Ein Vergleich der HbA1c-Werte unter Dulaglutid + Metformin (AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine stärkere Reduktion des HbA1c-Wertes bei einer Behandlung mit Dulaglutid als unter einer Behandlung mit Glimepirid. Die Veränderung zum Zeitpunkt Woche 104 ist statistisch signifikant (Mittelwertdifferenz = -0,59 [-0,84; -0,34]; $p = <0,001$).

Des Weiteren wurden eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -3,17, 95 %-KI [-4,09; -2,25], $p <0,001$) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

Es liegen daher insgesamt für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

Lebensqualität

Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich.

Nebenwirkungen

Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt "Studienabbrüche wegen UE" ist zu berücksichtigen, dass in der Studie AWARD-5 eine "persistierende Hyperglykämie" anhand strikter Grenzwerte für Nüchternblutglukose und HbA1c definiert war, und dass Patienten, die diese Kriterien erfüllten, die Studie wegen unzureichender glykämischer Kontrolle beenden mussten und diese Studienabbrüche in die Gesamtzahl der Studienabbrüche eingehen. Im Unterschied hierzu war in der Studie HARMONY 3 eine hyperglykämische Notfallmedikation innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Die im Vergleich zu der in HARMONY 3 erfolgte striktere Operationalisierung in der Studie AWARD-5 kann zu einer höheren Anzahl von Studienabbrüchen sowohl wegen unzureichender glykämischer Kontrolle als auch wegen UE/Tod führen und kann damit ggf. zu einer Überschätzung der Anzahl an Therapieabbrüchen zuungunsten von Dulaglutid zur Folge haben.

Symptomatische Hypoglykämien

Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien wurden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen mit einem Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl vor.

Eine Analyse der Hypoglykämien mit einem niedrigeren Blutzuckerschwel­lenwert (≤ 54 mg/dl) besitzen zwar eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz, entsprechende Ergebnisse für den Sitagliptin- und Glimepiridarm der Studie HARMONY 3 sind jedoch nicht publiziert.

Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin (RR= 0,18; 95 %-KI [0,06; 0,51]; $p = 0,001$).

Für die Studie HARMONY 3 wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte mit Ausnahme der schweren und symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker < 70 mg/dl) als niedrig eingestuft. Die Endpunkte der schweren und symptomatischen Hypoglykämien wurden aufgrund der Unsicherheiten zum Einsatz von Glimepirid in der Studie als potenziell verzerrt eingestuft.

Dies ergibt sich aus dem in der Studie angewendeten Dosierungsschema von Glimepirid. Gemäß Zulassung beträgt die Anfangsdosierung von Glimepirid 1 mg. Auch eine initiale Gabe von 2 mg Glimepirid ist aus der Angabe der Fachinformation ableitbar. Eine schrittweise Erhöhung, bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung auf 2, 3 oder 4 mg Glimepirid ist gemäß Fachinformation möglich. Dosen von mehr als 4 mg Glimepirid pro Tag verbessern nur in Einzelfällen die Wirkung. In der vorliegenden Studie wurde eine Anfangsdosierung von 2 mg eingesetzt, bei Bedarf konnte eine maskierte Dosiserhöhung auf 4 mg Glimepirid erfolgen. Die Dosierungen 1 und 3 mg Glimepirid standen zwar nicht zur Verfügung, die Patienten hatten jedoch im Mittel einen hohen Ausgangs-HbA1c Wert von 8,1 % und Nüchtern-Blutzuckerwerte zwischen 160 - 180 mg/dl in beiden Behandlungsarmen, die eine Anfangsdosierung von 2 mg Glimepirid, auch unter Berücksichtigung des Versorgungsalltags in Deutschland, rechtfertigen.

Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (in der Studie AWARD-5) und Glimepirid + Metformin (in der Studie HARMONY 3) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine Reduktion des HbA1c-Wertes durch Dulaglutid (1,5 mg) bereits in den ersten 3 Monaten der Behandlung (-1,26 %), welche die maximale unter Glimepirid beobachtete Reduktion (ca. -0,82 % zu Woche 12)¹³ deutlich übertrifft. Das in der Studie HARMONY 3 eingesetzte Glimepirid-Therapie­regime führt daher wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten des Glimepiridarms der Studie HARMONY 3 im Vergleich zu den Patienten des Dulaglutidarms der Studie AWARD-5.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid in Kombination mit Metformin).

Schwere Hypoglykämien

In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)¹⁴, das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren

¹³ Geschätzter Wert aus IQWiG Nutzenbewertung zu Albiglutid A 15-07 vom 29. April 2015.

¹⁴ American Diabetes Association (ADA). Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the ADA Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care 2005; 28(5): 1245-1249.

Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Da in den beiden relevanten Studienarmen in dem vorliegenden Auswertungszeitraum keine Ereignisse auftraten, bleibt dies ohne Konsequenzen für die Bewertung, ein größerer oder geringerer Schaden für Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimpepid + Metformin ist damit nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Für den Endpunkt *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* ((SOC¹⁵) nach MedDRA¹⁶) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es lässt sich daher weder ein größerer noch ein geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpepid) ableiten.

Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz* und *Dyspepsie* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (Relatives Risiko (RR) = 3,32; 95 %-KI [1,50; 7,38]; p = 0,003), Diarrhö (RR = 3,11; 95 %-KI [1,48; 6,52]; p = 0,003) und Erbrechen (RR = 4,64; 95 %-KI [1,68; 12,85]; p = 0,003) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimpepid + Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-5 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt¹⁷.

Gemäß der Angaben im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA ist studienübergreifend die Inzidenz für „Erbrechen“ nach der ersten Gabe der Studienmedikation am höchsten und erreicht nach einigen Gaben einen „Steady-State“ mit einer medianen Wahrscheinlichkeit für Erbrechen (pro Stunde) von ca. 1 % sowie einer medianen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übelkeit pro Stunde von ca. 2 %¹⁸.

Auch gemäß Fachinformation von Dulaglutid waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse während der ersten 2 – 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab¹⁹.

Hinsichtlich der Dauer der gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse *Übelkeit, Diarrhoe* und *Erbrechen* ist gemäß Studienbericht²⁰ festzustellen, dass unter einer Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit Metformin die mediane Dauer dieser unerwünschten Ereignisse zwischen 3 und 14 Tagen lag, die mittlere Dauer jedoch zwischen 13 und 104

¹⁵ System Organ Class.

¹⁶ Medical Dictionary for Regulatory Activities.

¹⁷ Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht; Zeitpunkt 52 Wochen.

¹⁸ EPAR Trulicity, Seiten 52 und 123, Stand September 2014.

¹⁹ Fachinformation Trulicity® (Stand November 2014).

²⁰ Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBCF_Studienbericht, Zeitpunkt 24 Monate.

Tagen und damit für einen Teil der Patienten die nicht schweren Nebenwirkungen *Übelkeit*, *Diarrhoe* und *Erbrechen* nicht nur vorübergehender Natur waren.

Im Einzelnen lag die mittlere Dauer des Endpunktes *Übelkeit* bei 104 Tagen, bei einer medianen Dauer von 14 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit Ereignis *Übelkeit* (17,4%) hielt diese zwischen ein und vier Tage, bei weiteren 25 % mehr als 67 bis hin zu 729 Tage an. Für den Endpunkt *Erbrechen* (aufgetreten bei 13,5% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 13 Tagen, bei einem Median von 3 Tagen. Bei 25 % der Patienten mit diesem Ereignis hielt das *Erbrechen* zwischen ein und zwei Tage; bei weiteren 25 % mehr als 8 bis hin zu 190 Tage an. Für den Endpunkt *Diarrhoe* (aufgetreten bei 16,1% der Patienten) lag die mittlere Dauer bei 64 Tagen, bei einem Median von 8 Tagen. Bei 25 % der betroffenen Patienten hielten die Durchfälle zwischen ein und drei Tage, bei weiteren 25 % mehr als 25 bis hin zu 710 Tage an.

Angaben über die Dauer der gastrointestinalen Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor.

Hinsichtlich der Interpretation der Daten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten Ereignisse wie *Übelkeit*, *Erbrechen*, *Dyspepsie* und *Diarrhö* in der Regel eng miteinander verbunden sind. Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt.

Für die Endpunkte *Übelkeit*, *Diarrhö* und *Erbrechen* ergibt sich in der Gesamtansicht der vorgelegten Daten ein größerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

Reaktionen an der Einstichstelle

Da es sich bei Dulaglutid um einen Wirkstoff handelt, das subkutan injiziert wird, werden Reaktionen an der Injektionsstelle als weitere spezifische Nebenwirkung in die Bewertung zum Zusatznutzen eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer legt zu diesem Endpunkt keine eigene Auswertung vor. Für den Endpunkt *Reaktionen an der Injektionsstelle* (SOC) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich damit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid.

Pankreatitis

Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdomineller Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (Clinical Event Classification (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. Bei keinem Patienten in den beiden relevanten Behandlungsarmen, Dulaglutid + Metformin und Glimepirid + Metformin, trat eine durch ein unabhängiges Komitee bestätigte Pankreatitis auf. Es ergibt sich somit kein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Glimepirid.

Langzeitdaten für Dulaglutid zu patientenrelevanten Endpunkten und zum generellen Sicherheitsprofil liegen noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen stehen einem Vorteil von Dulaglutid bei der Vermeidung symptomatischer, nicht schwerwiegenden Hypoglykämien (Blutzucker <70 mg/dl) Nachteile bei mehreren anderen nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen, nämlich dem Auftreten von Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen, gegenüber. Diese gastrointestinalen Nebenwirkungen sind für einen relevanten Anteil der Patienten (mind. 25 % der Patienten mit Ereignis) nicht nur vorübergehender Natur, sondern treten langfristig auf. Nach Abwägung der klinischen Relevanz der Vor- und Nachteile bei den unerwünschten Effekten ist ein Zusatznutzen für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid nicht belegt.

Fazit:

Für Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin, wenn Metformin zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt, ist auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Glimepirid auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV nicht belegt.

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

Für die Kombinationstherapie von Dulaglutid mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin, wenn Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten als ungeeignet erachtet wird, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Dulaglutid in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin, in oben genanntem Anwendungsgebiet, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff) geeignet gewesen wäre.

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

Für die Kombination von Dulaglutid mit zwei oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen adjustierten indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung zum Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Glimepirid vs. Metformin + Humaninsulin zwischen den Studien AWARD-2 und LAPTOP vor.

Bei der Studie AWARD-2 handelt es sich um eine 1:1:1 randomisierte, offene Studie mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer, in die 810 Patienten eingeschlossen waren (535 Patienten in die für die Nutzenbewertung relevanten Arme). In der Studie wurde Dulaglutid + Metformin + Glimepirid im Vergleich zu Insulin glargin + Metformin + Glimepirid untersucht.

Bei der LAPTÖP-Studie handelt es sich um eine 1:1 randomisierte, offene Studie mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer, in die 371 Patienten eingeschlossen waren. In der Studie wurde die Gabe von Premixed-Insulin (30 % Normalinsulin / 70 % NPH-Insulin) mit Insulin glargin + Metformin + Glimepirid verglichen.

Die beiden Studien sind sowohl hinsichtlich des Brückenkomparators als auch hinsichtlich der Studienpopulation nicht ausreichend vergleichbar. Zum einen sind die eingesetzten Insulintitrationsschemata in den Brückenkomparator-Armen unterschiedlich. Dies spiegelt sich in unterschiedlichen Verläufen der HbA1c-Werte im Verlauf der Studie wider. Zum anderen lagen den Studien unterschiedliche Einschlusskriterien (z. B. Alter (≥ 18 Jahre vs. 35 bis 75 Jahre), BMI (≥ 23 und ≤ 45 kg/m² vs. ≤ 35 kg/m²), HbA1c-Wert ($\geq 7,0\%$ und $\leq 11\%$ vs. $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$), Glimepiriddosis (≥ 4 mg/Tag vs. 3 oder 4 mg/Tag und Metformindosis ($\geq 1,500$ mg/Tag vs. ≥ 850 mg/Tag)) zugrunde, was zu nicht vergleichbaren Studienpopulationen führt. So betrug u. a. die Differenz der HbA1c-Ausgangswerte 0,75 %. Die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Sensitivitätsanalyse stellt die Vergleichbarkeit der beiden Studien nicht ausreichend her.

Zudem ist die Eignung der LAPTÖP-Studie für den indirekten Vergleich fraglich, da nicht sichergestellt ist, dass die in die LAPTÖP-Studie eingeschlossenen Patienten mehrheitlich der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung unter maximal tolerierbarer Metformindosis) entsprechen, da gemäß Einschlusskriterien Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (≥ 1 Jahr) eingeschlossen wurden, die trotz einer stabilen Dosierung von Sulfonylharnstoff und Metformin (mindestens 850 mg/Tag) eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Somit wurden Patienten ab einer minimalen täglichen Dosis von 850 mg Metformin (bei einer mittleren täglichen Metformin-Dosis von $1894,5 \pm 475,1$) eingeschlossen.

Für die Dreifachkombinationstherapie von Dulaglutid mit 2 oralen Antidiabetika liegen somit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) vor, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dulaglutid in der Kombination mit kurzwirksamen Insulin wie folgt bewertet:

Für die Kombination von Dulaglutid mit kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin, wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Humaninsulin wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die direkt vergleichende Studie H9X-MC-GBDD (AWARD-4, im Folgenden AWARD-4 genannt) vorgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer definiert abweichend Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin übertragbar seien. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, kann die Studie berücksichtigt werden, da in diesem Fall von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann.

Bei der Studie AWARD-4 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie (Phase III) mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Die Studie war doppelblind für die unterschiedlichen Dosierungen der Prüfintervention und offen für die Vergleichsintervention. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung bei einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit einer oralen antidiabetischen Therapie zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Gemäß den Einschlusskriterien wurden in die Studie AWARD-4 Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0$ % und $\leq 11,0$ % eingeschlossen. Der mittlere HbA1c-Ausgangswert lag zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen bei 8,5 % und bei etwa 55 % der Patienten unter 8,5 %.

Es wurden 884 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert 3 Behandlungsarmen zugeteilt: Die Patienten erhielten entweder Dulaglutid 0,75 mg wöchentlich (293 Patienten), Dulaglutid 1,5 mg wöchentlich (295 Patienten) oder das langwirksame Insulin-Analoga Insulin glargin (296 Patienten), jeweils in Kombination mit dem kurzwirksamen Insulin lispro (Bolusinsulin) mit oder ohne Metformin (≥ 1500 mg/Tag). Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin wurden die Ergebnisse des Dulaglutidarms mit der Dosierung von 1,5 mg/Woche herangezogen, da es sich gemäß Fachinformation um die empfohlene Wochendosis handelt.

Die Studie umfasste nach der Screeningphase eine 9-wöchige Einleitungsphase, eine 52-wöchige Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 26 Wochen.

Im Studienverlauf wurde die Insulintherapie mit Insulin glargin und Insulin lispro nach definierten Algorithmen optimiert. Die Anpassung der Insulin glargin-Dosis erfolgte basierend auf den 3 vorangegangenen Nüchternplasmaglukosewerten, wobei ein Zielwert zwischen 71 und 99 mg/dl angestrebt wurde. Die Anpassungen der Insulin lispro-Dosis für die Gabe vor dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendessen erfolgte (für alle

Behandlungsgruppen gleich) ebenfalls nach einem präspezifizierten Algorithmus, auf Basis der 3 letzten Nüchternplasmaglukosewerte vor dem Mittagessen, dem Abendessen und vor dem Zubettgehen. Die Zielwerte lagen hierbei zwischen 71 und 100 mg/dl (vor dem Mittagessen, dem Abendessen) bzw. zwischen 71 und 130 mg/dl (vor dem Zubettgehen). Somit wurde in beiden Behandlungsarmen eine zielwertgerichtete Insulintherapie mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung durchgeführt.

Ausmaß des Zusatznutzens

Zu den Ergebnissen der Studie AWARD-4:

Für die in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte lagen teilweise Auswertungen zu mehreren Zeiträumen vor. Für die vorliegende Bewertung wurde für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum (auch nach Gabe der Notfallmedikation) herangezogen, sodass für die meisten Endpunkte Auswertungen zum Zeitpunkt 52 Wochen in die Bewertung eingehen.

Mortalität und Morbidität

Mortalität

Die Studie AWARD-4 war nicht prospektiv darauf ausgelegt, Unterschiede der Mortalität zu erfassen. Dies zeigt sich an der Fallzahlplanung, der kurzen Studiendauer, der kurzen Nachbeobachtungszeit von 4 Wochen und der geringen Ereignisrate. Todesfälle wurden nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee.

In der Studie AWARD-4 traten insgesamt ein Todesfall unter Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin und drei Todesfälle unter Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.

Morbidität

Kardiovaskuläre Morbidität

Der Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer operationalisiert als Anzahl der Patienten mit mindestens einem adjudizierten kardiovaskulären Ereignis, zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen²¹ kardiovaskulären Ereignissen (SOC für kardiale Ereignisse). Der pharmazeutische Unternehmer stellt die Gesamtereignisraten dar, nicht jedoch die Ergebnisse der einzelnen Komponenten. Aufgrund der fehlenden Darstellung der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes erfolgt keine Bewertung dieses Endpunktes.

Somit liegen zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen keine verwertbaren (Langzeit)daten für Dulaglutid (in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin) vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

²¹ Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris, Koronarintervention (koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarintervention).

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Daten zum Gesundheitszustand wurden mithilfe des EQ-5D VAS (visuelle Analogskala des Euro-QoL-5D Fragebogens) erhoben. Im direkten Vergleich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid und Insulin glargin jeweils in der Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist daher ein Zusatznutzen von Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin nicht belegt.

Ergänzende Endpunkte

Der in der Studie gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 26 stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde für die Studie AWARD-4 als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt. Die EMA stellt im öffentlichen Bewertungsbericht die Überlegenheit gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der HbA1c-Senkung fest²². Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte sind beschränkt auf Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen. Zum Zeitpunkt 52 Wochen zeigt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten des Behandlung mit Dulaglutid (Mittelwertdifferenz = -0,25; %-KI [-0,42; -0,07], $p < 0,005$). Aus der Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert von $< 6,5$ bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich keine Hinweise darauf, dass sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unterscheidet.

Des Weiteren wurde eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -3,31; %-KI [-4,17; -2,45]; $p < 0,001$) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung der beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

Lebensqualität

Für die in der Studie AWARD-4 eingesetzten Erhebungsinstrumente (EQ-5D, APPADL/IW-SP und LBSS) lag keine adäquate Validierung für die Zielpopulation vor. Es liegen in der Studie AWARD-4 somit keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE (Patienten mit ≥ 1 SUE) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin für den Zeitraum bis Woche 52 (RR= 0,50; 95 %-KI [0,33; 0,77]; $p = 0,001$). Es traten Ereignisse über alle Organklassen hinweg ohne Häufung in einem Bereich auf. Unter dem Endpunkt SUE wurden auch Hypoglykämien erfasst, es ergibt sich jedoch kein Anzeichen dafür, dass das Ergebnis mit oder ohne Einbeziehung der Ereignisse zu Hypoglykämien unterschiedlich war. Damit ergibt sich insgesamt für den Endpunkt SUE ein geringerer Schaden der Kombination

²² EPAR Trulicity, Seite 79, Stand September 2014.

Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin).

Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)

Die Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin führt im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin zu einem statistisch signifikant größeren Anteil von Patienten mit Abbruch wegen UE für den Zeitraum bis Woche 52 (31 (10,5 %) vs. 9 (3 %); RR = 3,46; 95 %-KI [1,67; 7,13]; $p < 0,001$). Unter dem Endpunkt Abbruch wegen UE wurden auch Hypoglykämien erfasst, das Ergebnis bleibt jedoch auch nach Abzug der Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant. Übelkeit und Dyspepsie aus der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* waren die häufigsten Abbruchgründe aufgrund von UE im Dulaglutidarm (jeweils 8 und 3 Patienten) bei einer Gesamtrate von 31 Patienten (10,5 %). Im Kontrollarm waren weder Übelkeit noch Dyspepsie ursächlich für einen Therapieabbruch.

Es ergibt sich insgesamt ein größerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) für den Endpunkt Abbruch wegen UE.

Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl)

Für die vorliegende Bewertung wurden die Ergebnisse zu den Endpunkte zu Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (< 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Für die Endpunkte zu symptomatischen Hypoglykämien mit den Blutzuckergrenzwerten von < 54 mg/dl sowie von ≤ 70 mg/dl zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 52. Es kann daher weder von einem größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) ausgegangen werden.

Schwere Hypoglykämien

In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)¹⁴, das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Für diesen Endpunkt lagen somit keine verwertbaren Daten vor.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts,

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigt sich im direkten Vergleich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Unter Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin traten bei 142 (80,3 %) Patienten ein den Gastrointestinaltrakt betreffendes Ereignis auf gegenüber 54 betroffene Patienten (18,2 %) unter Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro (RR = 2,64; 95 %-KI [2,02; 3,45]; $p = < 0,001$). Es ergibt sich somit ein größerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur zweckmäßigen

Vergleichstherapie Inulins glargin + Insulin lipro, jeweils in Kombination mit oder ohne Metformin.

Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Erbrechen

Den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse wurden anhand der *Preferred Terms Übelkeit, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Dyspepsie sowie Erbrechen* berücksichtigt. Für die Endpunkte Übelkeit (RR = 7,63; 95 %-KI [4,02; 14,45]; $p < 0,001$), Diarrhö (RR = 2,79 [1,67; 4,66]; $p = < 0,001$), Erbrechen (RR = 7,22 [2,88; 18,15]; $p < 0,001$), Dyspepsie (RR = 27,09 [3,71; 198,07]; $p < 0,001$) sowie Appetitlosigkeit (RR = 55,19 [3,38; 900,51]; $p = 0,001$) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem langwirksamen Insulin in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen werden gemäß Studienbericht zur Studie AWARD-4 von den Patienten überwiegend als leicht bis moderat eingeschätzt²³.

Gemäß der Angaben im öffentlichen Bewertungsbericht der EMA ist studienübergreifend die Inzidenz für „Erbrechen“ nach der ersten Gabe der Studienmedikation am höchsten und erreicht nach einigen Gaben einen „Steady-State“ mit einer mediane Wahrscheinlichkeit für Erbrechen (pro Stunde) von ca. 1% sowie einer medianen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Übelkeit pro Stunde von ca. 2%¹⁸.

Auch gemäß Fachinformation waren die Ereignisse typischerweise leichten oder mäßigen Schweregrades, sie wurden hauptsächlich während der beiden ersten Behandlungswochen berichtet und nahmen während der nächsten 4 Wochen rasch ab. Danach blieb die Rate relativ konstant. In Studien zur klinischen Pharmakologie, die bei Typ 2 Diabetikern bis zu 6 Wochen lang durchgeführt wurden, wurde die Mehrzahl der gastrointestinalen Ereignisse während der ersten 2 - 3 Tage nach der Initialdosis berichtet, die Häufigkeit nahm mit den weiteren Injektionen ab¹⁹.

Daten zur Dauer der nicht schwerwiegenden unerwünschten gastrointestinalen Ereignisse liegen für die Studie AWARD-4 nicht vor.

Für den Endpunkt Erbrechen zeigt sich zudem ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest $p = 0,034$).

Während bei Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vorliegt ist bei Patienten ≥ 65 Jahre der Effekt gleichgerichtet, die Anteile von Patienten mit Erbrechen unterscheiden sich jedoch nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsarmen. Es ergibt sich ein größerer Schaden von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin für die Patientengruppe < 65 Jahre, nicht jedoch für die Patientengruppen ≥ 65 Jahre.

Pankreatitis

Alle Fälle von akuter, eventuell akuter Pankreatitis, asymptomatischer pankreatischer Enzymwerterhöhung und schwerwiegender UE (abdomineller Schmerz) wurden durch ein unabhängiges Komitee (Clinical Event Classification (CEC) Group) beurteilt und adjudiziert. In keinen der beiden relevanten Behandlungsarmen traten Pankreatitiden auf. Ein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur Vergleichstherapie Insulin Glargin + Insulin lispro jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin lässt sich nicht ableiten

²³ Gemäß Studienbericht M4A_H9X_MC_GBDD_Studienbericht, Zeitpunkt 52 Wochen.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden als weitere spezifische Nebenwirkungen erhoben. Diese wurden mithilfe von mehreren MedDRA-Terms klassifiziert und beinhalteten (lokale) Ereignisse, die mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder, die von den Prüfarzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz. Es treten keine Behandlungsunterschiede zwischen der den relevanten Behandlungsarmen auf. Ein größerer oder geringerer Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro im Vergleich zur Vergleichstherapie Insulin Glargin + Insulin lispro jeweils in der Kombination mit oder ohne Metformin lässt sich nicht ableiten.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich ein geringer Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Metformin. Dieser ist begründet in der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen. Dem gegenüber steht zwar ein größerer Schaden hinsichtlich der Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie der gastrointestinalen Nebenwirkungen, welcher jedoch nach Abwägung der jeweiligen klinischen Relevanz eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht rechtfertigt.

Fazit:

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleiben ein positiver und mehrere negative Effekte für Dulaglutid. In der Abwägung stellen die negativen Effekte für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und Appetitlosigkeit den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE nicht gänzlich infrage. Dennoch führen sie zu einer Abschwächung des Vorteils, sodass sich insgesamt ein geringer Zusatznutzen von Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin ergibt.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie Anhaltspunkt eingeordnet.

Da zur Herleitung eines Zusatznutzen von Dulaglutid in der Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Insulin) vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse einer einzelnen randomisierten kontrollierten Studie (AWARD-4) vorgelegt wurde, ist eine Einordnung in der Kategorie „Beleg“ nicht gerechtfertigt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie AWARD-4 als niedrig eingestuft.

Auf Ebene der Endpunkte führt die mangelnde Verblindung der Prüfintervention vs. der aktiven Vergleichssubstanz bei subjektiv berichteten Endpunkten zu einem als hoch eingestuftes Verzerrungspotenzial. Entsprechend wurde für folgende Endpunkte das Verzerrungspotenzial abweichend von der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers als hoch eingeschätzt: EQ-5D-VAS, Abbruch wegen UE, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl), Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Pankreatitis, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (auf Basis der SOC-Gesamtrate), Dyspepsie und Reaktionen an der Injektionsstelle.

Bei dem Endpunkt SUE handelt es sich demgegenüber um einen Endpunkt mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen. Für die Aussagesicherheit für die Ergebnisse zu diesen Endpunkt kann somit von einem Hinweis auf einen geringeren Schaden unter der Behandlung von Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Metformin ausgegangen werden.

Hinsichtlich der Interpretation der Daten zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen ist festzustellen, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von GLP-1 Rezeptoragonisten Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhö in der Regel eng miteinander verbunden sind. Es ist daher fraglich, inwieweit einzelne Symptome getrennt voneinander und als eine jeweils separate Schadenskategorie betrachtet und bewertet werden können bzw. es zu einer Überschätzung des durch Dulaglutid verursachten Schadens kommt.

In Bezug auf die unter einer Behandlung mit Dulaglutid auftretenden spezifischen Nebenwirkungen in Form von Ereignissen, die den Gastrointestinaltrakt betreffen, ist zudem anzumerken, dass sich diese auch als Abbruchgründe im Endpunkt *Abbruch wegen Unerwünschten Ereignissen (UE)* wiederfinden und es somit zu einer doppelten Betrachtung und damit ggf. zu einer Überschätzung von Schadensaspekten in der Kategorie Nebenwirkungen kommt.

Detaillierte Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte während der Studie liegen nicht vor. Es sind lediglich Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen vorhanden. Aus der Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert von < 6,5 bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unterscheidet. Es ist somit nicht von einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der Studienergebnisse (beispielsweise für den Endpunkt Hypoglykämie) auszugehen.

In der Abwägung der Effekte unter einer Behandlung mit Dulaglutid für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird der Hinweis auf einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt SUE durch die Anhaltspunkte für einen größeren Schaden bei insgesamt sieben Endpunkten der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Nebenwirkungen abgeschwächt. Die für die Endpunkte *Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie* und *Appetitlosigkeit* vorliegenden Nachteile stellen den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE jedoch nicht gänzlich in Frage.

In der Gesamtbetrachtung weist die Studie AWARD-4 ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene in Verbindung mit einem zumeist hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufgrund mangelnder Verblindung der Prüflingintervention vs. der aktiven Vergleichssubstanz auf. Mögliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studie, die sich insbesondere hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen ergeben könnten, rechtfertigen eine Herabstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt, so dass hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen wird.

Fazit:

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung liegt in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Humaninsulin vor.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dulaglutid (in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein.

Vor dem Hintergrund der fehlenden Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit sowie der Abschwächung des Vorteils bei der Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen durch als kontrollierbar und behandelbar eingestuftes gastrointestinales nicht schwere Nebenwirkungen kann insgesamt nicht von einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ausgegangen werden. Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen ist daher nicht gerechtfertigt.

Für die Kombination von Dulaglutid in Kombination mit Insulin außer der ausschließlichen Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum) legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika der Wirkstoffklasse der DPP-IV Inhibitoren (Gliptine) sowie für den GLP1-Rezeptoragonisten Lixisenatid (Beschluss vom 4. September 2014) angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

Die am 27. März 2015 vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlichte Information²⁴ über eine Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation von Metformin hinsichtlich der Kontraindikation bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (Absenkung der Grenze für die Kreatinin-Clearance, ab welcher Metformin kontraindiziert ist, von vormals < 60 ml/min (bzw. eGFR < 60/ 1.73m²) auf jetzt < 45 ml/min

²⁴ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Metformin: Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation hinsichtlich der Kontraindikation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion URL: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-metformin.html>.

(bzw. eGFR < 45 ml/min /1.73m²)) hat keinen Einfluss auf die Bestimmung der Patientenzahlen.

2.3 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: 23. 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2015).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Dulaglutid in der Monotherapie beträgt die empfohlene Dosis 0,75 mg einmal wöchentlich subkutan appliziert. In der Kombinationstherapie beträgt die empfohlene Dosis 1,5 mg einmal wöchentlich subkutan appliziert. Bei möglicherweise gefährdeten Personen, wie Patienten ab 75 Jahren, kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden. Der Kostendarstellung der Kombinationstherapien wird die Wirkstärke 1,5 mg zu Grunde gelegt.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3 000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die

Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1 000 mg Metformin/ Tablette zu Grunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt^{25,26}. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Gemäß Fachinformation²⁷ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid, Glimepirid sowie Humaninsulin (NPH-Insulin) jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Für die Kombination Dulaglutid mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt. Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer

²⁵ J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 20–24.

²⁶ Fachinformation Insuman Rapid, Stand: Dezember 2013.

²⁷ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Dezember 2013.

Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt. Im Falle einer Kombination von Dulaglutid mit Insulin können ggf. abweichende Kosten entstehen aufgrund des geringeren Insulinbedarfs. Eine Quantifizierung der ggf. erfolgten Reduzierung des Insulinbedarfs ist nicht möglich und wird in der Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden.

Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 2. September 2013 eingegangen am 3. September 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Oktober 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 23. Oktober 2013 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 26. September 2014 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 5. Januar 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung

auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 2. Februar 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Dulaglutid ist der 1. Februar 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Februar 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dulaglutid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Mai 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Mai 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 26. Mai 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2015 statt.

Mit Schreiben vom 9. Juni 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 22. Juni 2015 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juli 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Dezember 2014	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2014	Bestätigung/Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	2. Juni 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	16. Juni 2015 30. Juni 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stimmnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juli 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juli 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken